الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

الطَّيف الجرثومي لدى مرضى ذات الرئة المُحدثة بالمنفسة، والصادات الحساسة عليها

Bacterial Spectrum Among Patients with Ventilator-Associated Pneumonia (VAP), and the Antimicrobial Susceptibility Profile

بحث علمي أُعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الباطنة

إعداد طالب الدراسات العليا

خليل احمد خليل

بإشراف

أ.م.د. نزار الضاهر

2024 م

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وبقبولي:

- أن كل ما ينتج عن البحث والرسالة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث، أو أي جزء منه، نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية أو غيرها من وسائل النشر).
- ليس هناك أي جزء من هذه الرسالة اقتُبِس من عمل علمي آخر، أو أُنجِز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة، أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع

د. خليل خليل

كلمة شكر

أتقدم بجزيل الشكر للأستاذ الدكتور نزار الضاهر لتفضله بالإشراف على رسالتي وتشجيعه الدائم لي وملاحظاته البناءة في إعداد هذه الأطروحة.

كما أتوجه بشكري لجميع أعضاء الهيئة التدريسية والتعليمية في مشافي جامعة دمشق على ما بذلوه من جهود خلال مدة دراستي.

جدول المحتويات

فهرس الأشكال التوضيحية	**VI**
فهرس الجداول	**VII**
قائمة الاختصارات والمصطلحات	**VIII**
الملخص	**X**
الباب الأول: القسم التمهيدي	**1**
الباب الثاني: القسم النظري	**9**
الفصل الأول – ذات الرئة	**10**
لمحة عامة	**10**
أولاً: ذات الرئة المجتمعية (CAP)	**12**
التعريف	**12**
الوبائيات وعوامل الخطر	**12**
العوامل الممرضة	**12**
التظاهرات السريرية	**12**
التشخيص	**12**
العلاج والإنذار	**13**
ثانياً: ذات الرئة المشفوية (HAP)	**13**
التعريف	**13**
الوبائيات وعوامل الخطر	**13**
العوامل الممرضة	**14**
التظاهرات السريرية	**14**
التشخيص	**14**
العلاج والإنذار	**14**
ثالثاً: ذات الرئة المُحدثة بالمنفسة (VAP)	**15**
لمحة تاريخية	**15**
التعريف	**15**

الوبائيات وعوامل الخطر	**16**
العوامل المُمرضة	**17**
الآلية الإمراضية	**18**
التظاهرات السريرية	**19**
التشاخيص التفريقية	**19**
التشخيص	**20**
العلاج	**22**
التدابير الوقائية	**27**
الإنذار	**27**
الفصل الثاني – التنبيب الرغامي وجهاز المنفسة	**28**
لمحة تاريخية	**28**
مقدمة	**29**
استطبابات التنبيب	**29**
معدات التنبيب	**30**
معدات التهوية الآلية	**31**
عملية التنبيب	**32**
اختلاطات التنبيب والتهوية الآلية	**33**
التحذيرات المتعلقة بالمنفسة للوقاية من VAP	**34**
الفصل الثالث – الزرع الجرثومي للقشع	**36**
لمحة تاريخية	**36**
مقدمة	**37**
معدات جمع عينة قشع لدى مرضى المنفسة	**37**
عملية جمع عينة قشع لدى مرضى المنفسة	**38**
عملية الزرع الجرثومي القشع	**39**
اختبارات حساسية الصادات الحيوية	**42**
الفصل الرابع: التغطية التخبرية الأولية والـVAP	**44**
الباب الثالث: القسم العملي	**46**

الفصل الأول: الدراسة العملية	**47**
الهدف من البحث	**47**
منهج البحث وأدواته	**47**
تقديرات أخلاقية	**50**
تحليل البيانات	**50**
نص الموافقة المستنيرة	**51**
الاستبانة	**52**
الفصل الثاني: النتائج	**53**
الجزء الأول – التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة	**53**
مواصفات عينة الدراسة	**53**
التوزع النسبي للعينة وفق الجنس	**53**
التوزع النسبي للعينة وفق العمر	**53**
التوزع النسبي للعينة وفق سبب القبول في وحدة العناية المركزة	**54**
التوزع النسبي للعينة وفق استطباب التنبيب	**54**
التوزع النسبي للعينة وفق استخدام سابق لصادات حيوية	**55**
التوزع النسبي للعينة وفق زمن بدء ذات الرئة المحدثة بالمنفسة	**55**
التوزع النسبي للعينة وفق الجرثومة المسببة	**56**
التوزع النسبي لجراثيم العينة وفق زمن بدء VAP	**56**
التوزع النسبي لجراثيم العينة وفق المقاومة للصادات الحيوية	**56**
الجزء الثاني – التحليل الاستدلالي	**59**
دراسة العلاقة بين الصفات السريرية للمرضى ووجود MDR	**59**
دراسة العلاقة بين الصفات السريرية للمرضى وزمن بدء VAP	**60**
الفصل الثالث: المناقشة	**62**
الفصل الرابع: الخلاصة والمحددات والتوصيات	**67**
المراجع	**68**
Abstract	**78**

فهرس الجداول

جدول (1): حَرز CURB-65	**11**
جدول (2): حَرز الإنتان الرئوي السريري CPIS	**22**
جدول (3): التوزع النسبي للعينة وفق العمر	**53**
جدول (4): التوزع النسبي لجراثيم العينة وفق زمن بدء VAP	**57**
جدول (5): التوزع النسبي لجراثيم العينة وفق المقاومة للصادات الحيوية "جراثيم سلبية الغرام"	**58**
جدول (6): التوزع النسبي لجراثيم العينة وفق المقاومة للصادات الحيوية "جراثيم إيجابية الغرام"	**58**
جدول (7) : التوزع النسبي لجراثيم العينة وفق مقاومتها للصادات الحيوية MDR	**59**
جدول (8): علاقة كل من سبب القبول للعناية المشددة، وسبب التنبيب، واستخدام سابق للصادات مع وجود MDR	**59**
جدول (9): علاقة كل من زمن بدء VAP مع وجود MDR	**60**
جدول (10): علاقة وسطي العمر مع وجود .MDR	**60**
جدول (11): علاقة وسطي العمر للمرضى وزمن بدء VAP	**60**
جدول (12): علاقة الصفات السريرية للمرضى وزمن بدء VAP	**61**
جدول (13): مقارنة بين الدراسة الحالية وبعض الدراسات العالمية	**65**

فهرس الأشكال التوضيحية

الشكل (1): صورة بسيطة للصدر لدى مريض مصاب بـ CAP	**13**
الشكل (2): عوامل خطر الإصابة بـ VAP	**17**
الشكل (3): صورة CT لدى مريض مصاب بـ VAP	**20**
الشكل (4): مريض موضوع على جهاز المنفسة	**29**
الشكل (5): معدات التهوية الآلية	**31**
الشكل (6): عملية التنبيب	**32**
الشكل(7): مصادر العدوى بـ VAP	**34**
الشكل (8): روبرت كوخ طبيب ألماني وعالم أحياء دقيقة	**36**
الشكل (9): مصيدة توكنز	**38**
الشكل (10): الشفط المغلق	**39**
الشكل (11): تلوين غرام لعينتي قشع	**40**
الشكل (12): أوساط الزرع الجرثومي	**41**
الشكل (13): اختبارات حساسية الصادات الحيوية	**43**
الشكل (14): تمثيل بياني للتوزع النسبي للعينة وفق الجنس	**53**
الشكل (15): الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للعينة وفق سبب القبول في وحدة العناية المركزة	**54**
الشكل (16): تمثيل بياني للتوزع النسبي للعينة وفق استطباب التنبيب	**54**
الشكل (17): تمثيل بياني التوزع النسبي للعينة وفق استخدام سابق لصادات حيوية	**55**
الشكل (18): تمثيل بياني للتوزع النسبي للعينة وفق زمن بدء VAP	**55**
الشكل (19): الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للعينة وفق الجرثومة المسببة	**56**
الشكل (20): تمثيل بياني للتوزع النسبي للعينة وفق تلوين غرام	**56**

قائمة الاختصارات والمصطلحات

CAP	Community-acquired pneumonia
HAP	Hospital-acquired pneumonia
VAP	Ventilator-associated pneumonia
PCR	Polymerase chain reaction
CXR	Chest X-rays
CT	Computed tomography
MDR	Multiple drug resistance
PSI	Patient safety indicators
BUN	Blood urea nitrogen
RSV	Respiratory syncytial virus
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
CBC	Complete blood count
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
CDC	Centers for disease control
ERS	European respiratory society
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
APACHE	Acute physiology and chronic health evaluation
SOFA	Sequential organ failure assessment
MSSA	Meticillin-Sensitive Staphylococcus aureus
FiO2	Concentration of oxygen in the gas mixture
PaO2	Partial pressure of oxygen
PEEP	Positive end-expiratory pressure
VT	Tidal volume
PE	Pulmonary embolism
ETA	Endotracheal aspirate
BAL	Bronchoalveolar lavage
PSB	Protected specimen brush
CFU/mL	Colony-forming unit/milliliter

CRP	C–Reactive protein
PCT	Procalcitonin
CPIS	Clinical pulmonary infection score
SDD	Selective digestive decontamination
SOD	Selective oropharyngeal decontamination
HFOV	High frequency oscillatory ventilation
NIPPV	Noninvasive positive pressure ventilation
ETT	Endotracheal tube
CPR	Cardiopulmonary resuscitation
VCV	Volume–controlled ventilation
PCV	Pressure–controlled ventilation
SIMV	Synchronized intermittent mandatory ventilation
HME	Heat moisture exchanger
VALI	Ventilator–associated lung injury
VIDD	Ventilator–induced diaphragm dysfunction
PPE	Personal protective equipment
CSS	Closed endotracheal suction
PMN	Polymorphonuclear leukocyte
AST	Antimicrobial susceptibility testing
MIC	Minimum inhibitory concentration
NGS	Next–generation sequencing
AI	Artificial intelligence

الملخص

الخلفية: تعد ذات الرئة المحدثة بالمنفسة(VAP) أحد الإنتانات الشائعة في وحدات العناية المركزة(ICU)، وسبباً هاماً لإطالة مدة الإقامة في المشفى، وهي تتصف بالتغيّر المستمر في الطيف الجرثومي المسبب لها.

الأهداف: تم تصميم هذه الدراسة التي تهدف إلى تحديد الطيف الجرثومي الأشيع لدى مرضى ذات الرئة المحدثة بالمنفسةVAP، وتغيره بين باكرة ومتأخرة، وتحديد الصادات الحيوية الحساسة عليها، ودراسة عوامل خطر الإصابة بـVAP بناءً على وقت البدء (باكرة، متأخرة)، وعلى وجود جراثيم متعددة المقاومة للصادات (MDR).

منهج البحث: دراسة مقطعية مستعرضة، شملت105 مريضاً يشتبه سريرياً بإصابتهم بـVAP في وحدات العناية المركَّزة لمشفيي المواساة والأسد الجامعيين بدمشق، بين كانون الثاني 2023 ولغاية كانون الثاني 2024. بلغ عدد العينات إيجابية الزرع 69 عينة بنسبة (65.7%)، وتمت الدراسة الإحصائية على مرضى ايجابيي الزرع فقط، تم تصنيف حالات VAP في هذه الدراسة بناءً على وقت البدء: باكرة (أقل من 5 أيام من التنبيب)، أو متأخرة (5 أيام أو أكثر التنبيب).

النتائج: لوحظت الجراثيم سلبية الغرام بنسبة (82.6%) والجراثيم إيجابية الغرام بنسبة (17.4%)، كما تم كشفVAP الباكرة لدى 30 مريضاً (43.5%)، وVAP المتأخرة لدى 39 مريضاً (56.5%). كان السبب الرئيسي لـ VAP ذات البدء الباكر هوالأسانيتوباكتر والأمعائيات، بينما كانت الكليبسيلا والأسانيتوباكتر هي المسبب الرئيسي لـVAP ذات الظهور المتأخر، أظهرت الجراثيم سلبية الغرام انتشاراً عالياً للمقاومة ضد الفلوروكينولونات، والسيفالوسبورينات من الجيل الثالث، والكاربابينيمات، والأميكاسين (83.2%)، وبذات الوقت، كانت جميع هذه المسببات حساسة للكولستين، أما الجراثيم إيجابية الغرام كانت حساسة للتتراسيكلين، والفانكومايسين، واللينزوليد، والتايجاسكلين، والترايميثوبريم–سلفاميثوكسازول، أظهر الزرع الجرثومي لدى معظم المرضى وجود MDR (55 مريضاً؛ 79.7%)، حيث أظهرت كل منVAP الباكرة والمتأخرة وجود MDR (76.9% و83.3% على التوالي) ومع ذلك، لم تكن هناك عوامل خطر هامة تفضل الإصابة بـ MDR، أو ظهور VAP باكرة مقارنة بالمتأخرة.

الخلاصة: كشفت الدراسة عن معدل انتشار عالٍ لجراثيم سلبية الغرام لدى مرضى وحدات العناية المركَّزة المصابين بـ VAP، كما لوحظ انتشار كبير لجراثيم MDR لدى VAP الباكرة والمتأخرة، إضافة للمقاومة العالية على الكاربانييم مما يتطلب إعادة تقييم الاستخدام الحالي للصادات الحيوية، والحاجة لدراسات إضافية لاختيار علاج بديل لبدء التغطية التخبرية.

الكلمات المفتاحية: ذات الرئة المُحدثة بالمنفسة(VAP)، وحدة العناية المركَّزة(ICU)، عضويات متعددة المقاومة للصادات (MDR)، الجراثيم، بدء باكر، بدء متأخر.

الباب الأول: القسم التمهيدي

المقدمة:

تُعد ذات الرئة المُحدثة بالمنفسة (VAP) إحدى المضاعفات الحرجة التي تواجه المرضى الخاضعين للتهوية الآلية، وذلك نظراً لارتفاع معدل حدوثها إضافة للمراضة والوفيات الكثيرة المرتبطة بها [1, 2].

يُعرَّف الـVAP بأنه ذات رئة مشفوية لدى المرضى الموضوعين على المنفسة ولمدة لا تقل عن 48 ساعة، وتتميز بظهور ارتشاحات جديدة على صورة الصدر البسيطة، مع مؤشرات لحدوث العدوى مثل الحمى، والمفرزات القصبية القيحية، وارتفاع أو نقص عدد كريات الدم البيض [3].

يختلف انتشار VAP مع معدلات وقوع تتراوح بين 9% و27%، يعود هذا التفاوت إلى اختلافات بين فئات المرضى، ومعايير التشخيص، واستراتيجيات الوقاية [4, 5].

يشمل الطيف الجرثومي لذات الرئة المُحدثة بالمنفسة VAP العصيات سلبية الغرام، حيث تعد كلاً من الأساينيتوباكتر، والأمعائيات، والزائفة الزنجارية من أكثر المُمرضات المعزولة شيوعاً [6, 7]، كذلك تُعد الجراثيم إيجابية الغرام مثل العنقوديات المذهبة المقاومة للميتيسيلين (MRSA) عوامل مهمة مرتبطة بالإصابة [2]، ويمكن أن نجد اختلافاً في الانتشار الإقليمي لهذه الجراثيم، مما يؤكد أهمية برامج ضبط العدوى، ومراقبة مقاومة الصادات الحيوية على المستوى المحلي [8].

يعتبر تصنيف ذات الرئة المُحدثة بالمنفسة VAP اعتماداً على توقيت حدوثها أمر هام للتدبير والعلاج بفعالية، حيث تحدث VAP الباكرة خلال الأيام الأربعة الأولى من التنبيب الرغامي، وغالباً ما ترتبط بمسببات الأمراض المكتسبة من المجتمع أو الفلورا الطبيعية للفم، بالمقابل تتطور VAP المتأخرة بعد 5 أيام أو أكثر من التنبيب، وترتبط بشكل شائع مع العضويات متعددة المقاومة للصادات (MDR)، خاصة المرضى الذين لديهم قصة تعاطي سابق للصادات الحيوية أو إذا كانت إقامتهم في وحدة العناية المركَّزة طويلة الأمد [3, 9].

تتعدد الأسباب المرتبطة بخطر الإصابة بـ VAP، وتشمل عادة ظروف متعلقة بالمريض والعلاج، حيث نجد من بين هذه العوامل: التهوية الآلية طويلة الأمد، والعلاج السابق بالصادات الحيوية، واستخدام الستيروئيدات، والأمراض المزمنة [10].

يعد تشخيص ذات الرئة المرتبطة بجهاز التنفس الصناعي VAP أمراً معقداً ويعتمد على مجموعة من المعايير السريرية، الشعاعية، والميكروبيولوجية، حيث نلاحظ علامات الحمى، وارتفاع عدد كريات الدم البيض، والمفرزات القصبية القيحية، ووجود ارتشاحات جديدة أو متقدمة في الصور الشعاعية للصدر [3]، ويتضمن التأكيد

الميكروبيولوجي للتشخيص عادةً زرع كمي لمفرزات الطرق التنفسية السفلية التي يتم الحصول عليها عن طريق شفط من الأنبوب الرغامي، أو الغسالة القصبية (BAL)، أو العينة المأخوذة بالفرشاة [11, 12].

غالباً ما يُستخدم حَرز الإنتان الرئوي السريري (CPIS) لتحسين دقة التشخيص، حيث يدمج البيانات السريرية، والشعاعية، والميكروبيولوجية [3]، وقد مكّنت التقنيات التشخيصية الحديثة كـ تفاعل البوليميراز المتسلسل(PCR)، والتسلسل الجيني من الجيل التالي من تحديد المُمرضات ومقاومتها، مما أدى إلى تطوير تقنيات علاجية أكثر استهدافاً وفعالية [1, 13, 14].

تشمل استراتيجيات الوقاية من ذات الرئة المُحدثة بالمنفسة VAP تدابير مثل رفع رأس السرير بزاوية 30–45 درجة، وفترات من فطام المركنات اليومية، وشفط المفرزات من الطرق التنفسية العلوية [15]، وقد أظهرت توصيات الرعاية بالمرضى الموضوعين على المنفسة فعالية في تقليل حدوث VAP وتحسين نتائج المرضى من خلال تحديد ممارسات العلاج، وضمان الالتزام بالتدخلات القائمة على الأدلة [11, 12] .

أخيراً، توصي الإرشادات الحديثة باتباع نهج متدرج في إدارة الصادات الحيوية، ذلك باستخدام ذات الطيف الضيق متى أمكن، وتعديل التغطية لاحقاً عند الحصول على نتائج الزروعات الجرثومية لتقليل ظهور المقاومة [16, 17].

المشكلة البحثية:

تعد ذات الرئة المُحدثة بالمنفسة ذات خطورة عالية لدى المرضى المقبولين بالعناية المشددة، لذلك لابد من معرفة أشيع العوامل المُمرضة المتهمة بإحداثها، وصولاً للتغطية التخبرية البدئية المناسبة لها.

السؤال البحثي:

ما هي أشيع الجراثيم عند مرضى ذات الرئة المُحدثة بالمنفسة؟ وما أشيع الصادات الحساسة لهذه الجراثيم؟ وكيف يمكن الوصول لأفضل تغطية تخبرية بدئية لدى هؤلاء المرضى؟

الهدف من البحث:

الهدف الأساسي: تحديد الطيف الجرثومي الأشيع لدى مرضى ذات الرئة المُحدثة بالمنفسة، وتغيره بين باكرة ومتأخرة، وتحديد الصادات الحيوية الحساسة عليها.

الأهداف الثانوية: دراسة عوامل خطر الإصابة بـVAP بناءً على:

- ✓ وقت البدء (باكرة، متأخرة).
- ✓ وجود جراثيم متعددة المقاومة للصادات (MDR).

أهمية البحث ومبرراته:

تعد ذات الرئة المُحدثة بالمنفسة VAP إمراضية خطيرة جداً، وسبب هام للوفيات عند مرضى العنايات المشددة، وتؤكد الدراسات أهمية التغطية التخبرية الباكرة في زيادة نسب الشفاء ومعدل البقيا، ولتحقيق ذلك لابد من معرفة العوامل المُمرضة المسببة الأشيع وطيف حساسيتها على العلاج.

ونظراً لقلة الدراسات المشابهة في بلدنا، وخصوصاً بعد جائحة COVID-19، والاستعمال العشوائي للصادات، وزيادة انتشار الذراري الجرثومية المقاومة، كان لابد من البحث وتحديد الطيف الجرثومي الشائع لدينا حالياً، ومعرفة مدى مقاومته للصادات الحيوية المستعملة سريرياً لدينا كتغطية تخبرية.

الفرضية البحثية:

تفترض الدراسة وجود انتشار كبير للجراثيم المقاومة للصادات بين زروعات القشع لمرضى VAP، مع شيوع سلبيات الغرام بين هذه الجراثيم.

محدوديات البحث:

الحد البشري: المرضى المشخصين اعتماداً على زرع المفرزات القصبية، والتي قد تكون سلبية بشكل كاذب، أو تكون تلوث عينة.

الحد المكاني: وحدات العناية المركَّزة في مشفيي المواساة والأسد الجامعيين بدمشق.

منهج البحث وأدواته:

دراسة مقطعية مستعرضة cross-sectional شملت105 مريضاً يشتبه سريرياً بإصابتهم بذات الرئة المُحدثة بالمنفسة في وحدات العناية المركَّزة التابعة لمشفيي المواساة والأسد الجامعيين بدمشق، في الفترة الممتدة بين كانون الثاني 2023 ولغاية كانون الثاني 2024، وأجريت الدراسة وفق المعايير:

معايير الاشتمال:

- ✓ العمر أكثر او يساوي 14 سنة، بحسب قوانين القبول بالمشفى (حيث يتم تحويل من يقل عن هذا العمر الى مستشفى الاطفال الجامعي).
- ✓ مرضى العناية المشددة الموضوعين على المنفسة، والذين مضى على تنبيبهم أكثر من 48 ساعة.
- ✓ مرضى ذوي CPIS SCORE أكثر من 6.
- ✓ عدد المستعمرات في زروعات المفرزات القصبية للمرضى أكثر من 10^5 CFU/mL.

معايير الاستبعاد:

- ✓ عدم موافقة المريض على الدخول في الدراسة.
- ✓ العمر أقل من 14 سنة.
- ✓ CPIS SCORE أقل من 6.
- ✓ زروعات المفرزات القصبية سلبية أو عدد مستعمرات أقل من 10^5 CFU/mL (حيث اعتبرت في هذه الحالة تلوث عينة).
- ✓ وجود علامات توحي بإصابة رئوية قبل التنبيب.

طريقة الدراسة:

اعتمد الشك السريري بـ VAP استناداً إلى حَرز الإنتان الرئوي السريري (CPIS) بأكثر من 6 نقاط، والذي يتراوح مجموع نقاطه بين صفر، و12 نقطة [18]، حيث تم السؤال عن الحرارة، وزيادة المفرزات القصبية، والعلامات الحيوية واشباع الدم الاكسجيني، واخيراً عن تبدل الارتشاحات بالتصوير الشعاعي، وفق الآتي:

1. درجة حرارة الجسم (درجة مئوية):
   - ≤ 36.5 و ≥ 38.4= 0 نقطة.
   - ≤ 38.5 و ≥ 38.9= 1 نقطة.
   - > 39 أو ≥ 36.5 = 2 نقطة.
2. تعداد الكريات البيض (WBC):
   - ≤ 4000 و ≥ 11.000= 0 نقطة.
   - < 4000 أو > 11.000= 1 نقطة.
   - ماسبق+عدلات غيرناضجة ≤ 500 = 2 نقطة.
3. صفات المفرزات القصبية بآلية الشفط من الأنبوب الرغامي:
   - لا مفرزات= 0 نقطة.
   - مفرزات غزيرة= 1 نقطة.
   - مفرزات قيحية غزير= 2 نقطة.
4. نسبة الضغط الجزيئي للأكسجين/الجزء الكسري للمستنشق منه (PaO2/FiO2) بالميليمتر زئبقي(mmHg) :
   - PaO2/FiO2> 240 أو الإصابة بمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) = 0 نقطة.
   - PaO2/FiO2≤ 240 دون الإصابة ب ARDS= 2 نقطة.

5. الارتشاحات التي تظهر بالتصوير الشعاعي للصدر:
   - لا ارتشاحات= 0 نقطة.
   - ارتشاحات منتشرة= 1 نقطة.
   - ارتشاحات موضعة= 2 نقطة.
6. الزروعات الجرثومية للقشع:
   - لا نمو جرثومي= 0 نقطة.
   - زرع جرثومي إيجابي= 1 نقطة.
   - زرع جرثومي إيحابي وتلوين غرام مماثل= 2 نقطة [18].

وتم تأكيد تشخيص VAP من خلال الزرع الجرثومي الكمي للقشع حيث اعتبر الزرع الجرثومي الإيجابي بوجود عدد مستعمرات $\geq 10^5$ CFU/ml، وذلك للعينات التي تم أخذها بتقنية الشفط من الأنبوب الرغامي (ETA) [19].

استبعد من هذه الدراسة (وفق معايير الاستبعاد) المرضى الذين كانت لديهم كمية مستعمرات $\geq 10^5$ CFU/ml أو عدم وجود نمو جرثومي في زروعات القشع، حيث بلغ عدد المرضى المشمولين بالدراسة 69 مريضاً.

أجريت عملية جمع العينات ETA وذلك مع الالتزام بإجراءات العقامة الصارمة، بشفط المفرزات القصبية من الأنبوب الرغامي وذلك بواسطة غسلها بـ 5مل من السيروم الملحي (0.9%)، ثم تم الحصول عليها باستخدام انبوب شفط بطول 22 بوصة وقياس 14 فرنش (Fr)، ثم جُمعت في عبوات عقيمة، ونقلت هذه العينات إلى مخبر علم الأحياء الدقيقة في مشافي الدراسة خلال 15 دقيقة لفحصها وإجراء الزرع الجرثومي، ثم أُجري تحسيسها للصادات ووفق طريقة الانتشار القرصي (كيربي – باور).

تم تصنيف حالات VAP في هذه الدراسة إلى VAP باكر (أقل من 5 أيام من التنبيب) أو VAP متأخر (5 أيام أو أكثر من التنبيب)، وعرّفت الـ MDR بأنها مقاومة الجراثيم على ثلاث أصناف لزمر مختلفة على الأقل من الصادات الحيوية، سواء كانت إيجابيات أم سلبيات الغرام [3]، وتنوعت استطبابات التهوية الآلية بين القصور التنفسي الحاد، وحماية الطرق الهوائية لدى مرضى الذين يعانون من حالة تدني بالوعي [20].

شمل الاستبيان وجمع البيانات للمرضى ما يلي: العمر، والجنس، والتدخين، والسوابق والدوائية، وسير الحالة الحادة، تعاطي صادات سابقة، التنبيب (الاستطباب والتوقيت) والسبب الرئيسي لدخول وحدة العناية المركّزة.

وفي النهاية تم تحليل النتائج، واستخلاص الطيف الجرثومي الأشيع لـ VAP، مع مقارنة تغيره بين الباكرة والمتأخرة مع دراسة العوامل المؤهبة لكل منها، كما تم دراسة مقاومة هذه الجراثيم للصادات، والعوامل التي قد تؤهب للإصابة بجراثيم الـ MDR.

تقديرات أخلاقية:

أُخذت موافقةً مستنيرة من ذوي المشاركين جميعهم، وأُعلموا بسبب إجراء الدراسة وأهدافها، واُتخِذت الإجراءات التي تضمن خصوصية المشاركين وسريّة المعلومات المتعلقة بهم.

الدراسات المرجعية:

1. **دراسة Patro et al** [21]:

/Bacteriological profile of ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital/

دراسة مقطعية مستعرضة أجريت على مدى سنتين في مشفى Cuttack في أوديشا/الهند، كان معدل انتشار VAP (35%) لدى مرضى العناية المشددة ، وكانت الجراثيم المعزولة سلبية الغرام بنسبة (85.1%)، وإيجابية الغرام بنسبة (12.77%)، وكانت أشيع الجراثيم المعزولة ب VAP ذات البدء الباكر الأمعائيات (66.6%)، يليها العنقوديات المذهبة (20%)، وأشيع العوامل المُمرضة بالبدء المتأخر فقد كانت غير المُخمرة بنسبة (50%)، يليها الأمعائيات (40.61%)، وأظهرت الدراسة أن نسبة MDR (67.85%) في البدء الباكر لـ VAP، و(32.15%) للبدء المتأخر، وتم اعتبار العلاج السابق بالصادات والاستشفاء لمدة 5 أيام أو أكثر عوامل خطورة مستقلة لـ VAP المُحدثة بعوامل ممرضة MDR مع P=0.001 لكل منها.

2. **دراسة Bozorgmehr et al** [22]:

/Ventilator-Associated Pneumonia and Its Responsible Germs; an Epidemiological Study/

أجريت دراسة مقطعية مستعرضة على مرضى العناية المركَّزة في مشفى شهدية تاجريش، طهران/إيران، خلال الفترة بين 2014-2016 وتم تقييم 518 مريضاً بمتوسط اعمار 62.3 ± 20.8 سنة (50.9٪ اناث)، كانت اشيع الجراثيم المعزولة من الزروعات الأساينيتوباكتر(31.58%)، تليها الكليبسيلا (29.82%)، مع نسبة مقاومة (50%) للصادات شائعة الاستخدام.

دراسة Farag et al [23]:

/Microbiological profile of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in tertiary Egyptian hospitals/

أجريت هذه الدراسة خلال الفترة من آب 2016 إلى آب 2017، في وحدات العناية المركَّزة من مشفيين في القاهرة/مصر، على زروعات المفرزات القصبية للمرضى الذين يشتبه سريرياً إصابتهم بالـVAP، وشملت 78 مريضاً، وكانت أعلى نسبة لحدوث ال VAP عند المرضى الذين أعمارهم بين 61-80 سنة، وأظهرت 50 عينة نمواً جرثومياً (زرع إيجابي)، حيث مثلت الجراثيم سلبية الغرام أشيع العوامل المُمرضة المعزولة بنسبة (83%)، يليها الفطور (9.5%) والجراثيم إيجابية الغرام (7.5%) ثلاثة منها عنقوديات مذهبة، وكان أشيع الجراثيم المعزولة في تلك الدراسة الكليبسيلا (34%)، يليها الزوائف (20.8%)، والأساينيتوباكتر(11.3%).

3. دراسة Turkovic et al [24]:

MICROBIAL PROFILE AND ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY PATTERNS OF CAUSING VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA AT INTENSIVE CARE UNIT PATHOGENS

أجريت هذه الدراسة في وحدة العناية المركَّزة الجراحية والعصبية المكونة من 15 سريراً، في قسم التخدير والعناية المركَّزة التابع لمشفى جامعة *Sestre milosrdnice*، زغرب/ كرواتيا. تم جمع البيانات بأثر رجعي من ايلول 2009 إلى آذار 2013. وشملت جميع المرضى الذين طوروا VAP خلال فترة الدراسة. وفقاً لنتائج الدراسة، كان معدل الوقوع لديهم (29.4%). كان أكثر أنواع الجراثيم المعزولة شيوعاً العنقوديات المذهبة (21.1%)، تليها الزائفة الزنجارية (19.0%) والأسابنيتوباكتر(13.6%). كانت جميع زروعات العنقوديات المذهبة حساسة على الفانكومايسين والليزوليد. كما أظهر الزائفة الزنجارية حساسية بنسبة 100٪ لـ السيفيبيم وقابلية عالية جداً للبيبراسيلين-تازوباكتام(96%)، والسيفتازيديم(93٪) والسيبروفلوكساسين(89٪)، وكان الأمبيسيلين-سولباكتام فعالاً بالنسبة للأسابنيتوباكتر، حيث أظهر مقاومة في (8%) فقط.

4. دراسة Giantsou et al [25]:

BOTH EARLY-ONSET AND LATE-ONSET VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA ARE CAUSED MAINLY BY POTENTIALLY MULTIRESISTANT BACTERIA

دراسة تقدمية أجريت على مدى 3 سنوات في وحدة العناية المركَّزة الجراحية التابعة لجامعة ديموقريطوس في أليكساندروبليس/اليونان، شملت 408 مرضى، كان 191 منهم مصاب بـVAP باكرة، و217 بـ VAP متأخرة، واستخدمت تقنية BAL في جمع عينات القشع، كانت جراثيم MDR بنسبة (79%) للباكرة و(85%) للمتأخرة، حيث كانت أشيع الجراثيم المعزولة الزائفة الزنجارية بنسبة (42%) مقابل (47%)، والـ MRSA (33%) مقابل (30%) بين كلا نوعي الـVAP، بينما لم تجد هذه الدراسة فروقاً في وجودMDR، أو في نسبة الوفيات عند بين VAPالباكرة والمتأخرة، ومع ذلك أظهر استخدام الدواعم القلبية الرافعة للضغط الشرياني والفغر الرغامي فروقاً بين المجموعتين (المبكرة مقابل المتأخرة) مع وجود VAP المتأخرة بشكل أكثر تكراراً.

5. دراسة Lakhal et al [26]:

ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY AMONG PATHOGENS ISOLATED IN EARLY- VERSUS LATE-ONSET VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA

دراسة حشدية تقدمية، أجريت في فرنسا على 10 من أسرّة وحدات العناية المركَّزة في 3 مشافي، وخلال مدة 18 شهراً، شملت الدراسة 60 مريضاً يشتبه إصابتهم بـ VAP، كانت أشيع الجراثيم المعزولة الأسينتوباكتر(53%)، تليها الزائفة الزنجارية (37%)، والعنقوديات المذهبة (5%)، وكانت نسبة جراثيم الـ MDR بينها (97%)، كما كانت VAP الباكرة بنسبة (60%) مقابل المتأخر (40%). واستخلصت النتائج أن الـ MDR كانت هي المسببات الرئيسية لـ VAP الباكرة والمتأخرة، ولم تكن هناك فروق في الانتشار أو المقاومة بين نوعي الـVAP.

مكونات البحث:

يتكون البحث من ثلاثة أبواب، وفي نهاية البحث أُدرجت المراجع التي اعتمدنا عليها في دراستنا:

الباب الأول: القسم التمهيدي والدراسات المرجعية.

الباب الثاني: القسم النظري لموضوع الدراسة والتعريفات الرئيسية، ليكون لدى القارئ إلمام عن فكرة الدراسة، ويتألف من أربع فصول:

- الفصل الأول:

عن ذوات الرئة الجرثومية: لمحة عامة، ثم أنماط ذات الرئة بالتفصيل (المجتمعية والمشفوية والمُحدثة بالمنفسة) من حيث: التعريف، والوبائيات، والمسببات، والتظاهرات السريرية، والتشخيص، والعلاج، والإنذار.

- الفصل الثاني:

عن التنبيب الرغامي وجهاز المنفسة: لمحة تاريخية، واستطبابات التنبيب، ومعدات إجراء التنبيب والتهوية الآلية، وطريقة الإجراء، والاختلاطات الناجمة عنه، والتحذيرات المتعلقة به.

- الفصل الثالث:

عن الزرع الجرثومي للقشع: لمحة تاريخية، وطريقة جمع العينات مع معداته، وكذلك آلية إجراء الزرع الجرثومي، وتحليل نتائجه.

- الفصل الرابع:

عن التغطية التخبرية الأولية وذات الرئة المُحدثة بالمنفسة، ودور العلاج البدئي المناسب في تحسين النتائج السريرية للمرضى.

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

- الفصل الأول:

يحوي هدف البحث ومواد البحث وطرائقه (تصميم الدراسة وعينة البحث ومعايير الاشتمال والاستبعاد وطرائق العمل)، فضلاً عن الدراسة الإحصائية المتّبعة، ونموذج الموافقة المستنيرة، والاستبانة التي استُخدمت في الدراسة.

- الفصل الثاني: يحوي النتائج الإحصائية التي توصلت إليها الدراسة.

- الفصل الثالث: يحوي مناقشة النتائج ومقارنتها مع نتائج الدارسات المرجعية.

- الفصل الرابع: يحوي خلاصة النتائج ومحددات الدارسة والتوصيات.

الباب الثاني: القسم النظري

ويتألف من أربع فصول:

- **الفصل الأول:**

عن ذوات الرئة الجرثومية: لمحة عامة، ثم أنماط ذات الرئة بالتفصيل (المجتمعية والمشفوية والمُحدثة بالمنفسة) من حيث: التعريف، والوبائيات، والمسببات، والتظاهرات السريرية، والتشخيص، والعلاج، والإنذار.

- **الفصل الثاني:**

عن التنبيب الرغامي وجهاز المنفسة: لمحة تاريخية، واستطبابات التنبيب، ومعدات إجراء التنبيب والتهوية الآلية، وطريقة الإجراء، والاختلاطات الناجمة عنه، والتحذيرات المتعلقة به.

- **الفصل الثالث:**

عن الزرع الجرثومي للقشع: لمحة تاريخية، وطريقة جمع العينات مع معداته، وكذلك آلية إجراء الزرع الجرثومي، وتحليل نتائجه.

- **الفصل الرابع:**

عن التغطية التخبرية الأولية وذات الرئة المُحدثة بالمنفسة، ودور العلاج البدئي المناسب في تحسين النتائج السريرية للمرضى.

الفصل الأول: ذوات الرئة

لمحة عامة:

تُعد ذات الرئة سبباً رئيسياً للمراضة والوفيات في جميع أنحاء العالم، حيث تصيب ملايين الأشخاص كل عام.

تتميز باستجابة التهابية تصيب الحويصلات الهوائية والأنسجة الخلالية للرئتين نتيجة إصابتهما بالعوامل المُمرضة، وتصنف ذوات الرئة إلى: ذات الرئة المجتمعية (CAP)، و ذات الرئة المشفوية (HAP)، و ذات الرئة المُحدثة بالمنفسة (VAP) [27, 28].

تنجم ذات الرئة عن عدد من العوامل المُمرضة، بما في ذلك الجراثيم، والفيروسات، والفطريات، والطفيليات، وتُعد الجراثيم العوامل المسببة الأكثر شيوعاً، حيث يعتبر العقديات الرئوية (Streptococcus pneumoniae) السبب الرئيسي لذات الرئة المجتمعية CAP [29].

تُعرف الفيزيولوجيا المرضية لذات الرئة بأنها غزو الطرق التنفسية السفلية بواسطة العوامل المُمرضة، مما يؤدي إلى استجابة التهابية، حيث تُملأ الحويصلات الهوائية بالمفرازات والخلايا الالتهابية والفيبرين [30].

تتراوح عادةً الأعراض السريرية بين السعال، والحمى، وضيق التنفس، والألم الصدري الجنبي [31]، وقد يكشف الفحص السريري عن علامات مثل تسرع التنفس، وإصغاء الصدر عن الخراخر، وخفوت أصوات التنفس، وعلامات التصلد [32].

يمكن أن تتراوح شدة الالتهاب الرئوي من مرض خفيف يمكن علاجه في العيادات الخارجية، إلى مرض شديد يتطلب دخول المشفى والعناية المركَّزة [32].

ويعتمد تشخيص ذات الرئة على التقييم السريري، والشعاعي، والزروعات الجرثومية، وتُعتبر صورة الصدر البسيطة (CXR) مفتاح تشخيصي رئيسي، والتي تمكّن من الكشف عن الارتشاحات المتوافقة مع ذات الرئة [33].

يمكن أن تساعد الفحوصات الميكروبيولوجية، بما في ذلك زرع القشع، و زرع الدم، واختبارات تفاعل البوليميراز المتسلسل(PCR)، في عزل العامل المُمرض المسبب وتحديد العلاج بالصادات الحيوية المناسبة [34].

قد تكون – في بعض الحالات – الدراسات الشعاعية الإضافية، مثل التصوير الطبقي المحوري (CT)، والإجراءات التشخيصية الغازية، مثل تنظير القصبات، ضرورية[35].

تعالج ذات الرئة بشكل رئيسي بالصادات الحيوية، إضافة للرعاية الداعمة، ومعالجة أي حالات مرضية أساسية قد تفاقم حالة للمريض، حيث نبدأ العلاج عادةً بالصادات الحيوية بناءً على العوامل المُمرضة المحتملة وأنماط المقاومة المحلية المعروفة، مع إجراء التعديلات اللاحقة بناءً على النتائج الميكروبيولوجية [36].

يعتمد إنذار ذات الرئة على عوامل مختلفة، بما في ذلك عمر المريض، و الأمراضيات المرافقة، و شدة المرض، والعامل المُمرض المسبب، وعادة ما يتمتع CAP بتنبؤ أفضل بالمقارنة معHAP وVAP، اللذين غالباً ما يرتبطان بعضويات متعددة المقاومة للصادات (MDR)، ومع نسب وفيات أعلى، ويعتبر التشخيص المبكر والتدبير الجيد حجر الأساس في تحسين نتائج العلاج [8].

يتم تقييم إنذار ذات الرئة باستخدام عدة أنظمة تصنيف سريرية، ويُعتبر حَرز شدة الالتهاب الرئوي (PSI)، وحَرز (CURB-65) من الأكثر استخداماً، مع وجود فوارق، حيث يُعد PSI أكثر شمولاً وقد يوفر تقييماً أكثر دقة لمخاطر الوفيات بفضل نظام التصنيف التفصيلي الخاص به، لكنه يتطلب وقتاً طويلاً، ويحتاج إلى بيانات سريرية أكثر [37].

بينما يكون CURB-65 الأسرع والأسهل والأكثر استخداماً، خاصة في أقسام الطوارئ، أو عندما تكون الموارد محدودة، ومع ذلك، يعد أقل حساسية من PSI في تحديد المرضى منخفضي المخاطر الذين يمكن إدارتهم بأمان كمرضى خارجيين [37]،

ويوضح معاييره وفق الجدول التالي:

جدول (1): حَرز CURB-65 [38]

العلامة	النقاط
التخليط	1 نقطة
نتروجين الدم (BUN)> (7 mmol/L, 19 mg/dL)	1 نقطة
عدد مرات التنفس≤ 30	1 نقطة
الضغط الشرياني الانقباضي< 90mmHg أوالإنبساطي≤ 60mmHg	1 نقطة
العمر≤ 65	1 نقطة

النتيجة:

0: خطورة وفاة منخفضة 0.6%، يُعالج في المنزل.

1: خطورة وفاة منخفضة 2.7%، يُعالج في المنزل.

2: خطورة وفاة 6.8%، يحتاج للبقاء فترة قصيرة في المشفى، أو علاج تحت المراقبة في المنزل.

3: خطورة وفاة 14%، ذات رئة شديدة، يُعالج في المشفى، مع النظر في قبوله بالعناية المركَّزة.

4 أو 5: خطورة وفاة 27.8%، ذات رئة شديدة، يُعالج في المشفى، مع النظر في قبوله بالعناية المركَّزة [38].

وسنتناول أنماط ذات الرئة الفرعية:

أولاً: ذات الرئة المجتمعية (CAP)

التعريف:

يُعرف على أنه ذات الرئة الذي يتم اكتسابه خارج المستشفيات، أو خارج مرافق الرعاية المطولة [31].

الوبائيات وعوامل الخطر:

يؤثر CAP على ملايين الأشخاص سنوياً، حيث تُلاحظ أعلى معدلات الإصابة في الأطفال الصغار جداً، وكبار السن، والأفراد الذين يعانون من حالات مرضية مزمنة [39].

تؤثر التغيرات الموسمية على معدل حدوث CAP، حيث ترتفع المعدلات خلال أشهر الشتاء بسبب زيادة انتشار الفيروسات التنفسية [40].

العوامل المُمرضة:

تتنوع العضويات المسببة لـCAP، حيث تُعد المكورات الرئوية المُمرض الأكثر شيوعاً الذي يتم عزله لدى البالغين المصابين [41].

كما تُعتبر الفيروسات من المسببات الهامة لـCAP خاصة وأثناء الأوبئة الموسمية، مثل فيروسات الإنفلونزا وفيروس الجهاز التنفسي المخلوي (RSV)، والفيروسات التاجية بما في ذلك (SARS-CoV-2) [42, 43].

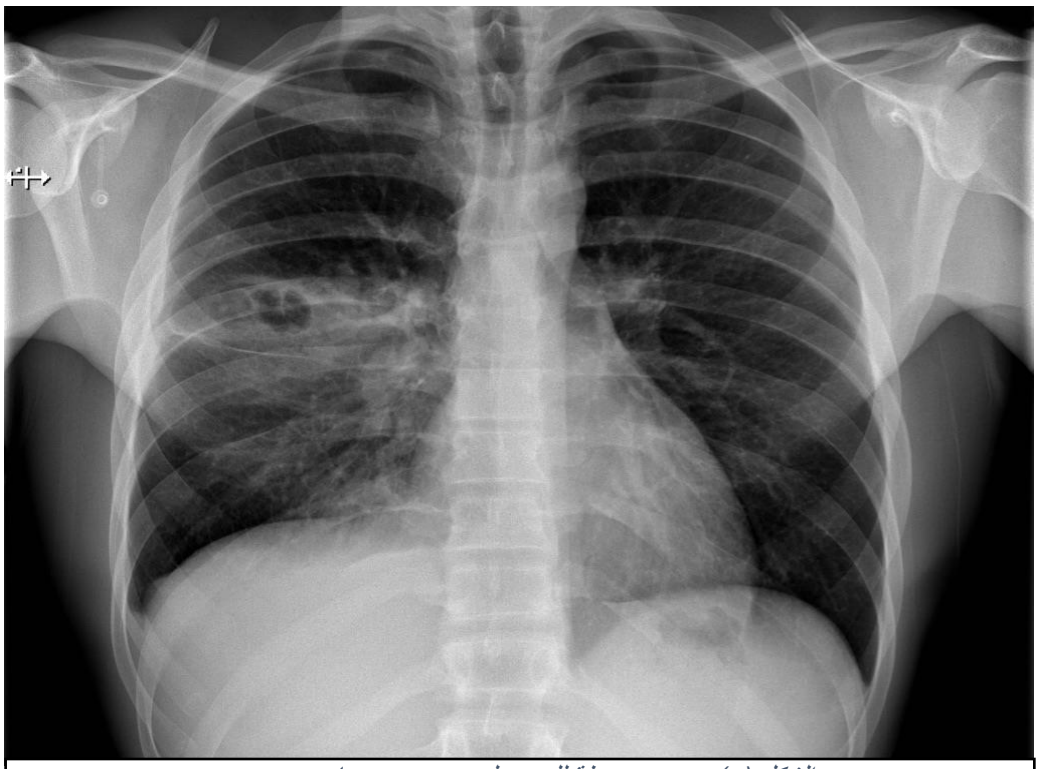
التظاهرات السريرية:

يتظاهر عادةً ببداية مفاجئة للأعراض، وقد تشمل السعال، والحمى، وضيق التنفس، والألم الصدري الجنبي [34]، كما يمكن أن نجد أعراض أخرى كالقشع، والتعب، وآلام العضلات، والشكايات الهضمية مثل الغثيان والإقياء [44].

قد يكشف الفحص السريري عن زيادة عدد مرات التنفس، وبالإصغاء نجد خراخر شهيقية [45].

التشخيص:

يعتمد تشخيص CAP بشكل أساسي على التقييم السريري مدعوماً بالنتائج الشعاعية [33]، وتساعد الفحوصات المخبرية بما في ذلك تعداد الدم الكامل (CBC)، والمشعرات الالتهابية، والزروعات الجرثومية (للقشع والدم)، في تحديد العامل المُمرض وتقييم شدة العدوى [46].



الشكل (1): صورة بسيطة للصدر لدى مريض مصاب بـCAP

العلاج والإنذار:

يُوصف في الحالات الخفيفة الصادات الحيوية الفموية مثل الماكروليدات، مع الدوكسيسيكلين، أو الأموكسيسيلين، وتُستخدم الصادات الحيوية واسعة الطيف في الحالات الأشدّ والتي تتطلب قبول مشفوي [47].

وتزداد معدل الوفيات لدى المرضى من كبار السن، أو قبول وحدة العناية المركَّزة [46].

ثانياً: ذات الرئة المشفوية (HAP)

التعريف:

يُعرف بأنه ذات الرئة التي تحدث بعد 48 ساعة أو أكثر من دخول المستشفى، شرط لم يكن العامل المُمرض في فترة حضانة عند القبول [28].

الوبائيات وعوامل الخطر:

يُعد HAP أحد أكثر الإنتانات المكتسبة في المستشفيات شيوعاً، حيث تبلغ معدل حدوثه 5–10 مريضاً لكل 1000 حالة قبول [48].

تشمل عوامل الخطر للإصابة بـ HAP كلاً من كبار السن، وذوي الأمراض المزمنة، والتثبيط المناعي، إضافة للإقامة المطولة في المشفى، ومرضى التهوية الآلية، والعمليات الجراحية الحديثة [4, 8].

العوامل المُمرضة:

تشمل مسببات الـ HAP غالباً عضويات متعددة المقاومة للصادات MDR، وتعد الجراثيم السلبية الغرام هي الأشيع، مثل الزائفة الزنجارية والإيشيريكيا كولي والكليبسيلا والأساينيتوباكتر [49].

كما نجد إيجابيات الغرام كسبب هام، وخاصة المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميتيسيلين (MRSA) [50].

التظاهرات السريرية:

يتظاهر المرضى عادةً إما بأعراض حديثة، أو تفاقم لأعراض إنتان رئوي سابق، وتتشابه تظاهرته مع CAP مثل الحمى، والقشع القيحي، وزيادة عدد مرات التنفس، ونقص الأكسجة [50].

قد يكشف الفحص السريري وإصغاء الصدر عن خراخر، وعلامات الضائقة التنفسية [51].

التشخيص:

يتطلب تشخيص HAP مزيجاً من المعايير السريرية، والشعاعية، والميكروبيولوجية، كما يعد التصوير الشعاعي للصدر أمراً أساسياً لتحديد الارتشاحات الرئوية الجديدة أو المتفاقمة [52].

يعتبر التقييم الميكروبيولوجي، بما في ذلك زروعات القشع والدم، أمراً هاماً لتحديد العامل المُمرض وحساسيته للصادات الحيوية [53].

العلاج والإنذار:

يستوجب العلاج البدء الفوري بالصادات الحيوية واسعة الطيف، مع تعديلها لاحقاً بناءً على نتائج الزرع الجرثومي، وعلى حد سواء مع الاستجابة السريرية للمريض [28].

تشمل التغطية التخبرية الشائعة كلاً من: البيتالاكتامات المضادة للزوائف، والكاربينيمات، والعوامل الفعالة ضد MRSA مثل الفانكوميسين أو اللينزوليد [32].

تتراوح معدلات الوفيات لـ HAP بين 20% إلى 50%، مع ملاحظة معدلات أعلى لدى مرضى وحدة العناية المركَّزة وأولئك المصابين بالعضويات متعددة المقاومة للصادات MDR [54].

ثالثاً: ذات الرئة المُحدثة بالمنفسة (VAP)

لمحة تاريخية:

عُرفت ذات الرئة المُحدثة المنفسة VAP كمضاعفة هامة لدى المرضى الموضوعين على جهاز التهوية الآلية منذ بدايات طب العناية المركَّزة، وقد وُصِفَت بدايةً ببساطة على أنها "ذات رئة مشفوية لدى مرضى المنفسة" [55].

ظهر لاحقاً تعريف لـ VAP في سبعينيات وثمانينيات القرن الماضي، اعتماداً على معايير سريرية مثل وجود ارتشاحات جديدة على صور الصدر البسيطة، وترافقها مع أعراض وعلامات الانتان الرئوي، وذلك بعد مرور ما لا يقل عن 48 ساعة من بدء التهوية الآلية، حيث كان التشخيص يعتمد غالباً على مزيج من التقييم السريري والشعاعية، دون التركيز على الدراسة الميكروبيولوجية [50].

أحدث إدخال الزرع الكمي من عينات الطرق التنفسية السفلية مع نهاية الثمانينيات وبداية التسعينيات، تقدماً هاماً في تشخيص VAP، وهدف هذا النهج إلى التمييز بين الاستعمار والخمج من خلال تحديد عتبة للحمل الجرثومي في سائل الغسالة القصبية، أو العينات المأخوذة بالفرشاة [56].

تكثفت الجهود لاحقاً، على مدى الألفية الجديدة، لتوحيد التعريفات والمعايير التشخيصية، بمبادرات من منظمات مثل مراكز مكافحة الأمراض والوقاية منها (CDC)، والجمعية الأوروبية للجهاز التنفسي (ERS)، أكدت هذه الجهود على اشتمال التعريف مزيجاً من المعايير السريرية والشعاعية والميكروبيولوجية، لزيادة دقة التشخيص وتوجيه قرارات العلاج [29].

نجد أنفسنا اليوم أمام تحديات مستمرة ومتعلقة بتعريف وتشخيصVAP، بما في ذلك مسائل التباين في التظاهرات السريرية والتقنيات الميكروبيولوجية، لذلك لابد من استكمال البحث المستمر وتقييم الإرشادات السريرية، بهدف تحسين فهمنا لهذه الحالة المعقدة وتحقيق نتائج علاجية مُرضية [57].

التعريف:

يُعرَّف VAP بأنه ذات رئة مشفوية لدى المرضى الموضوعين على المنفسة، ولمدة لا تقل عن 48 ساعة [29].

ويعتمد التعريف على اجتماع معايير شعاعية، كظهور ارتشاحات جديدة على الصور الشعاعية للصدر، ومعايير سريرية تشير لعدوى مثل الحمى، والمفرزات القصبية القيحية، وارتفاع أو نقص عدد كريات الدم البيض، ومعايير ميكروبيولوجية، حيث يتطلب غالباً تحديد نمو جرثومي كبير من المفرزات القصبية المأخوذة [48, 56].

تصنف VAP إعتماداً على وقت البدء إلى: باكرة تحدث خلال الأيام الأربعة الأولى من التنبيب الرغامي والتهوية الآلية، وتكون عادة بفعل الجراثيم الحساسة للصادات الحيوية، وVAP متأخرة والتي تحدث بعد 5 أيام أو أكثر من التنبيب، وهو مايكون مرتبطاً بالجراثيم متعددة المقاومة للصادات MDR، مما يشكل تحدياً أكبر للعلاج [55].

الوبائيات وعوامل الخطر:

يعد VAP واحداً من أكثر الإنتانات شيوعاً لدى مرضى التهوية الآلية في وحدة العناية المركَّزة ICU، مع معدلات وقوع مختلفة تبعاً للظروف ولمجموعات المرضى [27].

تتراوح عموماً معدلات الإصابة بـ VAP من 10 إلى 20 حالة لكل 1,000 يوم على التهوية الآلية، مع ملاحظة معدلات أعلى في بعض المجموعات عالية الخطورة، مثل مرضى الرضوض أو الذين يعانون من أمراض أساسية خطيرة [58].

ينجم عن VAP أعباءً هامة، حيث يطيل فترة البقاء في وحدات العناية المركَّزة، مع زيادة تكاليف الرعاية الصحية، وارتفاع معدلات الإصابة والوفيات، وتشير الدراسات إلى أن انتشاره يحدث في حوالي 9–27% من مجموع المرضى الذين يخضعون للتنبيب، وبمعدل وفيات يتراوح بين 20% إلى 50% [4].

وتصنف عوامل خطر الإصابة بـVAP إلى:

I. **عوامل متعلقة بالمريض:**

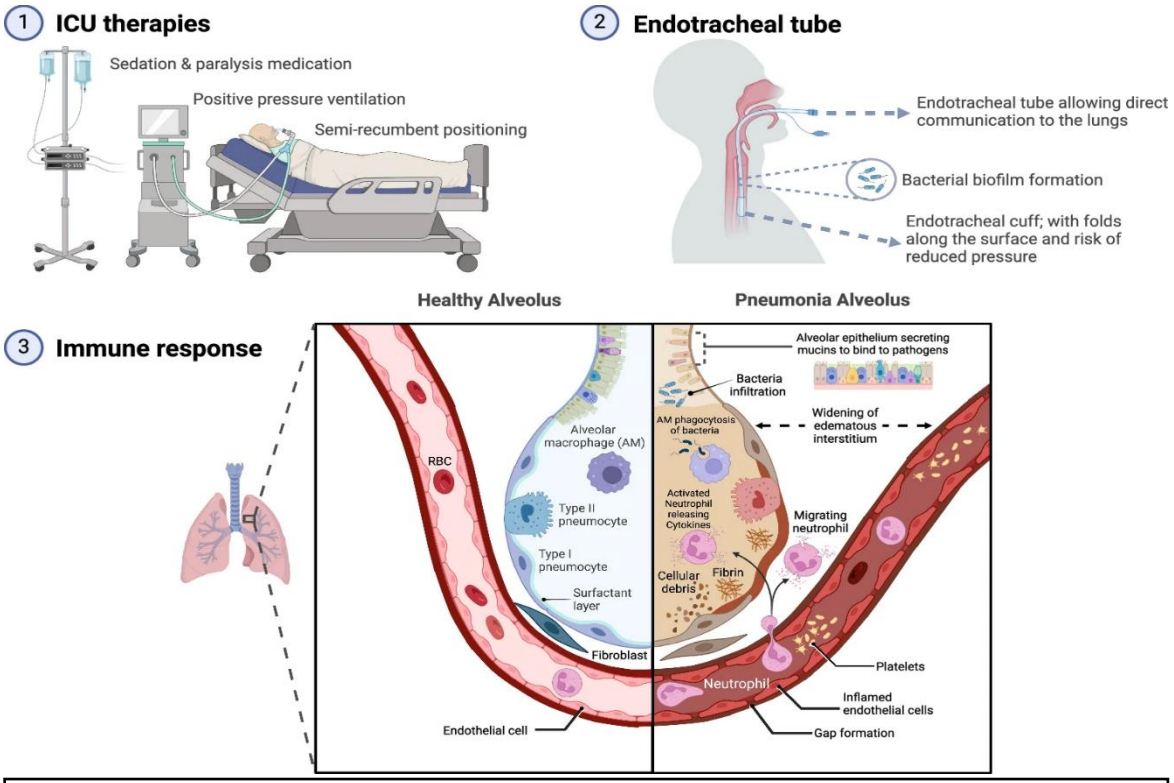
1. العمر والأمراض المزمنة: تزداد خطر الإصابة لدى كبار السن، ووجود أمراض مزمنة مثل مرض الداء الرئوي الساد المزمن (COPD)، الداء السكري، والامراض التي تنقص المناعة.
2. شدة المرض: إن المرضى ذوي قيمة انذارية ضعيفة للبقيا على مشعري (APACHE)، (SOFA) لديهم خطورة عالية.
3. الاستلقاء المديد والاستنشاق [54].

II. **عوامل المتعلقة بالعلاج:**

1. التهوية الآلية المطولة.
2. إعادة التنبيب: وهنا يزداد خطر الإصابة، نظراً للاستنشاق المحتمل وإدخال العوامل المُمرضة.
3. استخدام المهدئات والمرخيات: حيث يمكن أن يضطرب منعكس السعال، وازدياد احتباس المفرزات.

III. **العوامل البيئية:**

1. بيئة الرعاية الصحية: انتشار العضويات متعددة المقاومة للصادات MDR في بيئة وحدة العناية المركَّزة، خاصة الوحدات التي تفتقر إلى ضبط جيد للعدوى.
2. التعقيم والصيانة: غير الكافيين لدارة ومعدات جهاز التهوية الآلية [29].



الشكل (2): عوامل خطر الإصابة بـ VAP. تم تقسيمها وفق المخطط إلى:
① مرتبطة بالعلاج، ② مرتبطة بأنبوب التنبيب، ③ مرتبطة بالإستجابة المناعية للمريض.

العوامل المُمرضة:

تُتهم مجموعة متنوعة من العضويات المُمرضة بإحداث VAP، مع تباين بالنتائج الميكروبيولوجية اعتماداً على ظروف المشافي ومجموعات المرضى.

تعد الجراثيم سلبية الغرام أشيع العوامل المُمرضة والمسببة لـ VAP، حيث تشيع من بين أصنافها كلاً من الأمعائيات، والأسابنيتوباكتر، والزائفة الزنجارية.

نجد كذلك بين مسببات VAP الجراثيم إيجابيات الغرام بنسب هامة مثل : العنقوديات المذهبة – خاصة تلك المقاومة للميتيسيلين MRSA، وبنسبة أقل قد نجد الحساسة له (MSSA) والعقديات الرئوية [4].

تعد مشكلة ازدياد العضويات المقاومة الصادات الحيوية قضية حرجة في تدبير VAP، وذلك لأن انتشار كلاً من MDR وMRSA تشكل تحديات علاجية كبيرة، فهي تظهر مقاومة للصادات الحيوية المستخدمة عادةً، مثل البيتالاكتامات والكاربابينمات والأمينوغليكوزيدات، مما يستدعي استخدام العلاجات الأحدث مثل البوليميكسينات [59].

الآلية الإمراضية:

ينشأ VAP من تفاعل معقد بين الظروف المتعلقة بالمضيف والعامل المُمرض و بيئة الرعاية الصحية، والتي تساهم في خمج الطرق التنفسية السفلية لدى مرضى التهوية الآلية، حيث يختلف حدوث VAP اعتماداً على توقيت حدوثه، مما يؤثر على الطيف الجرثومي والمضاعفات السريرية للمريض [4].

I. VAP باكرة:

يحدث خلال الأيام الأربعة الأولى (48–96 ساعة) من التنبيب الرغامي، حيث تشيع الجراثيم كـ: العقديات الرئوية والمستدمية النزلية والعنقوديات الحساسة على الميتيسلين MSSA، و يتأثر حدوثه أساساً بالعوامل المُمرضة الموجودة في هذا الوقت وفق الآليات التالية [48]:

- يحدث استعمار للبلعوم الفموي والرغامى بعد التنبيب بوقت قصير بالعضويات المُمرضة المحتملة، والتي غالباً ما تكون من فلورا المريض نفسه أو من بيئة الرعاية الصحية [60].
- و يعتبر استنشاق العضويات الدقيقة المُمرضة للإفرازات البلعومية آلية هامة في حدوثه، حيث يقوم أنبوب التنبيب بتجاوز الآليات الدفاعية الطبيعية، مما يسهل وصولها المباشر إلى الرئتين [29].
- كما تؤدي ضعف استجابة الجهاز المناعي للمضيف عند المرضى الذين يعانون أمراض حرجة، دوراً هاماً في خمج الرئتين [55].

II. VAP متأخرة:

يحدث من بداية اليوم الخامس أو أكثر (≤ 96 ساعة) على التنبيب الرغامي، وتشيع هنا جراثيم MDR و MRSA ، حيث يتأثر حدوثه بما يلي [55]:

- تشكل الجراثيم فيلماً حيوياً على سطح انبوب التنبيب ودارة المنفسة، وتحمي – هذه الآلية – العضويات من الاستجابة المناعية للجسم والصادات الحيوية الموصوفة، مما يسهل الاستعمار المزمن والعدوى [61].
- تزيد الإقامة المطولة والإجراءات الغازية من خطر التلوث المتصالب بين كل من العاملين في الرعاية الصحية والمعدات الطبية الملوثة وبيئة المستشفى [62].
- تعطل التهوية الآلية المطولة في المرحلة الأخيرة كلاً من عملية كنس المخاط، والدفاعات المناعية في الطرق التنفسية، مما يسهل استعمارها بالجراثيم [63].

التظاهرات السريرية:

يعاني معظم المرضى تطور تدريجي أو مفاجئ للتظاهرات السريرية والتي تبدأ بعد أكثر من 48 ساعة من التنبيب، حيث تعتبر الزلة التنفسية العرض الوحيد رغم قلة شيوعه، نظراً لأن معظم المرضى غير قادرين على الكلام بسبب الأنبوب الرغامي.

وتتنوع العلامات لتشمل: الحمى أو انخفاض حرارة الجسم، و زيادة عدد مرات التنفس، كما يعتبر تشكل او زيادة كمية المفرزات القصبية القيحية علامة رئيسية، قد نجد نفث الدم أيضاً، وبالاصغاء نلاحظ وجود أصوات مرضية كـ: الخراخر، ورونكاي، أو خفوت أصوات التنفس، وعلامات التشنج القصبي [64].

يمكن ملاحظة، بسياق دراسة العلامات الأخرى، تدهور الأكسجة، الذي يُشير إليه انخفاض في الضغط الجزئي للأكسجين الشرياني (PaO2)، أو زيادة الحاجة إلى جزيء الأكسجين المُستنشق (FiO2) المطلوب للحفاظ على أكسجة نسيجية كافية، وما يرافقها من زيادة متطلبات المنفسة كحاجة هؤلاء المرضى إلى إعدادات أعلى للحفاظ على أكسجة وتهوية الكافيين، بما في ذلك زيادة ضغط نهاية الزفير الإيجابي (PEEP) و زيادة الحجم الجاري (VT) [48, 55].

ويعتبر تغير الحالة العقلية من تخليط، أو هياج، أو انخفاض مستوى الوعي كعرض وارد الحدوث، وخصوصاً لدى المرضى المسنين أو الذين يعانون من انتان جهازي شديد، ويظهر ذلك بتقيم درجة الوعي لدى المريض خلال دورات يومية من فطام المركنات [48].

ومع تطور الحالة الإنتانية يمكن أن نجد اضطراب هيموديناميكي بسياق تجرثم الدم والصدمة الإنتانية، وما يرافقها من انخفاض ضغط الدم، وتسرع النبض، إضافة لتراجع أو انقطاع الصادر البولي، وصولاً لقصور الأعضاء المتعددة [48].

نجد دموياً ارتفاع أو انخفاض عدد كريات الدم البيض WBC، كما تعد الإرتشاحات الجديدة أو المتفاقمة على صورة الصدر البسيطة CXR أو الطبقي المحوري للصدر CT، معياراً تشخيصياً رئيسياً لـ VAP، وتتنوع هذه الإرتشاحات بين أحادية أو ثنائية الجانب، وبأشكال فصية أو متعددة الفصوص، وقد تكون مرتبطة بمظاهر التصَلّد أو التكهّف [63].

التشاخيص التفريقية:

يشمل التشخيص التفريقي مجموعة من الأسباب المعدية وغير المعدية التي قد تحاكي علامات وأعراض VAP، لذلك لابد من التمييز الدقيق وصولاً للتدبير والعلاج المناسبين [65]، وتتلخص بـ:

- **ذوات الرئة غير الـVAP:** مثل ذات الرئة المجتمعية CAP، والمشفوية HAP، وذات الرئة الاستنشاقية [48].

- **وذمة الرئة:** القلبية المنشأ، أو الناجمة عن متلازمة الضائقة التنفسية الحادة ARDS، و التي يمكن أن تتشابه شعاعياً مع VAP، لكنها تفتقر عادة إلى علامات الإنتان مثل الحمى وزيادة عدد كريات الدم البيض [66].
- **الصمة الرئوي (PE):** وتفرّق عن VAP بالتصوير الطبقي المحوري الوعائي للصدر [67].
- **النزف السنخي** : وينجم عن اضراب عملية التخثر أو الإلتهابات الوعائية، وهنا قد نحتاج إلى تنظير القصبات لتأكيد التشخيص [68].
- **الانخماص الرئوي:** يمكن أن يشابه VAP ولكنه عادة ما يزول مع التدابير العلاجية والتهوية المناسبة [69].
- **الإنتانات المشفوية الأخرى:** مثل انتان الدم، و إنتانات المسالك البولية، أو أخماج ما حول الجراحة، والتي يمكن أن تتظاهر بالحمى والاستجابة الالتهابية الجهازية، مما يعقد تشخيص VAP [70].

التشخيص:

يتضمن تشخيص VAP مزيجاً من المعايير السريرية، والتصوير الشعاعي، والاختبارات الميكروبيولوجية [65].

1. **المعايير السريرية:**

- الحمى سواء الحديثة أو المستمرة، وهي شائعة الظهور مع VAP، لكنها علامة غير نوعية.
- تغير عدد كريات الدم البيض زيادة أو نقصان، وهي تشير إلى الاستجابة الالتهابية الإنتانية [71].
- زيادة حجم وكثافة المفرزات القصبية مما يشير إلى وجود إنتان، ونقول هنا أن صفات هذه المفرزات تمثل مؤشراً سريرياً قيماً، ولكنه تبقى بدون نوعية خاصة لـVAP.
- سوء المبادلات التنفسية وتدهور الأكسجة و التهوية [72].



الشكل (3): صورة CT لدى مريض مصاب بـ VAP.
يظهِر في الفص المتوسط للرئة اليمنى علامات زجاج مغشى، وتكثّف، وتسمك قصبي.

2. المعايير الشعاعية:

- تعد صورة الصدر البسيطة CXR، والتي تظهر ارتشاحات جديدة أو متقدمة ركيزة في تشخيص VAP، حيث تشير هذه الارتشاحات إلى الفعل الالتهابي المرتبط بالإنتان.
- كما توفر التصوير الطبقي المحوري للصدر CT رؤية أكثر تفصيلاً لنسيج الرئة، ويمكن أن تساعد في التمييز بين VAP والتشاخيص الأخرى، رغم ذلك لا يعد استخدام الـ CT أمراً روتينياً بسبب صعوبة نقل المريض – خصوصاً غير المستقر [55].

3. المعايير الميكروبيولوجية:

➢ تقنيات أخذ العينات:

- شفط من الأنبوب الرغامي (ETA): ويعد أقل التقنيات تداخلاً، ولكنه عرضة للتلوث من فلورا الطرق التنفسية العلوية.
- الغسالة القصبية (BAL): ويوفر عينات أكثر دقة من ETA، إلا أنه إجراء راض.
- العينة المأخوذة بالفرشاة (PSB): إجراء دقيق جداً، ولكنه أيضاً أكثر رضّاً وتكلفةً من باقي التقنيات [73].

➢ الزرع الجرثومي والكمي:

تساعد في تحديد العوامل المُمرضة وعدد مستعمراتها، ويعبر عن عدد المستعمرات الجرثومي بواحدة (CFU/mL)، حيت تختلف القيمة اللازم للتشخيص حسب تقنية الحصول على العينة مثلاً: تحتاج العينة المأخوذة بطريقة ETA إلى $\leq 10^5$ CFU/mL، بينما تكفي أن تكون لـ BAL $\leq 10^4$ CFU/mL [54].

❖ **الواسمات الحيوية:**

يعد ارتفاع كلاً من البروتين الارتكاسي C (CRP) والبروكالسيتونين (PCT)، مؤشرين هامين للإنتان الجرثومي وداعمين لتشخيص الـVAP، كما تساعد بتوجه العلاج بالصادات الحيوية، ومع ذلك لابد من اقتران النتائج المخبرية لهما مع الحالة السريرية، خاصة وكونها لا تعبر عن مصدر الإنتان بشكل نوعي [74].

❖ **النهج المتكامل:**

➢ يعد **حَرز الإنتان الرئوي السريري (CPIS)** أداة تدمج المعايير السريرية والشعاعية والميكروبيولوجية، وتساعد بتشخيص VAP حيث يشير درجة CPIS ≥ 6 إلى احتمالية عالية للتشخيص، ورغم ذلك يبقى ذو فائدة محدودة بسبب تغيره بإختلاف الممارسة [18]. ويوضح معاييره وفق الجدول التالي:

جدول (3): حَرز الإنتان الرئوي السريري CPIS [18]

درجة حرارة الجسم	≤ 36.5 و ≥ 38.4= 0 نقطة	**PaO2/Fi02 mmHg**	<240 أو ARDS= 0 نقطة
	≤ 38.5 و ≥ 38.9= 1 نقطة		≥240 بدون ARDS= 2 نقطة
	> 39 أو ≥ 36.5 = 2 نقطة	**الارتشاحات الشعاعية**	لا ارتشاحات= 0 نقطة
تعداد الكريات البيض	≤ 4000 و ≥ 11.000= 0 نقطة		ارتشاحات منتشرة= 1 نقطة
	< 4000 أو > 11.000= 1 نقطة		ارتشاحات موضعة= 2 نقطة
	ماسبق+عدلات غيرناضجة ≤ 500 = 2 نقطة	**الزروعات الجرثومية**	لا نمو جرثومي= 0 نقطة
المفرزات القصبية	لا مفرزات= 0 نقطة		زرع جرثومي إيجابي= 1 نقطة
	مفرزات غزيرة= 1 نقطة		زرع جرثومي إيحابي و تلوين غرام مماثل= 2 نقطة
	مفرزات قيحية غزيرة= 2 نقطة		

العلاج:

1. توقيت البدء بالعلاج:

يجب جمع عينات القشع ولجميع المرضى بمجرد الشك سريرياً بـ VAP، وذلك لإجراء الزرع الجرثومي بأسرع وقت ممكن، لكن يختلف لاحقاً زمن البدء بالعلاج، حيث يكون فورياً بالنسبة للمرضى الذين يظهرون علامات تجرثم دم، أو صدمة انتانية، أو مرضى قصور الأعضاء المتعدد [28]، بينما في حالات التشخيص غير المؤكد وبغياب علامات التدهور السريع للحالة المرضية، قد يكون من الآمن والمفيد جمع المزيد من البيانات، وحتى انتظار نتائج الزروعات قبل بدء العلاج [75].

2. تحديد عوامل خطر الـ MDR والـ MRSA:

- تشير MDR إلى المقاومة على ثلاث أصناف لزمر مختلفة على الأقل من الصادات الحيوية، بينما MRSA هي المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميتيسيلين [76]، وتشمل عوامل الخطورة المشتركة لكليهما:

- تلقي علاج سابق لإنتان مثبت باستخدام الصادات الحيوية الوريدية خلال الـ 90 يوم السابقة، وعندها يجب العلاج بدواء من فئة أخرى.

- صدمة إنتانية عند حدوث VAP.
- متلازمة الضائقة التنفسية الحادة ARDS، أو إجراء التحال الكلوي الإسعافي، واللّتان تسبقان حدوث VAP.
- الاستشفاء لمدة خمس أيام أو أكثر سابقة لحدوث VAP [76].

➢ عوامل خطر الـ MDR للعصيات سلبية الغرام:

- العلاج في وحدة عناية مركزة معدلات مقاومة العصيات سلبية الغرام للصادات الحيوية غير معروفة، أو أن يكون سجلت ≤ 10% من العصيات سلبية الغرام والمرتبطة بـ VAP مقاومة للبيبيراسيلين–تازوباكتام و/أو سيفيبيم.
- الاستعمار و/أو العزل السابق للMDR سلبية الغرام من أي موقع في الجسم، وخاصة الجهاز التنفسي [76].

➢ عوامل خطر الـ MRSA:

- العلاج في وحدة عناية مركزة معدلات انتشار الـ MRSA فيها غير معروفة.
- الاستعمار و/أو العزل السابق لـ MRSA من أي موقع في الجسم وخاصة من الجهاز التنفسي [77].

3. **عوامل اختيار علاج تخبري أولي**، ويعتمد على:
   - التوزع المحلي للعوامل المسببة لـVAP وأنماط حساسيتها للصادات الحيوية.
   - عوامل خطر MDR الفردية لدى المريض [76].
   - تكلفة الدواء وتوفره، والتأثيرات الجانبية له، والتفاعلات الدوائية المحتملة للعلاج المستخدم.
   - شدة المرض والتدهور السريع للمريض مما يستوجب بدء علاج سريع وواسع الطيف.
   - نتائج تلوين غرام ذات الجودة العالية، حيث تكون مفيدة في توجيه العلاج الأولي للحالات غير الشديدة وعندما يكون التشخيص غير المؤكد ريثما تظهر نتائج الزروعات [78].
   - نتائج PCR المتعدد يساعد بتحديد مسبب المرض المحتمل بسرعة، لكنه غير متوفر في جميع المراكز بعد.
   - مألوفية الطبيب المعالج بالصادات الحيوية المختلفة [28].

4. **طيف العلاج التخبري**: يجب أن تشمل جميع البروتوكلات العلاجية التخبرية لـ VAP صادات ذات نشاط ضد المكورات العنقودية المذهبة، الزائفة الزنجارية، وغيرها من العصيات سلبيات الغرام، ولكن في بعض الحالات، يجب النظر في مسببات أخرى، كما هو موضح:

- **الليجيونيلا:** وهي قليلة الشيوع، يمكن الاشتباه بها عند مرضى VAP الذين يعانون من ضعف الجهاز المناعي، والسكري، والداء الكلوي المزمن، أو الذين تم علاجهم مؤخراً بالستيروئيدات القشرية، وتعالج هذه الحالات بإضافة الأزيثرومايسين أو الفلوروكينولون.
- **اللاهوائيات:** تكون نادرة التسبب بـVAP، وعموماً لا تستعمل صاداتها بشكل روتيني، وتشمل حالات المرضى الذين تعرضو لاستنشاق، أو الأمراض السنية، أو جراحة على البطن حديثة، أو وجود خراج رئوي محتمل، أو إذا لم يتحسنوا على العلاج التجريبي الأولي، موجه لاستعمال مضادات اللاهوائيات مثل: مثبطات البيتا لاكتام، أو كاربينيم، أو مترونيدازول، أو موكسيفلوكساسين، أو كليندامايسين [79].
- **الفيروسات والفطور:** من المهم أن نضع في اعتبارنا أن هناك حالات من VAP غير جرثومية، ويمكن أن تنجم عن الفيروسات مثل فيروس الكورونا، والإنفلونزا، أو عن الفطور، حيث تسبب أعراضاً سريرية مشابهة، وخاصة لدى مرضى العوز المناعي.
- **الزروعات الجرثومية السابقة:** يمكن أن توجه عزلات القشع السابقة اختيار الصادات الحيوية، حيث يجب أن يتلقى المريض الذي لديه تاريخ مع مسبب مرضي معروف علاجاً فعالاً ضده [80].

5. البروتوكلات العلاجية:

يتم توجيه اختيار الصادات الحيوية بناءً على وجود عوامل خطر لمقاومة الصادات وفق التالي:

1) عدم وجود عوامل خطر معروفة:

نوصي بنظام علاجي يحتوي على فعالية ضد الزائفة الزنجارية، والعصيات سلبية الغرام الأخرى، وأيضاً العنقوديات المذهبة الحساسة للميتيسيلين MSSA، بحيث تشمل التغطية التخبرية الوريدية لدى سويي الوظيفة الكلوية أحد ما يلي:

- **بيبراسيلين–تازوباكتام** (Piperacillin–tazobactam): 4.5 غرام وريدياً كل 6 ساعات.
- **سيفيبيم** (Cefepime): 2غرام وريدياً كل 8 ساعات.

نفضل بيبراسيلين–تازوباكتام أو سيفيبيم، لأنهما يميلان إلى أن يكون لهما نشاط أفضل ضد العصيات سلبية الغرام مقارنة بالفلوروكينولونات، لكن قد يكون ليفوفلوكساسين 750 ملغ الوريدي يومياً مفضلاً إذا كان هناك شك كبير بعدوى ليجيونيلا، أو إذا كانت معدلات مقاومة المكورات العنقودية المذهبة والزائفة الزنجارية والعصيات سلبية الغرام الأخرى للفلوروكينولونات منخفضة [81].

2) وجود عوامل خطر لـMDR ويقسم إلى:

I. **عدم وجود تاريخ مسبق لمسببات الأمراض المقاومة للكاربينيم**، وهنا نوصي لدى سويي الوظيفة الكلوية بإحدى الخيارات التالية:

- **ميروبينيم** (Meropenem): 1 غرام وريدي كل 8 ساعات.
- **إيميبينيم** (Imipenem): 500 ملغ وريدي كل 6 ساعات.

II. **وجود تاريخ مسبق لمسببات الأمراض المقاومة للكاربينيم**، وهنا نوصي بالعلاج التجريبي بأحد العوامل:

- **سيفتازيديم-أفيباكتام** (Ceftazidime-avibactam): ويفضل في حالات الاشتباه بالأمعائيات.
- **سيفتولوزان-تازوباكتام** (Ceftolozane-tazobactam): في حالات الاشتباه بالزائفة الزنجارية.
- **إيميبينيم-سيلاستاتين-ريليباكتام** (Imipenem-cilastatin-relebactam).
- **ميروبينيم-فابورباكتام** (Meropenem-vaborbactam).

يتم اختيار الصاد الحيوي الأنسب بناءً على التوفّر وبيانات الزروعات الجرثومية السابقة (في حال توفّرها) وحساسيتها للصادات، ويمتلك كلاً من **سيفتازيديم-أفيباكتام** و**سيفتولوزان-تازوباكتام** أكبر قدر من البيانات حول الفعالية، وفي حال عدم توفرها نلجأ لمشاركة الكاربانيم مع أحد العوامل التالية:

- **توبراميسين:** تعتبر الأمينوغليكوزيدات ذات اختراق ضعيف للرئتين، ويترافق مع سمية كلوية وأذنية، بالإضافة إلى معدلات استجابة سريرية أقل مقارنة بفئات الصادات الحيوية الأخرى، لذلك لا يُوصى باستخدامها كعلاج أحادي للعدوى سلبيات الغرام، ويفضل استخدام التوبراميسين كجزء من العلاج التخبري، وذلك لفعاليته الجيدة ضد الزوائف الزنجارية.
- **كوليستين:** يعد ذو فعالية ضد العصيات سلبية الغرام، لكن وبسبب السمية الكلوية الشديدة لابد من التحفظ باستخدامه، وإجراء استشارة أخصّائي الأمراض الخمجية.
- **أزيترونام:** لايوجد تفضيل لاستخدام دواءين من مضادات البيتالاكتام، رغم ذلك قد تكون هذه المشاركة فعّالة بغياب توفّر بدائل آخرى.
- **الفلوروكينولونات:** توصي الإرشادات باستخدام مضاد فلوروكينولوني أو أمينوغليكوزيد كعامل ثاني لتعزيز التغطية الفعالة ضد العصيات سلبية الغرام (خاصة الزوائف)، مع تفضيل استعمال الفلوروكينولون عند وجود اشتباه بالليجونيلا [81].

3) وجود عوامل خطر لـMRSA وهنا نوصي لدى سويي الوظيفة الكلوية بإضافة إحدى الخيارات التالية:

- **لينزوليد** (Linzolid): 600 ملغ وريدياً كل 12 ساعة.
- **فانكومايسين** (Vancomycin): وفقاً للجرعة المعتمدة على الوزن تحميل+ صيانة.

❖ في حال عدم القدرة على استخدام فانكومايسين أو لينزوليد، نستعمل كبديل:

- **سيفتاروليين** (Ceftaroline): 600 ملغ وريدياً كل 12 ساعة.
- **تيديزوليد** (Tedizolid): 200 ملغ وريدياً مرة واحدة يومياً، مع فعالية أقل من اللينزوليد.
- **تيلافانسين** (Telavancin): 10ملغ/كلغ وريدياً كل 24 ساعة (مع الانتباه للتحذيرات الخاصة به).
- **كليندامايسين** (Clindamycin): يُستخدم فقط إذا كان معظم عزلات MRSA المحلية حساسة له [81].

4) وجود عوامل خطر لـMRSA ولـMDR سلبية الغرام:

وهنا يُقترح الجمع بين عامل ضد MRSA، مع عامل أو أكثر ضد جراثيم MDR سلبية الغرام [81].

6. مراقبة العلاج:

- يتم تعديل التغطية لاحقاً بمجرد الحصول على نتائج الزروعات الجرثومية للعينات المأخوذة من المفرزات القصبية وحساسيتها للصادات، حيث يتضمن ذلك تقليص نطاق الصادات الحيوية لاستهداف العوامل المحددة، ودون أن تطور مقاومة الصادات، وهنا لابد من مراقبة مدى التحسن السريري للتغطية المعدلة [82].
- تتراوح المدة المثلى للعلاج بالصادات عادة (7 – 14) يوماً، وقد نكتفي عادة بـ (7 – 8) أيام للمرضى الذين يظهرون تحسناً سريرياً وزوال باكر للأعرض الإنتانية، أما في حالات أشدّ قد تكون هناك حاجة لإطالة مدة العلاج وذلك عند الاستجابة السريرية المتأخرة، أو لدى مرضى الإصابة الرئوية المنتشرة، وكذلك الخمج بعوامل يُعرف أنها تحتاج لعلاج مطول [71].
- يمكن تقصير مدة العلاج بالصادات الحيوية، بمتابعة الوسمات الحيوية مثل (PCT,CRP....)، وذلك لتقليل التعرض للصادات الحيوية، والحماية من خطر تطور مقاومة عليها [83].

7. العلاج الداعم:

- يجب تعديل إعدادات المنفسة للمحافظة على النسيج الرئوي بما يتناسب مع الحالة الجديدة، وذلك بتخفيض الحجم الجاري VT مع رفع الضغط الإيجابي بنهاية الزفير PEEP، مما يحسن الأكسجة وبذات الوقت يؤمن

حماية للرئتين من الأذيات المرتبطة بالمنفسة، كما يجب إجراء التقييمات المنتظمة والمتكررة تحضيراً لتسريع عملية الفطام عن المنفسة عند الإمكان [82].

- لابد من ضبط الحالة الحجمية والموازنة بين تعويض السوائل بالتساوي مع منع زيادة الحمل الحجمي للسوائل والوذمة الرئوية، والتي من الممكن أن تفاقم التدهور التنفسي لدى مرضى VAP.
- يعد البدء الباكر بالتغذية المعوية وإعطاء الغذاء الصحي، أمر بالغ الأهمية للمرضى الحرجين، مما يعزز مناعة الجسم ويسرع عملية الشفاء [55].

التدابير الوقائية:

نشير إلى ضرورة تقيد الكادر الطبي بشكل صارم بوسائل الوقاية من انتشار العدوى، بما في ذلك المحافظة على نظافة الأيدي، واستخدام معدات الحماية الشخصية (PPE)، مع الدوام على تنظيف البيئة الصحية، وذلك لتقليل خطر نشر العوامل المُمرضة بين وحدات الرعاية الصحية [83].

ينبغي النظر في بروتوكولات تطهير الجهاز الهضمي الانتقائية (SDD) وتطهير الفم (SOD)، و التي تشمل استخدام الصادات الحيوية الموضعية خاصة الفموية البلعومية، وذلك لتقليل استعمارها المحتمل بالعوامل المُمرضة للجهاز التنفسي، ورغم إثارة الجدل حول فعالية SDD، يبقى مفيداً في فئات المرضى تحت خطر الـ VAP [84].

تنفيذ خطوات السلامة لدى مرضى التهوية الآلية، مثل رفع رأس السرير، ومحاولات الصحو اليومية، إضافة للرعاية الفموية باستخدام الكلورهيكسيدين، والوقاية من قرحة المعدة، حيث تهدف هذه الخطوات إلى تقليل مخاطر VAP، وتحسين النتائج السريرية للمرضى [85].

الإنذار:

يتفاوت إنذار VAP استناداً إلى عدة عوامل، حيث تتراوح معدلات الوفيات (20%–50%)، وتكون أعلى في حالات المرضى ذوي الحالات المرضية الأساسية الشديدة أو الإصابات الناجمة عن MDR [63].

يرتبط VAPعادة بزيادة في معدلات المراضة، وإطالة فترات البقاء في وحدة العناية المركَّزة والمشفى، مما يترتب عليه ارتفاع تكاليف الرعاية الصحية وعواقب تنفسية طويلة الأمد.

ويمكن أن تساعد الرعاية الداعمة والتأهيل المبكر في التخفيف من هذه التأثيرات وتحسين الحالة العامة [28]، وتترافق عادة التدابير الوقائية الفعالة والعلاج المبكر والمناسب، مع تحسن النتائج السريرية خاصة للمرضى الحرجين [50].

الفصل الثاني: التنبيب الرغامي وجهاز المنفسة

لمحة تاريخية:

يعود مفهوم تأمين مجرى الهواء للمساعدة في التنفس إلى الحضارات القديمة، حيث تُنسب أقدم الحالات المسجلة لحماية الطرق التنفسية إلى المصريين القدماء، وقد استخدموا أنابيب القصب لتحرير الطريق الهوائي عبر فغر الرغامى لدى المرضى الذين يعانون من انسداده [86].

ظهرت عملية فغر الرغامى خلال القرنين السادس عشر والسابع عشر بشكل اجراء طبي مصرَح، حيث وصف أطباء مثل أندرياس فيزاليوس وانطونيو موسى براسافولا تقنيات لفتح طريق التنفس عبر الرغامى، والحفاظ على مجرى الهواء من الانسداد [87].

بدأت تتطور عملية التنبيب الرغامي كما نعرفه اليوم في أواخر القرن التاسع عشر، ويعود الفضل إلى السير ويليام ماسيوين، وهو جراح أسكتلندي أجرى أول عملية تنبيب رغامي ناجحة في عام 1878م، وتضمنت تقنية ماسيوين استخدام أنبوب معدني عبر الأنف وذلك لتأمين مجرى هوائي أثناء إجرائه عمل جراحي على خرّاج [87].

ويعود مفهوم التهوية الآلية إلى أوائل القرن العشرين، حيث ظهر في الخمسينيات أول جهاز تنفس صناعي متاح تجارياً "الرئة الحديدية"، واستخدم لعلاج مرضى شلل الأطفال الذين عانوا من القصور التنفسي، وذلك بآلية تطبيق الضغط السلبي لتحفيز عملية التنفس.

جلبت الستينيات والسبعينيات تطورات هائلة، وقد وفّر تطور المنافس ذات الدورات الحجمية والضغطية ضبطاً محكماً للتهوية وتحسين الأكسجة، وسمح ظهور تقنيات الحاسوبية "المعالج الدقيق" في تلك الفترة، ببرمجة هذه الأجهزة بإعدادات تحكم ومراقبة آلية [88].

ثم تركزت الجهود في الثمانينيات والتسعينيات، حول تحسين راحة المريض وتقليل المضاعفات المرتبطة بالتهوية الميكانيكية، وأدى إدخال التهوية التذبذبية عالية التردد (HFOV) وتقنيات التهوية غير التداخلية (NIPPV)، إلى توسيع الخيارات المتاحة لإدارة حالات القصور التنفسي المختلفة [89]، كما أدى تطوير تقنيات المراقبة المتقدمة، بما في ذلك ضبط إنذار لأجهزة التهوية الآلية، إلى تعزيز سلامتها وفعاليتها [90].

استمرت التطورات الأخيرة في تحسين ممارسات التنبيب والتهوية الآلية، وقد سمح دمج الذكاء الاصطناعي مع خوارزميات التعلم الآلي في تكنولوجيا المنافس بظهور استراتيجيات تهوية أكثر تخصصاً لحالات المرضى المختلفة، مع الكشف المبكر عن المضاعفات المحتملة [91]، وأدى إضافة إلى ذلك إدخال مواد وتصميمات جديدة في أنابيب التنبيب إلى تقليل حدوث المضاعفات مثل الرضوض المرتبطة بالأنبوب، وذات الرئة المُحدثة بالمنفسة، إذ تؤكد الأبحاث الحالية على ضرورة تحسين إدارة عملية التهوية الآلية وضبط العدوى الإنتانية المرتبطة بها [92].

مقدمة:

تعتبر التهوية الآلية والتنبيب الرغامي من التداخلات الأساسية والحديثة في وحدات العناية المركَّزة، حيث يوفران الدعم الحيوي للمرضى الذين يعانون من قصور تنفسي شديد.



الشكل (4): مريض موضوع على جهاز المنفسة

يشمل الإجراء تأمين مجرى الهواء باستخدام الأنبوب الرغامي (ETT) واستخدام جهاز المنفسة لتوفير انفاساً مضبوطة للرئتين، مما يضمن التهوية الكافية والتبادل الغازي المناسب [93]، لذلك وعلى مدى العقود الماضية، شهدت التكنولوجيا والتقنيات والبروتوكولات السريرية تطورات كبيرة عززت بشكل كبير من سلامة وفعالية ونتائج هذه العمليات [93].

تتم عملية التنبيب بوضع أنبوب عبر الرغامى وذلك للحفاظ على مجرى هوائي مفتوح، وحماية الرئتين من استنشاق محتويات المعدة، ولتسهيل عملية التهوية الآلية، تجرى عادة هذه العملية إما في غرفة الطوارئ، أو قبل البدء بالجراحة، أو في وحدات العناية المركَّزة ICU، وذلك عندما يعجز المريض عن حماية سلامة المجرى الهوائي أو الوظيفة التنفسية لديه [94].

ويشير مصطلح التهوية الآلية إلى استخدام جهاز المنفسة لدعم أو استبدال التنفس العفوي للمريض، ويلجأ له في الحالات التي تكون فيها الوظيفة التنفسية الفيزيولوجية للمريض غير كافية، نتيجة لعدة عوامل مثل الاضطراب العصبي العضلي، أو الأذية الرئوية الحادة، أو حالات فصل الجهاز العصبي المركزي [95].

استطبابات التنبيب:

- **القصور التنفسي:** يعتبر السبب الأكثر شيوعاً لإجراء التنبيب، حيث يكون المريض غير قادر على الحفاظ على أكسجة كافية (نقص الأكسجين) أو تهوية (فرط ثاني أكسيد الكربون) [96].
- **حماية الطرق الهوائية:** يكون التنبيب ضرورياً في حالات غياب المنعكسات التي تحافظ على مجرى هوائي آمن وذلك نتيجة لتغير الحالة العقلية للمرضى، وكأمثلة نذكر أولئك الذين يعانون من إصابات الدماغ الرضية، أو جرعات زائدة من الأدوية، أو السكتة الدماغية.

- **العمليات الجراحية:** للحفاظ على مجرى هواء آمن وضمان تهوية كافية تحت التخدير العام [97].
- **توقف القلب:** أثناء الإنعاش القلبي الرئوي(CPR)، غالباً ما يكون التنبيب ضرورياً لتأمين مجرى هوائي آمن وتسهيل التهوية الفعالة، خاصة عندما تكون هناك حاجة إلى جهود إنعاش مطولة، كما يساعد ذلك في توفير انفاساً مضبوطة وأكسجة كافية خلال عملية التمسيد القلبي [98].
- **التهوية الآلية:** في الحالات التي تفشل فيها طرق التهوية غير الغازية في تحسين الأكسجة أو التهوية [99].
- **تراكم الفرزات القصبية:** عند الذين لا يستطيعون التخلص منها بشكل فعال بسبب أمراض عصبية عضلية [100].
- **الرضوض الشديدة:** خاصة عند إصابات الوجه والفكين، أو العمود الفقري الرقبي، أو الرضوض النافذة في العنق، حيث يعتبر التنبيب أمراً حيوياً لديهم، وذلك لتأمين طريق هوائي وضمان أكسجة كافية [101].

معدات التنبيب:

1. **الأنبوب الرغامي ETT:** تُعد الأداة الأساسية لتأمين مجرى الهواء خلال التنبيب، تصنع هذه الأنابيب عادةً من البلاستيك المرن وتتوفر بأحجام مختلفة لتناسب فئات المرضى المختلفة، بما في ذلك حديثي الولادة والأطفال والبالغين، حيث يتم إدخال الأنبوب من خلال الفم أو الأنف إلى الرغامى، مما يوفر مساراً يسمح بتدفق الهواء مباشرة إلى الرئتين [102].

صُممت أنابيب حديثة لتقليل الرض الذي قد يصيب الطرق التنفسية، يحتوي بعضها على جدران معززة لمنع الانثناء، بينما تحتوي أخرى على ميزات إضافية مثل منافذ الشفط تحت المزمار لتقليل خطر الـVAP [103].

2. **مناظير الحنجرة:** ويوجد عدة أنواع منها، يتميز كل منها بميزات فريدة تناسب احتياجات سريرية مختلفة:

- **مناظير الحنجرة التقليدية:** تتكون هذه الأجهزة التقليدية من مقبض وشفرة، يتم إدخال الشفرة في فم المريض لرفع لسان المزمار وكشف الحبال الصوتية، مما يسمح بالرؤية المباشرة لمجرى الهواء.
- **مناظير الحنجرة بالفيديو:** أصبحت شائعة بشكل متزايد في السنوات الأخيرة، وتحتوي هذه الأجهزة على كاميرا في طرف الشفرة، توفر رؤية واضحة ومكبرة لمجرى الهواء على الشاشة، مما يجعلها مفيدة بشكل خاص في الحالات المعقدة [104].

3. **سلك دليل التنبيب:** يُعد أداة مساعدة تُستخدم لتسهيل عملية التنبيب، خاصة في الحالات التي تكون فيها تشريح مجرى الهواء صعباً [105].

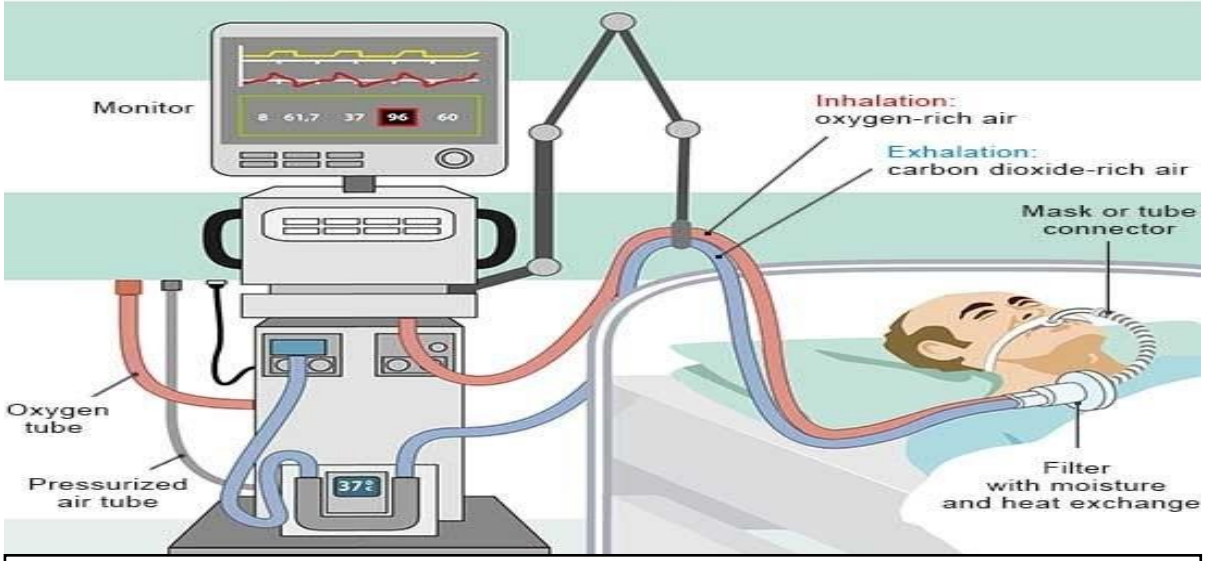
معدات التهوية الآلية:

1. **المنفسة:** تُعتبر آلة متطورة تدعم أو تحل محل التنفس العفوي من خلال توفير أنفاس محكمة التحكم للمريض، وتوفر أجهزة المنفسة الحديثة مجموعة متنوعة من الأنماط، بما في ذلك التهوية مضبوطة الحجم (VCV)، ومضبوطة الضغط (PCV)، والتهوية المتزامنة المتقطعة الإلزامية (SIMV)، تتيح هذه الأنماط للأطباء تعديل نظام التهوية بناءً على ميكانيكا التنفس والحالة السريرية للمريض.

جُهزت المنفسة بالعديد من ميزات السلامة، مثل الإنذارات لتغير الضغوط، وانفصال التوصيلات، وتوقف التنفس، مما يساعد في ضمان سلامة المريض من خلال تنبيه مقدمي الرعاية الصحية إلى المشاكل المحتملة .[106]

2. **دارة التهوية:** تتكون من أنابيب تربط جهاز المنفسة بالمريض لإيصال الهواء إلى ومن رئتي المريض، يتم تصميم الدوائر لتقليل المقاومة والحيز الميت مع منع التلوث، غالباً ما يتم دمج مرطبات مسخنة، أو مبادلات الحرارة والرطوبة (HMEs) مع الدارة للحفاظ على الرطوبة ودرجة حرارة مناسبة للغازات المستنشقة.
3. **أنظمة الترطيب:** وتشمل نوعان رئيسيان من أنظمة الترطيب المستخدمة:

- **المرطبات المسخنة:** تضيف هذه الأنظمة الرطوبة والحرارة إلى الغازات الذي توفره المنفسة، مما يحاكي الترطيب الطبيعي الذي يوفره الجهاز التنفسي العلوي عند الإنسان.
- **مبادلات الحرارة والرطوبة HMEs:** تُعرف أيضاً بإسم "الأنوف الاصطناعية"، حيث تلتقط الحرارة والرطوبة من هواء الزفير للمريض وتستخدمها لترطيب الهواء الداخل للرئتين [107].

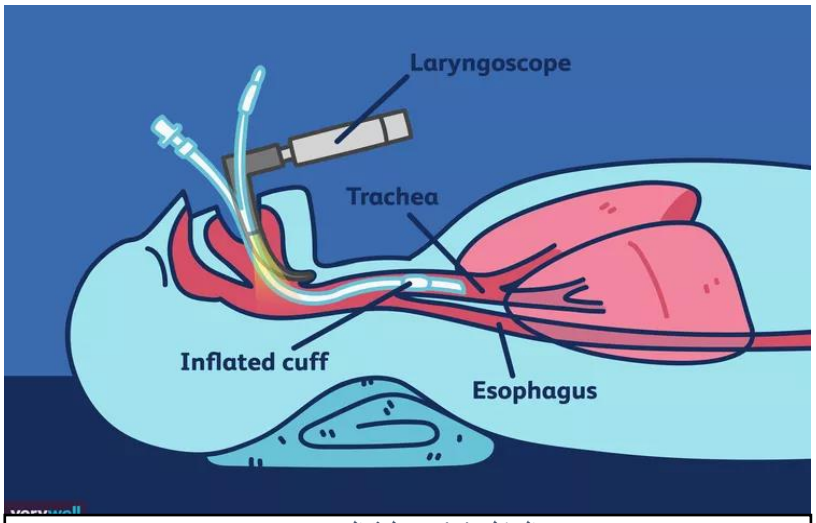


الشكل (5): معدات التهوية الآلية:
توصيلات الأكسجين والهواء بالمنفسة – جهاز المنفسة – دارة المنفسة (الشهيقية والزفيرية) – المرشحة مع مبادل الحرارة – أنبوب التنبيب

4. **ملحقات المنفسة:** وتشمل هذه:
   - **المرشحات (الجرثومية/الفيروسية):** تُوضع في دارة المنفسة لتقليل خطر انتقال العدوى إلى المريض.
   - **أنظمة الشفط:** تُستخدم لشفط المفرزات من الطرق الهوائية، مما يمنع الانسدادات ويحفاظ على تهوية فعالة.
   - **البخاخات:** تُستخدم لتوصيل الأدوية على شكل رذاذ مباشرة إلى الرئتين عبر الدارة [108].

<u>عملية التنبيب:</u>

1. **تقييم المريض:** تقييم تشريح مجرى الهواء لدى المريض، وتحديد احتمالية حدوث صعوبة في التنبيب، حيث تتم مراعاة عوامل، مثل وجود إصابات في الوجه أو السمنة أو محدودية حركة العنق [109].
2. **فحص المعدات:** التأكد من توفر جميع المعدات اللازمة وأنها تعمل بشكل صحيح، بما في ذلك منظار الحنجرة، والأنبوب الرغامي ETT، والموجِّه (stylet)، وجهاز الشفط، والأدوية المستخدمة في التهدئة والإرخاء [110].
3. **التزويد بالأكسجين:** توفير الأكسجين بتيار عالٍ للمريض لمدة 3–5 دقائق أو جعله يأخذ أنفاساً عميقة لزيادة الاحتياطي من الأكسجين وتأخير نقص الأكسجة المتوقع حصوله خلال الإجراء [111].
4. **الإرخاء والتخدير:** إعطاء أدوية مُهدئة ومرخية للعضلات لتحفيز فقدان الوعي واسترخاء العضلات، باستخدام أدوية مثل بروبوفول، إيتوميدات، أو سكسينيل كولين، مما يسهل ذلك إدخال الأنبوب عن طريق قمع ردود الفعل الحنجرية وإرخاء عضلات الطرق التنفسية العلوية [112].
5. **تكنيك إدخال الأنبوب:** إدخال شفرة منظار الحنجرة في فم المريض لرؤية الحبال الصوتية برفع اللسان ولسان المزمار، وبمجرد رؤية الحبال الصوتية، يتم تمرير الأنبوب عبر الفم والحبال الصوتية إلى داخل الرغامى.



الشكل (6): عملية التنبيب.
يظهر استخدام المنظار وإدخال الأنبوب إلى الرغامى.

6. **التأكد من الوضع الصحيح:** من خلال ملاحظة مرور الأنبوب بين الحبال الصوتية، والتحقق من ارتفاع الصدر بشكل متساوٍ، والاستماع لأصوات التنفس على كلا جانبي الصدر.

7. **تثبيت الأنبوب:** بعد التأكد من الخطوة السابقة، يتم نفخ البالون الموجودة في الأنبوب الرغامي لتثبيته في مكانه ومنع تسرب الهواء أو الاستنشاق، كما يتم تثبيت الأنبوب من الخارج باستخدام لاصق أو حامل أنبوب تجاري [113].

8. **ما بعد التنبيب:** توصيل الأنبوب بجهاز المنفسة إذا لزم الأمر، وضبط إعدادات جهاز التنفس وفقاً لاحتياجات المريض، ومراقبة الأكسجة، والتهوية، والعلامات الحيوية بشكل مستمر، ويتم أيضاً تأكيد الوضع الصحيح باستخدام صورة أشعة للصدر [114].

اختلاطات التنبيب والتهوية الآلية:

I. **الرضوض:** يمكن أن يتسبب التنبيب بإصابات للشفتين، والأسنان، والحنجرة، والرغامى، حيث قد تؤدي المحاولات المتكررة أو المطولة إلى تمزقات، أو تلف في الحبال الصوتية، وقد تصل إلى حدوث انثقاب في الطرق التنفسية.

II. **التنبيب المريئي:** يعد وضع أنبوب القصبة الهوائية بطريق الخطأ في المريء بدلاً من القصبة الهوائية من المضاعفات الشائعة خاصة في الحالات الإسعافية، هذا مايؤدي ذلك إلى تهوية وأكسجة غير كافية، مع عواقب محتملة مميتة إذا لم يتم كشفها وتصحيح الوضع بسرعة [115].

III. **ذات الرئة المحدثة بالمنفسة VAP:** يعد من المضاعفات الشائعة والخطيرة، ويحدث لدى المرضى الذين يخضعون للتهوية الآلية لأكثر من 48 ساعة، ينجم عن الاستعمار الجرثومي للأنبوب الرغامي ومن ثم غزو الرئتين [63].

IV. **أذية الرئة المرتبطة بالمنفسة (VALI):** تسببها الإعدادات غير المناسبة للتهوية الآلية، حيث قد تسبب رض حجمي (تمدد زائد للحويصلات الهوائية)، أو رض حيوي (استجابة التهابية بسبب التهوية)، أو انخماص الرئة (الفتح والإغلاق المتكرر غير المناسب للحويصلات الهوائية).

V. **الانسمام بالأوكسجين:** يؤدي التعرض المطول لتركيزات عالية من الأكسجين إلى احتمال تلف أنسجة الرئة، مما يتسبب في التهاب، وزيادة نفاذية الأوعية، واحتمال حدوث تليف في الرئة، يكمن الخطر غالباً لدى المرضى الذين يحتاجون إلى تراكيز عالية من الأوكسجين ولفترات طويلة [95].

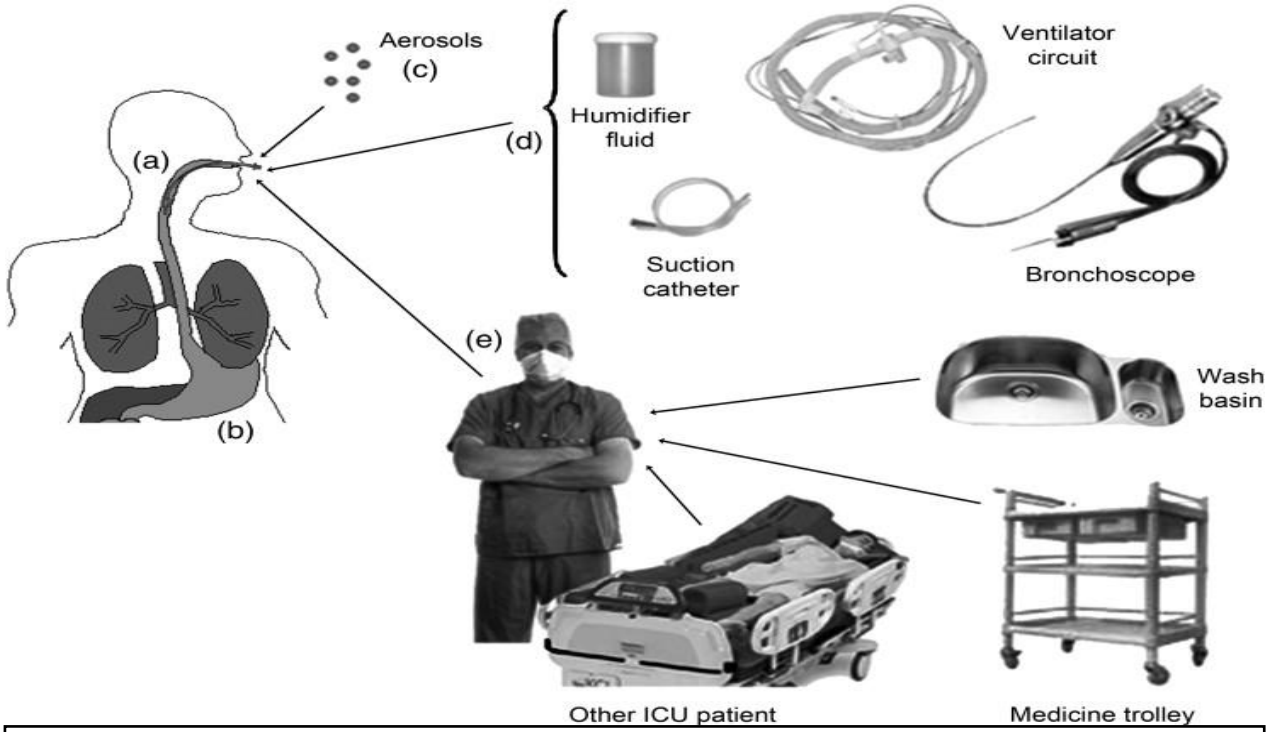
VI. **الاضطراب الهيموديناميكي:** يمكن أن تقلل التهوية بالضغط الإيجابي من العود الوريدي، وتقلل من النتاج القلبي، وتؤدي إلى انخفاض ضغط الدم، خاصة لدى مرضى الداء القلبي الوعائي غير المستقر أو صدمة نقص الحجم.

VII. **سوء وظيفة الحجاب الحاجز المُحدثة بالمنفسة (VIDD):** قد تسبب التهوية الآلية المطولة إلى ضمور الحجاب الحاجز وسوء وظيفته، مما يعرقل عملية فطام المريض عن المنفسة [116].

VIII. **الاستنشاق:** يزداد خطر استنشاق محتويات المعدة أثناء التنبيب، وترتبط هذه الحدثية بالتنبيب الإسعافي والحالات التي لا يكون فيها المريض على صيام، مما يؤدي إلى ذات رئة استنشاقية [95].

التحذيرات المتعلقة بالمنفسة للوقاية من VAP:

- **العقامة:** الالتزام الصارم ببروتوكولات نظافة اليدين والتقنيات العقيمة أثناء التنبيب بالإضافة لضبط دارة المنفسة، يمكن أن تشمل كذلك استخدام القفازات المعقمة واللباس لجرحي، كما يجب التأكد من عقامة جميع المعدات بشكل صحيح قبل استخدامها [117].
- **استخدام المطهرات الفموية:** أظهرت العناية الفموية المنتظمة باستخدام الكلورهيكسيدين (مرتين يومياً على الأقل) فعالية في تقليل الحمل الجرثومي في الفم، مما يقلل من خطر دخول الجراثيم إلى الرئتين [118].
- **ضبط ضغط بالون الأنبوب الرغامي:** يجب الحفاظ على ضغط البالون بين 20–30 سم ماء، وذلك لمنع تسرب الهواء، أو استنشاق المفرزات الملوثة الدقيقة من خلالها، وبذات الوقت تجنب رض الرغامى عند النفخ الزائد.
- **تصريف المفرزات تحت المزمار:** يمكن لأنابيب التنبيب المزودة بالبالون والتي تحتوي على منفذ شفط تحت المزمار أن تساعد في منع تراكم المفرزات فوق البالون، مما يقلل من خطر استنشاق هذه المفرزات وحدوث العدوى.

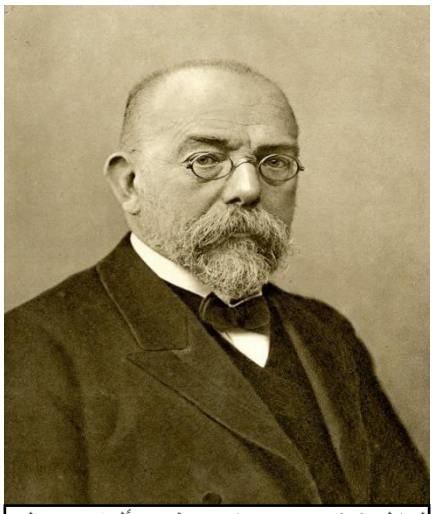


الشكل(7): مصادر العدوى بـ VAP.
(a) الانبوب الرغامي، (b) أنبوب التنبيب، (c) الهواء المحيط،
(d) معدات التهوية الآلية الموصولة، (e) الكادر والبيئة الصحية

- **أنظمة الشفط المغلقة:** حيث يقلل استخدامها من خطر العدوى مقارنة بالأنظمة المفتوحة، وهي تسمح بإجراء شفط للمفرزات دون فصل دارة المنفسة، مما يقلل من التعرض للعوامل المُمرضة الخارجية [119].
- **رفع رأس السرير:** الحفاظ على وضعية المريض شبه المستلقية مع رفع رأس السرير بزاوية 30–45 درجة، مما يقلل من خطر الاستنشاق [117].
- **تقليل استبدال دارة المنفسة:** يمكن أن يؤدي تغيير الدرارة بشكل متكرر وبدون وجود حاجة مُلِحّة إلى زيادة خطورة التلوث وما يلي ذلك من عدوى، لذلك يُوصى بتغيير الدوائر فقط عند اتّساخها بشكل واضح، أو حدوث خلل فيها.
- **تقييم إمكانية الفطام:** يجب إجراء دورات يومية من إيقاف التركين وتقييم جاهزية الفطام عن المنفسة، حيث أن تقليل مدة التهوية الآلية يساعد في الحماية من خطر VAP [120].
- **ضبط مرطب الهواء:** وذلك بالحفاظ على ترطيب مناسب في دارة الجهاز، حيث تشكل الرطوبة الزائدة وسط مساعد لنمو الجراثيم، بينما يسبب الترطيب غير الكافي تلفاً في الغشاء المخاطي، وفي الحالتين، يزداد خطر VAP [121].
- **التعقيم المنتظم للمعدات:** يجب التأكد بشكل دوري وفقاً للإرشادات من نظافة وتعقيم جميع معدات جهاز المنفسة، بما في ذلك المرطبات والأنابيب، وذلك لمنع الاستعمار بالعوامل المُمرضة.
- **استخدام إعدادات مناسبة للتهوية:** ضبط التهوية على حجم جاري منخفض وكافي، حيث تسبب التمدد الزائد وإعدادات التهوية غير الكافية انخماصاً في الرئة، مما يزيد من خطر العدوى، وأذيات الرئة المُحدثة بالمنفسة، ولاحقاً ذات الرئة.
- **إدارة استخدام الصادات:** ترشيد استعمال الصادات الحيوية ضروري لمنع تطور الجراثيم المقاومة والتي قد تسبب VAP، ويشمل ذلك تجنب استخدام واسعة الطيف بغير استطباب، وتقليص طيفها بناءً على نتائج الزروعات الجرثومية [120].

الفصل الثالث: الزرع الجرثومي للقشع

لمحة تاريخية:



الشكل (8): روبرت كوخ طبيب ألماني وعالم أحياء دقيقة.

يعود استخدام زرع القشع لتشخيص الإنتانات التنفسية إلى أواخر القرن التاسع عشر، ذلك بعد اكتشاف الجراثيم المُمرضة كمسببات للخمج، ويمثل تاريخ 1882م أحد أقدم استخدامات تحليل القشع للكشف عن الإنتانات الرئوية، حيث حدد روبرت كوخ المتفطرة السلية كعامل مسبب للسل، ثم تلا ذلك تطورات أحدث بحلول أواخر القرن التاسع عشر وأوائل القرن العشرين، حينما نجح علماء مثل أنطون وايشسل بوم وكارل فريدلاندر بعزل ممرضات تنفسية أخرى، مثل المكورات الرئوية والكليبسلا من خلال الزروعات الجرثومية المتوفرة آنذاك.

أدت التطورات في علم الأحياء الدقيقة خلال القرن العشرين، إلى تحسين تقنيات الزرع الجرثومي، حيث ظهر في العشرينيات والثلاثينيات من القرن أوساط صلبة حديثة ومعتمدة على الأغار، مثل الأغار الدموي والشوكولاتي، سمحت بتحديد أكثر دقة لأنواع الجراثيم المعزولة من عينات القشع، وباستمرار الاكتشافات خلال ذات الحقبة وجدت الأوساط الانتقائية، مثل أغار ماكونكي لسلبيات الغرام، مما عزز عزل وتمايز المُمرضات المحددة.

وكان لاكتشاف ألكسندر فليمنغ للبنسلين في عام 1928م، ومن ثم تطوير صادات حيوية أخرى في منتصف القرن العشرين، سبباً لزيادة الأهمية السريرية للزرع الجرثومي، الذي أصبح أداة حاسمة في توجيه العلاج المناسب للإنتان الجرثومي، ومع انتشار العضويات المقومة للصادات، خاصة في بيئات المشافي، أصبح زرع القشع ضرورياً للكشف عن السُلالات المقاومة وعلاجها.

عُرفت في النصف الثاني من القرن العشرين، تحسينات في تكنولوجيا المختبرات عزز من القيمة التشخيصية لزرع القشع، مثل تقنيات الزرع الكمي الذي ساعد في التمييز بين الاستعمار والعدوى، وتطور طرق اختبار الحساسية للصادات الحيوية، كما أدى إيجاد تقنيات مثل تلوين غرام كاختبار سريع لكشف الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام، بتوجيه قرارات العلاج التخبري الأولي [122].

طوَّر ظهور الاختبارات الجزيئية في القرن الحادي والعشرين من دور زرع القشع، حيث سمحت تقنيات مثل تفاعل البوليميراز المتسلسل PCR بالكشف الأسرع والأكثر حساسية عن المُمرضات التنفسية، لكن ورغم ذلك يبقى زرع القشع التقليدي حجر الزاوية في تحديد الجراثيم العيوشة، وإجراء اختبارات التحسس، وفهم الأوبئة المحلية للممرضات التنفسية، خاصة في البيئات ذات الموارد المحدودة [123].

مقدمة:

يُعد الزرع الجرثومي للقشع أداة تشخيصية هامة، وهي تستخدم لتحديد وجود ونوع الجرثومة في مفرزات الطرق التنفسية للمريض، مما يساهم في تشخيص انتانات الجهاز التنفسي السفلي مثل ذات الرئة، تظهر أهميته في الحالات التي يفشل فيها العلاج التخبري الأولي، أو عند الإصابة بالجراثيم المقاومة للصادات [124].

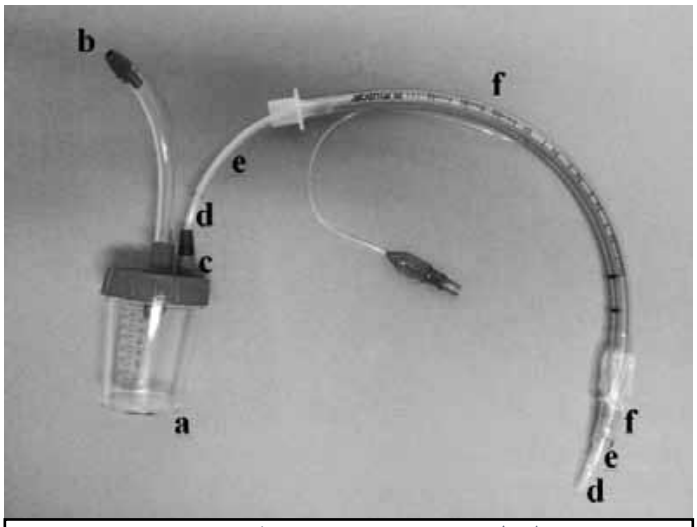
يتضمن الاختبار جمع عينة من القشع، والتي تُزرع بعد ذلك على أوساط مختلفة لتعزيز نمو أي عضويات ممرضة، وهذا ما يسمح لاحقاً بمعرفة الجرثومة المُسببة للمرض بشكل دقيق، وتوجيه العلاج بالصادات الحيوية المناسبة، يتشارك زرع القشع عادة بالتوازي مع وسائل تشخيصية أخرى لتشخيص وتحديد شدة الإنتانات الرئوية، مثل الصور الشعاعية للصدر وزرع الدم [125].

يُعتبر الزرع الجرثومي للقشع ذو قيمة في توجيه علاج مرضى ذوات الرئة، خاصة لدى مرضى HAP أو مرضى VAP، حيث يكون نطاق المُمرضات المحتملة أوسع ويتضمن عضويات مقاومة للعديد من الصادات الحيوية [50].

معدات جمع عينة قشع لدى مرضى المنفسة:

1. **معدات الحماية الشخصية (PPE):** يستخدمها مقدمو الرعاية الصحية وتشمل القفازات، واللباس لجرحي، والأقنعة، وحماية العين، وذلك لتقليل خطر التلوث المتبادل والحماية من التعرض المحتمل للعوامل المعدية أثناء الإجراء.
2. **مواد تنظيف المعدات:** قبل وبعد الاستخدام، لتنظيف وتعقيم جميع المعدات القابلة لإعادة الاستخدام (مثل قسطرات الشفط) [126].
3. **قسطرة الشفط العقيمة:** وهي أنبوب مرن تتراوح عادةً من 12 إلى 16 فرنش، تُدخل في أنبوب التنبيب الرغامي أو فغر الرغامى، وذلك لشفط المفرزات مباشرة من الطرق التنفسية السفلية، تتوفر القساطر بأحجام مختلفة وتُختار بناءً على حجم مجرى الهواء للمريض.
4. **أنظمة الشفط المغلقة (CSS):** – يُفضل استخدامها على قسطرة الشفط – وتتكون من قسطرة محاطة بغلاف بلاستيكي معقم متصلة بدارة المنفسة، مع صمام تحكم في الشفط، وآلية قفل، وقطعة موصلة بالأنبوب الرغامي أو الفغر، حيث يسمح بإجراء شفط متكرر، ودون فصل المريض عن جهاز المنفسة.
5. **منظار القصبات الهوائية:** يُستخدم لجمع العينات المستهدفة بشكل أكثر جودة ودقة، حيث يمكن من جمع العينة بالغسالة القصبية BAL أو بالفرشاة PSB.

6. **عبوة جمع العينات (مصيدة لوكينز):** هي عبوات عقيمة تُستخدم لجمع مفرزات الشفط، حيث تُوَصل هذه المصائد عادةً بين قسطرة وأنبوب الشفط، لالتقاط العينة ومنع تلوثها، ويتم لاحقاً إغلاق هذه العبوات بإحكام فوراً بعد جمع العينة ونقلها إلى المخبر للدراسة [127].



الشكل (9): مصيدة توكنز. وتظهر عند a، b الأنبوب توصيل بالمُنظِّم، e أنبوب الشفط

7. **محلول ملحي عقيم (كلور الصوديوم 0.9%):** ويساعد بجمع العينة وذلك تخفيف المفرزات السميكة أو اللزجة، مما يسهل عملية شفطها [128].

8. **المُنظِّم وتوصيلاته:** يلزم وجود مُنظِّم شفط محمول أو مثبت على الحائط لتوليد الضغط السلبي، ثم يُوصل بالقسطرة أو بمصيدة العينات بأستخدام أنبوب [129].

عملية جمع عينة قشع لدى مرضى المنفسة:

1. **التحضير للإجراء:**

- ❖ شرح الإجراء للمريض، وذلك في حال كان المريض واعياً أو شبه واعٍ.
- ❖ اجمع جميع المعدات اللازمة، بما في ذلك القفازات العقيمة، قساطر الشفط (المغلقة أو المفتوحة)، عبوات العينات المعقمة، المحلول الملحي، وجهاز الشفط.
- ❖ قم بغسيل وتنظيف يديك، وارتدِ معدات الحماية الشخصية المناسبة (PPE).
- ❖ تأكد من أن المريض في وضع شبه الجلوس (30–45 درجة)، تساعد هذه الوضعية من تقليل خطر الإستنشاق، وتحسّن الوصول للمفرزات.
- ❖ قم بتهوية المريض بنسبة 100% من الأوكسجين لمدة 1–2 دقيقة لتفادي نقص الأكسجين خلال الإجراء [130].

2. **تقنية الحصول على العينة:** اختيار الطريقة يعتمد على الإعداد السريري والموارد المتاحة وحالة المريض:

I. **تقنية الشفط المغلق** (يتيح هذا النظام الشفط دون فصل دارة المنفسة):

1) أدخل قسطرة الشفط بلطف عبر أنبوب التنبيب الرغامي، مع الحفاظ على النظام المغلق دون تطبيق الشفط، وذلك لتجنب إصابة الأغشية المخاطية للرغامى.

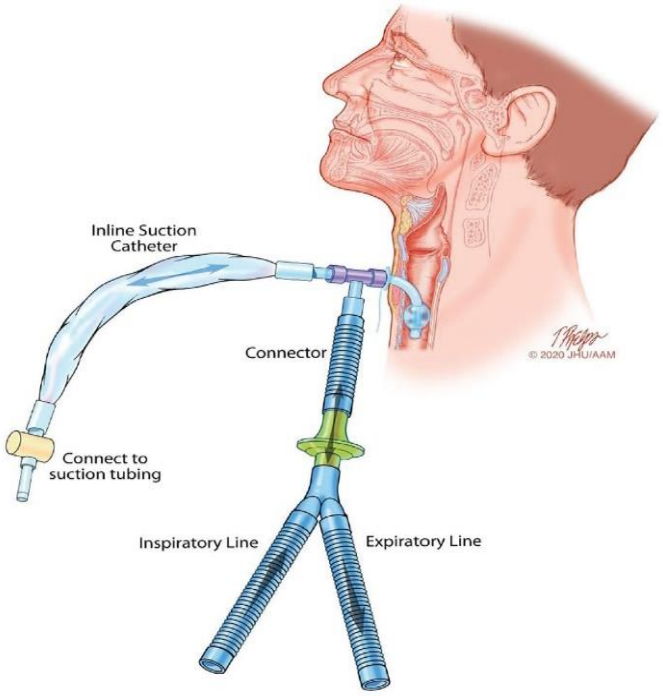
2) تقدم بالقسطرة حتى تشعر بالمقاومة أو يسعل المريض، مما يشير إلى وصول القسطرة إلى الطرق السفلية.

3) اسحب القسطرة قليلاً ثم ابدأ بالشفط.

4) قم بتدوير القسطرة برفق أثناء السحب لتعظيم جمع المفرزات، مع والتأكد من جمع عينة كافية (عادة حوالي 1–3 مل من القشع).

5) اجمع المفرزات التي تم شفطها في عبوة عقيمة وأغلقها بإحكام.

6) إذا لزم الأمر، يمكن إدخال كمية قليلة من المحلول الملحي العقيم (عادةً 2–5 مل) لمساعدة في تليين وتحريك المفرزات قبل الشفط [131].



الشكل (10): الشفط المغلق.
حيث يظهر أنبوب الشفط ضمن نظام مغلق ودون فصل دارة المنفسة.

II. تقنية الشفط المفتوح (إذا لم يكن الشفط المغلق متاحاً):

1) افصل المريض عن جهاز المنفسة، مع الحفاظ على التهوية باستخدام بالون الإنعاش.

2) استخدم قسطرة شفط عقيمة وقم بتوصيلها بجهاز الشفط، حيث يضبط ضغط الشفط بشكل مناسب (عادةً بين 80–120 ملم زئبقي للبالغين) لتجنب إصابة الغشاء المخاطي لمجرى الهواء.

3) أدخل القسطرة عبر الأنبوب إلى الطرق الهوائية السفلية، وطبّق الشفط أثناء سحب القسطرة لجمع العينة.

4) طبق الشفط بشكل متقطع أثناء سحب القسطرة ببطء لجمع المفرزات، ويجب ألا يتجاوز الشفط 15 ثانية لتقليل خطر نقص الأكسجين وفقدان تجنيد الرئة.

5) أعد توصيل المريض بجهاز المنفسة على الفور، لضمان عودة التهوية الكافية [131].

III. الغسالة القصبية BAL (التقنية الأكثر رضاً):

1) يبدأ بإدخال المنظار القصبي عبر الأنبوب الرغامي إلى القصبات.

2) ثم يُحقن المحلول الملحي (عادةً 20–50 مل) في إحدى فصوص الرئة المراد دراستها.

3) أخيراً يتم شفط السائل، وجمع الخلايا والمفرزات من الطرق التنفسية السفلية لتحليلها الميكروبيولوجي.

يوفر BAL حجماً أكبر من العينة ويعتبر أكثر دقة لتحديد العوامل المُمرضة [29].

3. نقل العينة:

وسم العينة بمعلومات المريض، ونقلها بسرعة إلى المخبر لتحليلها الميكروبيولوجي، لتحديد العوامل المُمرضة وحساسية الصادات الحيوية [79].

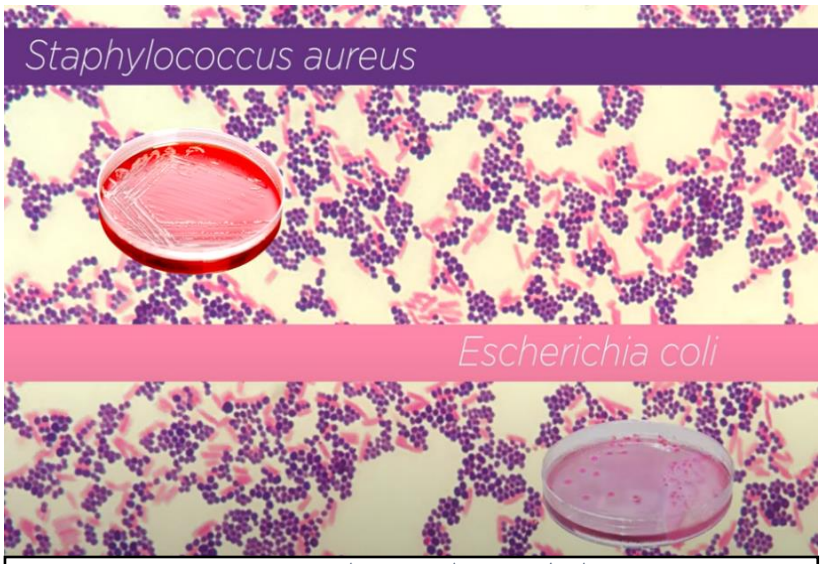
4. ما بعد الإجراء:

- افصل قسطرة الشفط، وتخلص من المعدات بشكل صحيح.
- أعد تقييم العلامات الحيوية للمريض للتأكد من وجود مضاعفات مثل نقص الأكسجة، أو تشنج قصبي، أو اضطراب نظم القلب [129].

<u>عملية الزرع الجرثومي القشع:</u>

1. **الفحص العياني:** وهو الخطوة الأولى والأساسية لتقييم جودة العينة وصلاحيتها لإجراء الزرع، وتشمل تقييم:

- **اللون والقوام:** تدل صفات العينة مثل: سميكة، قيحية، وذات لون أصفر أو أخضر إلى وجود عدوى، وتكون عادةً غنية بالعدلات، من جهة أخرى، يشير القشع المخاطي الذي يكون أكثر وضوحاً ورقة، إلى تلوث العينة بمفرزات الطرق التنفسية العلوية أو اللعاب.
- **الحجم والجودة:** الحجم الكافي للعينة يكون عادة حوالي 1–3 مل، مع التحقق بالفحص المجهري أنها مفرزات الطرق السفلية، حيث يجب أن تحتوي العينة على عدد كبير من الكريات البيض متعددة النوى (PMNs)، وعدد أقل من الخلايا الظهارية، التي تشير لتلوث العينة بمفرزات الفم والبلعوم.
- **الرائحة:** الرائحة الكريهة قد تشير لإنتان باللاهوائيات أو ذات رئة نخرية، مما يوجه اختيار أوساط الزرع والعلاج التخبري الأولي [132].



الشكل (11): تلوين غرام لعينتي قشع.
تظهر العنقوديات المذهبة باللون البنفسجي، بينما تكون الإيشيريكيا كولي بشكل عصيات وردية اللون.

2. **الزرع:**

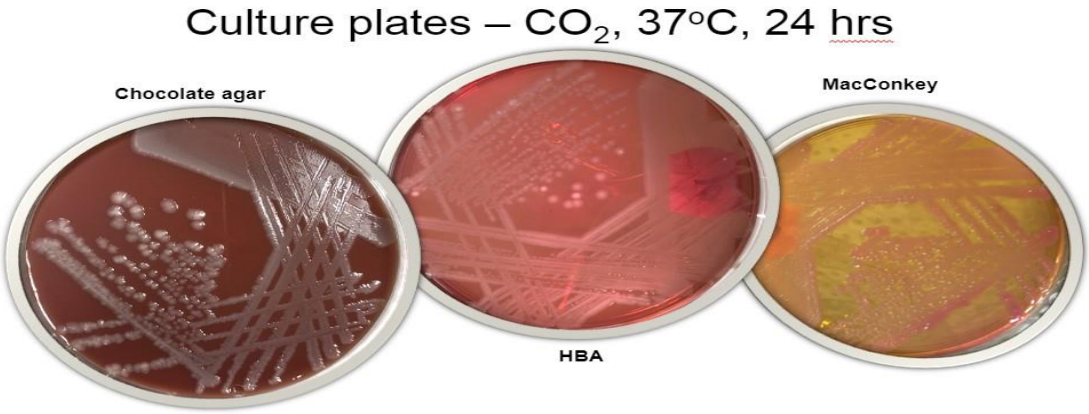
A. **تلوين غرام المباشر:** يُجرى فور جمع العينة، لتوفير معلومات أولية وسريعة حول نوع الجراثيم، حيث يفرّق تلوين غرام بين إيجابيات الغرام، والتي تحتفظ بالصبغة البنفسجية المتبلورة (تظهر باللون البنفسجي) وسلبيات الغرام التي لا تحفظ الصبغة (تظهر باللون الوردي).

B. **التلقيح على أوساط الزرع الجرثومية:** تُزرع عينة القشع على مجموعة من الأوساط لعزل مسببات المرض:

I. **أجار دموي:** وسط عام، يدعم نمو الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام، كما يسمح بمراقبة أنماط التحلل الدموي، مما يساعد في تحديد بعض الجراثيم مثل المكورات الرئوية والعنقوديات المذهبة.

II. **أجار الشوكولاتة:** وسط غني مفيد خصوصاً لنمو العضويات المتطلبة مثل المستدمية النزلية والنيسيريات.

III. **أجار ماكونكي:** وسط انتقائي للعصيات سلبية الغرام، وهو مفيد بشكل خاص في التمييز بين المخمرة للاكتوز مثل: الإيشيريكيا كولي، وغير المخمرة مثل: الزائفة الزنجارية [133].



الشكل (12): أوساط الزرع الجرثومي.
يظهر من اليسار الشوكولاتي – الدموي - ماكونكي

3. **الحضانة:**

- **شروطها:** تُحضن الأطباق عادةً في ظروف هوائية بدرجة حرارة 35–37 درجة مئوية، وهي الحرارة المثالية لنمو معظم مسببات الأمراض التنفسية، ولكن قد تتطلب بعض الجراثيم ظروفاً خاصة، كزيادة مستوى ثاني أكسيد الكربون مثل حالة المستدمية النزلية، أو زرع لاهوائي عند الاشتباه باللاهوائيات.
- **زمنها:** تحتاج عموماً لمدة 24–48 ساعة، وقد تحتاج بعض الزروعات لوقت أطول، خاصة في حال الاشتباه بعضويات بطيئة النمو.
- **المراقبة:** تُفحص الأطباق يومياً للتحقق من نمو الجراثيم، مما يسمح بالكشف المبكر، حيث قد تظهر أدلة أولية لتحديد المسببات، كمثال عادةً ما تشكل العنقوديات المذهبة مستعمرات ذهبية اللون، بينما يكون للزائفة الزنجارية مستعمرات خضراء برائحة مميزة تشبه الفاكهة.
- **الكمية:** بعد الحضانة، تُحصى المستعمرات لتحديد الحمل الجرثومي، حيث يُحسب تركيز الجراثيم بناءً على عدد المستعمرات التي تنمو، ويُعبر عنه كوحدات CFU/mL، يلعب الزرع الكمي دوراً حاسماً في التمييز بين الاستعمار والعدوى [134].

4. تحديد مسببات المرض:

بمجرد ملاحظة المستعمرات، تُجرى خطوات إضافية لتحديد أنواع الجراثيم في العينة:

- **الفحص المجهري:** تُصَبغ المستعمرات بغرام لتأكيد نتيجته (إيجابي أو سلبي)، وتحديد الشكل (مكورات أو عصيات)، مما يوجه لتضييق قائمة المسببات المحتملة، على سبيل المثال، تشير المكورات إيجابية الغرام بشكل عناقيد إلى العنقوديات، بينما قد تشير العصيات سلبية الغرام إلى الأمعائيات أو الزوائف [134].
- **الاختبارات الكيميائية الحيوية** وتشمل:

I. **اختبار الكاتالاز:** يفرق بين الجراثيم إيجابية الكاتالاز، مثل العنقوديات المذهبة، والسلبية مثل المكورات الرئوية.

II. **اختبار الكواغولاز:** تُستخدم لتمييز العنقوديات المذهبة إيجابية المخثراز، عن المكورات العنقودية الأخرى.

III. **اختبار الأوكسيداز:** يساعد بتحديد الجراثيم إيجابية الأوكسيداز، مثل الزئفة الزنجارية، وتمييزها عن باقي العصيات سلبية الغرام.

IV. **اختبارات اليورياز، والإندول، والسيترات:** تُستخدم لكشف عائلة الأمعائيات، مثل الكليبسيلا والإيشيريكيا.

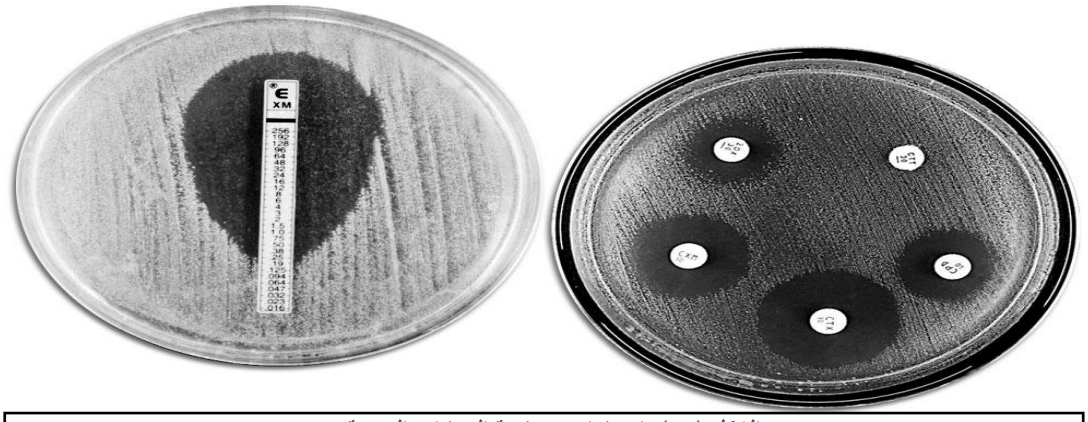
V. **الأنظمة البيوكيميائية:** تُستخدم الأنظمة الآلية مثل VITEK 2 أو BD Phoenix، بالإضافة إلى مطياف الكتلة MALDI–TOF، لتحديد سريع ودقيق للممرضات، وذلك بناءً على الملف الكيميائي الحيوي أو البروتيني للجراثيم، ويتم ذلك غالباً خلال ساعات [135].

<u>اختبارات حساسية الصادات الحيوية (AST):</u>

تُستخدم عدة طرق في المخبر لإجراء AST على زرع القشع، مع إختلافات بينها في التعقيد، والسرعة، والدقة:

- **طريقة الانتشار القرصي (كيربي–باور):** تتضمن وضع أقراص مشبعة بالصادات الحيوية على طبق أغار يحوي الجراثيم المعزولة، ثم يتم قياس منطقة التثبيط حول كل قرص لتحديد ما إذا كانت هذه الجراثيم حساسة أو متوسطة الحساسية أو مقاومة للصاد الحيوي المدروس، لكن ورغم بساطتها وتكلفتها المنخفضة، فإن هذه الطريقة أقل دقة من غيرها في تحديد التراكيز المثبطة الأدنى (MICs).
- **التمديد الميكروي للمرق:** وتُعتبر المعيار الذهبي لاختبار AST، وتتضمن إعداد سلسلة من التخفيفات الثنائية للصادات الحيوية في وسط نمو سائل، وتلقيحها بالجراثيم المعزولة، ثم يُحدد MIC، وهو أقل تركيز من الصاد الحيوي يمنع النمو المرئي للجراثيم.

- **الاختبار E (الإبسيلومتر):** وهو يجمع الطريقتين السابقتين، حيث يتم وضع شريط بلاستيكي مشبع بتراكيز متدرجة من الصاد الحيوي على طبق أغار ملقح بالجراثيم، ثم تُقرأ قيمة MIC عند نقطة تقاطع نمو الجرثومة مع الشريط، وتعد هذه الطريقة ذات أهمية عند الحاجة لقيمة دقيقة للـ MIC، مثل حالات MRSA أو الجراثيم



الشكل (13): اختبارات حساسية الصادات الحيوية.
على اليمين تظهر طريقة الانتشار القرصي مع اختلاف مساحة التثبيط حول كل قرص.
وعلى اليسار الاختبار E مع وضوح نقطة تقاطع نمو الجرثومة مع الشريط.

المقاومة للكاربينيم.

- **الأنظمة الآلية:** توفر الأنظمة الآلية مثل VITEK 2 وBD Phoenix نتائج سريعة وبشكل قياسي، مما يسمح بمعالجة فعالة لعدة عينات في وقت واحد، وغالباً ما تدمج آلية كشف الجرثومة مع اختبار الحساسية، مما يبسّط سير العمل في المختبرات السريرية، لكنها تتطلب استثماراً كبيراً ومعايرات منتظمة [136].

❖ **تفسير النتائج:**

- ✓ **حساس(S):** من المحتمل أن يتم تثبيط العامل المُمرض بجرعة من الصاد الحيوي القابلة للتحقيق في الجسم.
- ✓ **متوسط الحساسية(I):** قد يتم تثبيط المُمرض إذا كان من الممكن إعطاء جرعة أعلى من الصاد الحيوي.
- ✓ **مقاوم(R):** لا يتم تثبيط المُمرض بالتراكيز القياسية للصاد الحيوي [134].

❖ **الاتجاهات المستقبلية لـ AST:**

توفر التطورات في طرق التشخيص السريع، مثل مطياف الكتلة MALDI-TOF ومُسلسِل الجيل التالي (NGS)، إمكانية تحديد المُمرض واختبار الحساسية بسرعة ودقة أكبر، حيث من الممكن أن تُحدث هذه التقنيات، بالتكامل مع خوارزميات الذكاء الاصطناعي (AI)، ثورة في تدبير VAP من خلال تمكين استراتيجيات علاج بالصادات الحيوية الأكثر دقة وفي وقت مثالي [137].

الفصل الرابع: التغطية التخبرية الأولية والـ VAP

بدأت فكرة العلاج التخبري بالصادات الحيوية عند الإصابة بـ VAP منذ عقود، حيث تم كشف ذات الرئة المرتبطة بالمنفسة مع بداية نشأة وحدات العناية المركَّزة، لكن في تلك الفترة، كان نقص التقنيات الميكروبيولوجية المتقدمة والأدوات التشخيصية السريعة غالباً ما يؤخّر العلاج المحدد للعضويات المسببة، مما تسبب بنتائج سلبية لدى المرضى.

أدت لاحقاً زيادة الوعي للعدوى المكتسبة في المستشفيات خلال السبعينيات والثمانينيات، لإعتبار البدء المبكر بالصادات الحيوية واسعة الطيف، قبل تحديد المسبب، أمراً حيوياً لتقليل الوفيات المرتبطة بـVAP [138].

وصدرت خلال العقود القليلة الماضية، إرشادات سريرية عن الجمعية الأمريكية للأمراض المعدية (IDSA) والجمعية الأمريكية لأمراض الصدر (ATS) تدعو إلى البدء بصادات حيوية واسعة الطيف تغطي الجراثيم الأكثر احتمالية بناءً على الوبائيات المحلية وعوامل الخطر الخاصة بالمريض، مع تعديل العلاج بمجرد صدور نتائج الزرع [139]، حيث أظهرت الدراسات أن المرضى الذين تلقوا علاجاً مناسباً في وقت باكر كانت لديهم معدلات وفيات أقل وفترات أقصر من التهوية الآلية مقارنةً بأولئك الذين تلقوا علاجاً غير كافياً أو متأخراً، كما أكدت النتائج الحاجة إلى بروتوكولات سريرية توجّه العلاج التخبري الأولي استناداً إلى البيانات الميكروبيولوجية المحلية وأنماط المقاومة الجرثومية، خاصةً في وحدات العناية المركَّزة حيث تكون نسبة الجراثيم المقاومة للصادات مرتفعة [140].

يشير العلاج التخبري الأولي إلى بدء العلاج بناءً على الجراثيم المُمرضة محتملة التسبب بـ VAP، نظراً للوقت اللازم للحصول على نتائج الزرع الجرثومي المؤكد، لذلك تم تصميم إرشادات حديثة للعلاج، بحيث تحقق التوازن بين الحاجة إلى تغطية واسعة الطيف مع تقليل تطور مقاومة للصادات الحيوية.

ويعتمد اختيار العلاج على عوامل مثل مخططات مقاومة الجراثيم الخاصة بالمشافي المحلية، وتعاطي المريض السابق للصادات، ومدة التهوية الآلية، ووجود الأمراض المصاحبة التي تزيد من خطر الإصابة بالجراثيم المقاومة للصادات، وكمثال وجد ارتباط VAP الباكرة بالجراثيم الحساسة على الصادات الحيوية، في حين أن VAP المتأخرة ترتبط بجراثيم أكثر مقاومة كالأسابنيتوباكتر والزائفة الزنجارية، مما يستدعي استخدام تغطية واسعة الطيف [141].

يتطلب تحديد البروتوكول العلاجي المناسب فهماً شاملاً للفلورا الجرثومية المحلية وأنماط المقاومة، حيث تختلف بيئات العناية المركَّزة بشكل كبير في انتشار بعض العضويات، خاصة تلك متعددة المقاومة، مما يجعل من الضروري تخصيص اختيارات الصادات الحيوية بناءً على البيانات المحلية، حيث يستوجب أن تصدر المشافي ووحدات العناية المركَّزة تقريراً سنوياً يعرف بـ **antibiogram**، وهو ملخص لحساسية العزولات الجرثومية في البيئة الصحية المحلية تجاه الصادات الحيوية المختلفة، وهذا يساعد الأطباء في اختيار العلاجات التخبرية الأكثر فعالية [142].

يمكن تمثيل ما سبق في وحدة عناية مركزة لديها انتشار عالي لـ الزائفة الزنجارية وMRSA، يجب هنا أن يشمل العلاج التجريبي صادات حيوية ذات نشاط ضد هذه العضويات، مثل بيبراسيلين–تازوباكتام أو ميروبينيم، مع عوامل فعالة ضد MRSA مثل الفانكومايسين أو اللينزوليد، بينما في بيئات ذات معدلات انتشار أقل للجراثيم المقاومة، قد يختار الأطباء نظاماً علاجياً ذو نطاق أضيق، مما يقلل من خطر تعزيز المقاومة [143]، وعلى العكس تمتلك بيانات المقاومة المحلية فائدة أخرى بتجنب استخدام الأدوية التي قد تكون غير فعالة، وهذا ما يؤدي لتحسين النتائج السريرية [144].

وقد شهد الطيف الجرثومي لـ VAP تغيرات هامة بسبب جائحة (COVID–19) الأخيرة، حيث تسبب ازدياد استعمال المنفسة لدى مرضى الكوفيد ارتفاع في معدلات حدوث الـ VAP لديهم، مع تغير عواملها المسببة بشكل ملحوظ [145]، ووجد مؤخراً انتشار واسع للعضويات متعددة المقاومة للصادات MDR بين الجراثيم المسببة لـ VAP، ولربما كان للاستخدام المتكرر والعشوائي للصادات الحيوية ذات الطيف الواسع خلال الجائحة دور في ذلك، مما يستدعي ضرورة وضع تدابير جيدة لضبط استعمال الصادات الحيوية [146].

اعتُبر اختيار العلاج التخبري الأولي المناسب ذو أثر مباشر على التنبؤات السريرية لمرضى الـ VAP في الأدبيات الطبية، حيث أظهرت العديد من الدراسات وبشكل متكرر ارتباط العلاج المناسب بانخفاض معدلات الوفيات، وتقليل مدة التهوية الآلية، ومدة أقل للإقامة في وحدة العناية المركَّزة، كما تشير الأدلة إلى أن كل ساعة من التأخير في إعطاء الصادات الحيوية الكافية تزيد من خطر الوفاة [79].

وقد تم ربط البدء المبكر بالصادات الحيوية المناسبة بانخفاض معدلات الوفيات بنسبة تصل إلى 50% بين مرضى VAP، مما يُبرز إمكانات العلاج التخبري السريع والدقيق بإنقاذ الحياة، حيث وجدت دراسة هامة أُجريت في عام 2003م، أن المرضى الذين تلقوا علاجاً غير مناسب بالصادات الحيوية في البداية كان لديهم زيادة بمقدار الضعف تقريباً في معدلات الوفيات مقارنةً بأولئك الذين تلقوا علاجاً مناسباً منذ البداية [147].

وأُثبت علاوة على ماسبق، أن استخدام العلاج التخبري في الوقت المناسب يقلل من خطر الصدمة الإنتانية وقصور الأعضاء المتعددة لدى مرضى VAP، إضافة إلى انخفاض حدوث مضاعفات ثانوية، كأذيات الرئة المرتبطة بالمنفسة VALI، والتي تحدث نتيجة التهوية الآلية المطولة في غياب السيطرة الفعّالة على الإنتان[148].

يساهم نظام العلاج التخبري الأولي في ضبط استخدام الصادات الحيوية واسعة الطيف والحماية من آثارها الجانبية السلبية، مثل السمية الكلوية أو الإنتان الثانوي كالتهاب القولون الناتج عن المطثيات الصعبة [148].

في النهابة، ووفقاً لإرشادات المتعلقة بتدبير VAP لعام 2016م، وجد ضرورة أن يتلقى 95٪ على الأقل من المرضى الذين لديهم دليل واضح على الإصابة بـ VAP مع علامات على مرض شديد علاجاً تخبرياً فعّالاً ضد المُسببات الأكثر احتمالاً، وذلك لأن العلاج بصادات غير مناسبة ترتبط مع نتائج أسوأ وتدهور حالة المريض [28].

الباب الثالث: القسم العملي

يتألف الباب الثالث من أربعة فصول:

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائِه.

الفصل الثاني: نتائج البحث.

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدارسات المرجعية.

الفصل الرابع: الخلاصة والمحددات والتوصيات.

الفصل الأول: الدراسة العملية

الهدف من البحث:

الهدف الأساسي: تحديد الطيف الجرثومي الأشيع لدى مرضى ذات الرئة المُحدثة بالمنفسة، وتغيره بين باكرة ومتأخرة، وتحديد الصادات الحيوية الحساسة عليها.

الأهداف الثانوية: دراسة عوامل خطر الإصابة بـVAP بناءً على:

- ✓ وقت البدء (باكرة، متأخرة).
- ✓ وجود جراثيم متعددة المقاومة للصادات (MDR).

منهج البحث وأدواته:

- **المكان الدراسة:** وحدات العناية المركَّزة لمشفيي المواساة والأسد الجامعيين بدمشق.
- **الزمان:** الفترة الممتدة بين كانون الثاني 2023 ولغاية كانون الثاني 2024.
- **نمط الدراسة:** دراسة مقطعية مستعرضة cross-sectional.
- **عينة الدراسة:** المرضى الذين يشتبه سريرياً بإصابتهم بذات الرئة المُحدثة بالمنفسة، والمقبولين في وحدات العناية المركَّزة التابعة لمشفيي المواساة والأسد الجامعيين بدمشق.
- **حجم العينة:** تم حسابها اعتماداً على الموقع الإلكتروني (www.rasoft.com) وذلك باعتبار حجم الجمهرة 134 مريض مع فاصل ثقة 95% ومقدار الخطأ المسموح لا يتجاوز 5%، وُجد أن حجم العينة 100 مريض.
- **معايير الاشتمال:**

✓ العمر أكثر او يساوي 14 سنة بحسب قوانين القبول بالمشفى (حيث يتم تحويل من يقل عن هذا العمر الى مستشفى الاطفال الجامعي).

✓ مرضى العناية المشددة الموضوعين على المنفسة والذين مضى على تنبيبهم أكثر من 48 ساعة.

✓ مرضى ذوي CPIS SCORE أكثر من 6.

✓ عدد المستعمرات في زروعات المفرزات القصبية للمرضى أكثر 10^5 CFU/mL.

- **معايير الاستبعاد:**

✓ عدم موافقة المريض على الدخول في الدراسة.

✓ العمر أقل من 14 سنة.

✓ CPIS SCORE أقل من 6.

✓ زروعات المفرزات القصبية سلبية أو عدد مستعمرات أقل من 10^5 CFU/mL (حيث اعتبرت في هذه الحالة تلوث عينة).

✓ وجود علامات توحي بإصابة رئوية قبل التنبيب.

- **مراحل العمل:**

اعتمد الشك السريري بـ VAP استناداً إلى حَرز الإنتان الرئوي السريري (CPIS) بأكثر من 6 نقاط، والذي يتراوح مجموع نقاطه بين صفر، و12 نقطة [18]، حيث تم السؤال عن الحرارة، وزيادة المفرزات القصبية، والعلامات الحيوية واشباع الدم الاكسجيني، واخيراً عن تبدل الارتشاحات بالتصوير الشعاعي، وفق الآتي:

1. درجة حرارة الجسم (درجة مئوية):
   - ≤ 36.5 و ≥ 38.4= 0 نقطة.
   - ≤ 38.5 و ≥ 38.9= 1 نقطة.
   - > 39 أو ≥ 36.5 = 2 نقطة.
2. تعداد الكريات البيض (WBC):
   - ≤ 4000 و ≥ 11.000= 0 نقطة.
   - < 4000 أو > 11.000= 1 نقطة.
   - ماسبق+عدلات غيرناضجة ≤ 500 = 2 نقطة.
3. صفات المفرزات القصبية بآلية الشفط من الأنبوب الرغامي:
   - لا مفرزات= 0 نقطة.
   - مفرزات غزيرة= 1 نقطة.
   - مفرزات قيحية غزير= 2 نقطة.

4. نسبة الضغط الجزيئي للأكسجين/الجزء الكسري للأكسجين المستنشق (PaO2/Fi02) بالميليمتر زئبقي (mmHg):

- PaO2/Fi02> 240 أو الإصابة بمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) = 0 نقطة.
- PaO2/Fi02≤ 240 دون الإصابة ب ARDS= 2 نقطة.

5. الارتشاحات التي تظهر بالتصوير الشعاعي للصدر:

- لا ارتشاحات= 0 نقطة.
- ارتشاحات منتشرة= 1 نقطة.
- ارتشاحات موضعة= 2 نقطة.

6. الزروعات الجرثومية للقشع:

- لا نمو جرثومي= 0 نقطة.
- زرع جرثومي إيجابي= 1 نقطة.
- زرع جرثومي إيحابي وتلوين غرام مماثل= 2 نقطة [18].

وتم تأكيد تشخيص VAP من خلال الزرع الجرثومي الكمي للقشع حيث اعتبر الزرع الجرثومي الإيجابي بوجود عدد مستعمرات $\geq 10^5$ CFU/ml، وذلك للعينات التي تم أخذها بتقنية الشفط من الأنبوب الرغامي (ETA) [19].

استبعد من هذه الدراسة (وفق معايير الاستبعاد) المرضى الذين كانت لديهم كمية مستعمرات $\geq 10^5$ CFU/ml أو عدم وجود نمو جرثومي في زروعات القشع، حيث بلغ عدد المرضى المشمولين بالدراسة 69 مريضاً.

أجريت عملية جمع العينات ETA وذلك مع الالتزام بإجراءات العقامة الصارمة، بشفط المفرزات القصبية من الأنبوب الرغامي وذلك بواسطة غسلها بـ 5مل من السيروم الملحي (0.9%)، ثم تم الحصول عليها باستخدام انبوب شفط بطول 22 بوصة وقياس 14 فرنش (Fr)، ثم جُمعت في عبوات عقيمة، ونقلت هذه العينات إلى مخبر علم الأحياء الدقيقة في مشافي الدراسة خلال 15 دقيقة لفحصها وإجراء الزرع الجرثومي، ثم أُجري تحسيسها للصادات ووفق طريقة الانتشار القرصي (كيربي–باور).

تم تصنيف حالات VAP في هذه الدراسة إلى VAP باكر (أقل من 5 أيام من التنبيب) أو VAP متأخر (5 أيام أو أكثر من التنبيب)، وعرّفت الـ MDR بأنها مقاومة الجراثيم على ثلاث أصناف لزمر مختلفة على الأقل من الصادات الحيوية، سواء كانت إيجابيات أم سلبيات الغرام [3]، وتنوعت استطبابات التهوية الآلية بين القصور التنفسي الحاد، وحماية الطرق الهوائية لدى مرضى الذين يعانون من حالة تدني بالوعي [20].

شمل الاستبيان وجمع البيانات للمرضى ما يلي: العمر، الجنس، التدخين، السوابق المرضية، السوابق الدوائية، وسير الحالة الحادة، تعاطي صادات سابقة، التنبيب (الاستطباب والتوقيت) والسبب الرئيسي لدخول وحدة العناية المركّزة.

وفي النهاية تم تحليل النتائج، واستخلاص الطيف الجرثومي الأشيع لـ VAP، مع مقارنة تغيره بين الباكرة والمتأخرة مع دراسة العوامل المؤهبة لكل منها، كما تم دراسة مقاومة هذه الجراثيم للصادات، والعوامل التي قد تؤهب للإصابة بجراثيم الـ MDR.

تقديرات أخلاقية:

أُخذت موافقةً مستنيرة من ذوي المشاركين جميعهم، وأُعلموا بسبب إجراء الدراسة وأهدافها، وأُتخِذت الإجراءات التي تضمن خصوصية المشاركين وسريّة المعلومات المتعلقة بهم.

تحليل البيانات:

جُمعت البيانات التي دُونت في الاستمارة، وعُولجت وصُنّفت في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بشكل جيد، ثم تم دارستها إحصائياً عبر برنامج SPSS، ومقارنة النّتائج التي جرى الوصول إليها مع النّتائج العالمية.

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) وكذلك حزمة Office 2019، واعتبرت قيمة P الأقلّ من 0.05 (P value< 0.50) هامّة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

للمتغيرات الفئوية: قمنا بالاعتماد على التكرار، والنسب المئوية والأشكال البيانية (Bar chart)، و(Pie chart) .

وللمتغيرات المتواصلة: استخدم مقاييس النزعة المركزية (المتوسّط الحسّابي، والانحراف المعياري، والمجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical):

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية، قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- اختبار ت ستودنت (t–student test): والتعبير عنه بـ " t " لمقارنة المتغيرات المتواصلة.
- اختبار كاي مربع (chi –square): والتعبير عنه بـ " X^2 " لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزع الطبيعي.

نص الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي يدرس أشيع الجراثيم عند مرضى ذات الرئة المحدثة بالمنفسة، وطيف الصادات الحساسة عليها. ندعوكم للمشاركة في هذا البحث ولكم الحرية في قبول أو رفض ذلك. قبل اتخاذ القرار نرجو قراءة المعلومات التالية بعناية:

- سيتمّ الاطّلاع على معلومات من ملفك الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدّراسة، وذلك بعلم من إدارة المستشفى.
- سيتم أخذ قصة مرضية بالاستجواب، مع فحص سريري، واخذ عينات من المفرزات القصبية، وإجراء الزروعات الجرثومية عليها، ايضاً سحب عينات دم لإجراء بعض التحاليل المخبرية الضرورية.
- أخيراً يجب أن تعلم أنّ عدم موافقتك على الاشتراك في الدراسة، لن يؤثر على تدبير مرضك خلال إقامتك في المستشفى، أو مراجعتك للعيادات الاختصاصيّة.
- في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه، وأتيح لي الفرصة لطرح الأسئلة وحصلت على إجابات، لذلك أعلن موافقتي على الاشتراك بالدراسة.

اسم المشارك توقيع المشارك

استبيان					
اسم المريض					
الهوية الشخصية	العمر :	الجنس :	التدخين :	رقم السجل الطبي :	
السوابق المرضية					
السوابق الدوائية					
استطباب وتاريخ قبول العناية		/ /			
استبطاب وتاريخ التنبيب		/ /			
الأعراض والعلامات عند التشخيص	الحرارة	زيادة مفرزات القصبية	WBC	PaO2/FIO2, mmHg	/
	زيادة الارتشاحات الشعاعية	اخذ صادات آخر 90 يوم	CPIS SCORE	بدء الأعراض	/
				<5 ☐ >5 ☐	
نتيجة الزرع الجرثومي			عدد المستعمرات		/ /

الصادات التي تم تحسيسها	النتائج	الملاحظات

في حال وجود أي استفسار يرجى التواصل: د. خليل خليل 0968505397

الفصل الثاني: النتائج

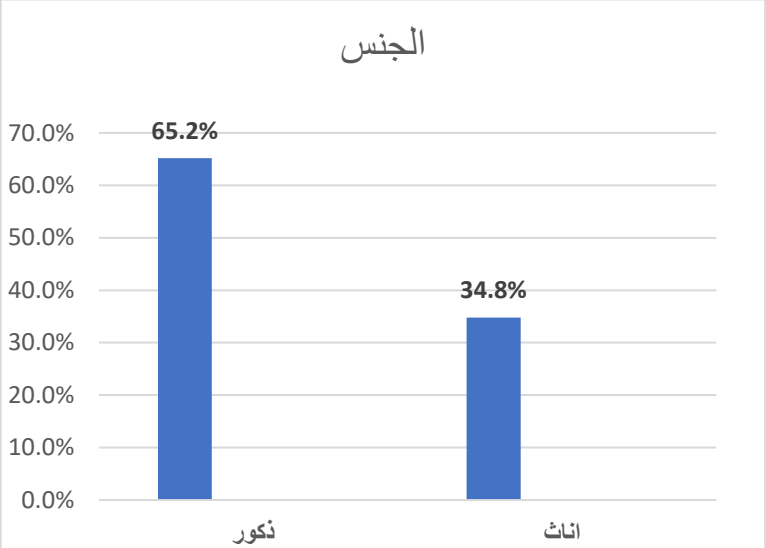
الجزء الأول – التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة:

- **مواصفات عينة الدراسة:**

أجريت الدراسة على 105 مريضاً يشتبه سريرياً بإصابتهم بذات الرئة المُحدثة بالمنفسة، ومقبولين في وحدات العناية المركَّزة التابعة لمشفيي المواساة والأسد الجامعيين بدمشق، تم الحصول على عينات القشع للزرع الجرثومي بطريقة ETA، كان نتيجة زرع القشع لـ 36 منهم سلبي أو مستعمرات أقل من 10^5 CFU/ml (34.3%)، بينما أظهرت 69 عينة (65.7%) زرعاً جرثومياً إيجابياً، وتم إجراء التحليل الإحصائي فقط على المرضى ذوي الزروعات الإيجابية، فيما يأتي تفصيل مواصفات عينة الدراسة:

- **التوزع النسبي للعينة وفق الجنس:**

كانت عينة الدراسة مكونة من 45 ذكر (65.2%) و24 أنثى (34.8%).



الشكل (14): تمثيل بياني للتوزع النسبي للعينة وفق الجنس

- **التوزع النسبي للعينة وفق العمر:**

كان متوسط العمر 53.4 ± 23.3 سنة، مع انحراف معياري 23.34 سنة.

وبلغت عمر أصغر مريض 14 سنة، وأعلى قيمة 90 سنة من مجمل العينة **حسب الجدول (3)**.

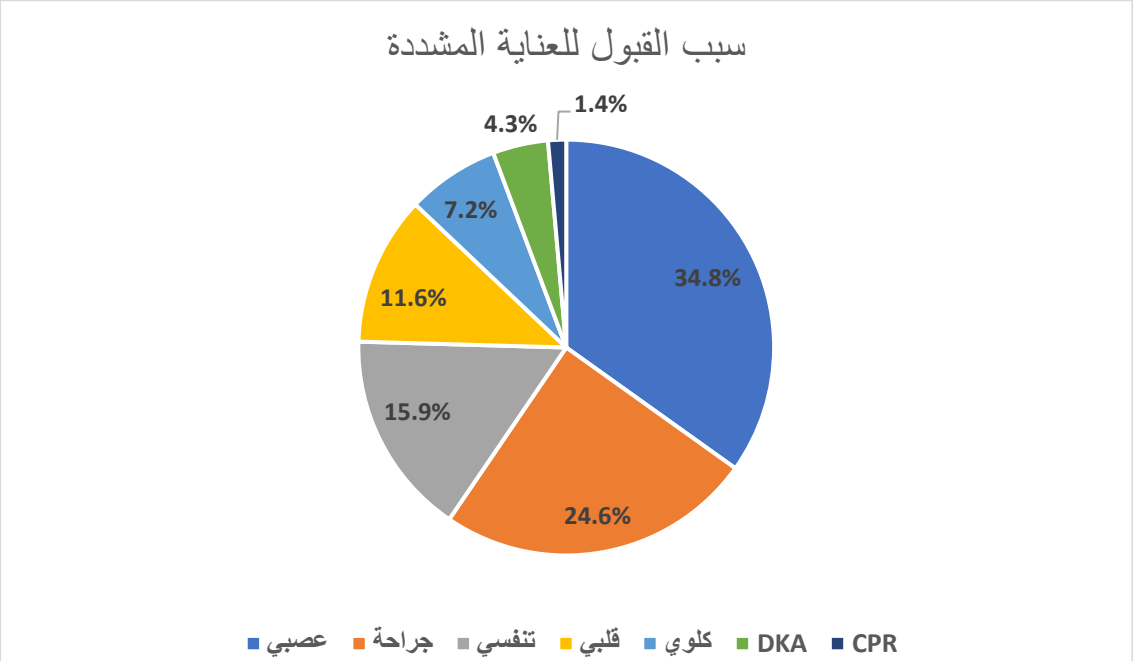
جدول (3): التوزع النسبي للعينة وفق العمر

وسطي	انحراف معياري	أقل قيمة	أعلى قيمة
53.4	23.34	14	90

- **التوزع النسبي للعينة وفق سبب القبول في وحدة العناية المركزة:**

كان الاستطباب الأشيع للقبول في وحدة العناية المركزة هي الأسباب عصبية المنشأ (24; 34.8%)، تليها الجراحة (17; 24.6%).

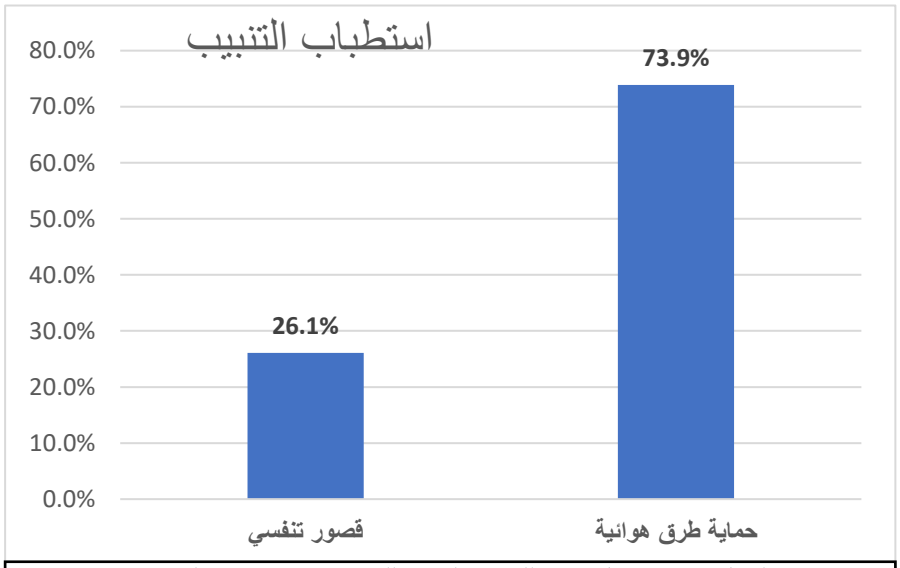
وتوزعت باقي الأسباب بين تنفسية (11; 15.9%)، وقلبية (8; 11.6%)، وكلوية (5; 7.2%) وحماض خلوني سكري (3; 4.3%)، ومريض واحد عقابيل إنعاش قلبي رئوي (1.4%).



الشكل (15): الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للعينة وفق سبب القبول في وحدة العناية المركزة

- **التوزع النسبي للعينة وفق استطباب التنبيب:**

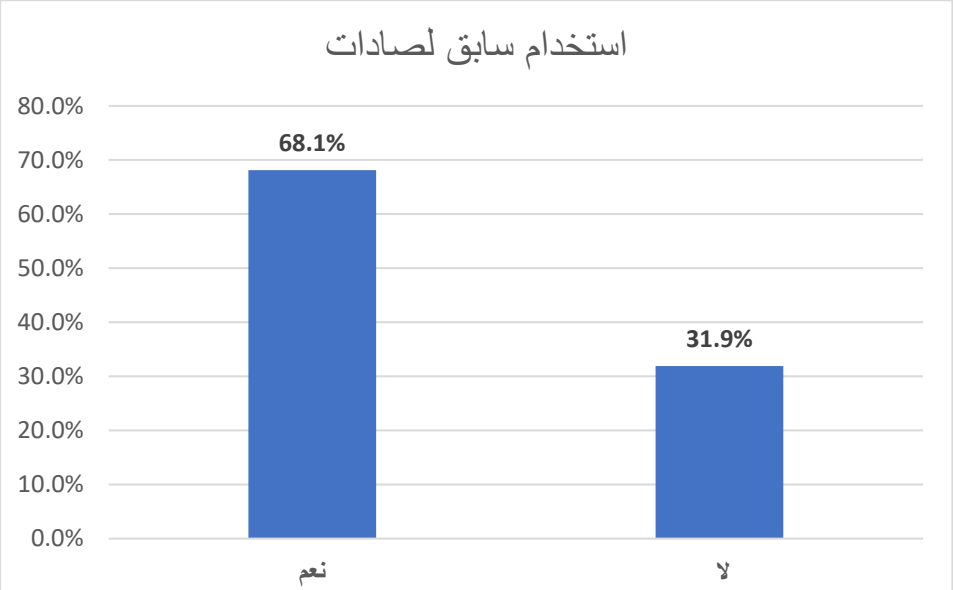
توزعت استطبابات التنبيب لمرضى الدراسة بين حماية الطرق الهوائية في 51 مريض (73.9%)، والقصور التنفسي في 18 مريض (26.1%).



الشكل (16): تمثيل بياني للتوزع النسبي للعينة وفق استطباب التنبيب

- **التوزع النسبي للعينة وفق استخدام سابق لصادات حيوية:**

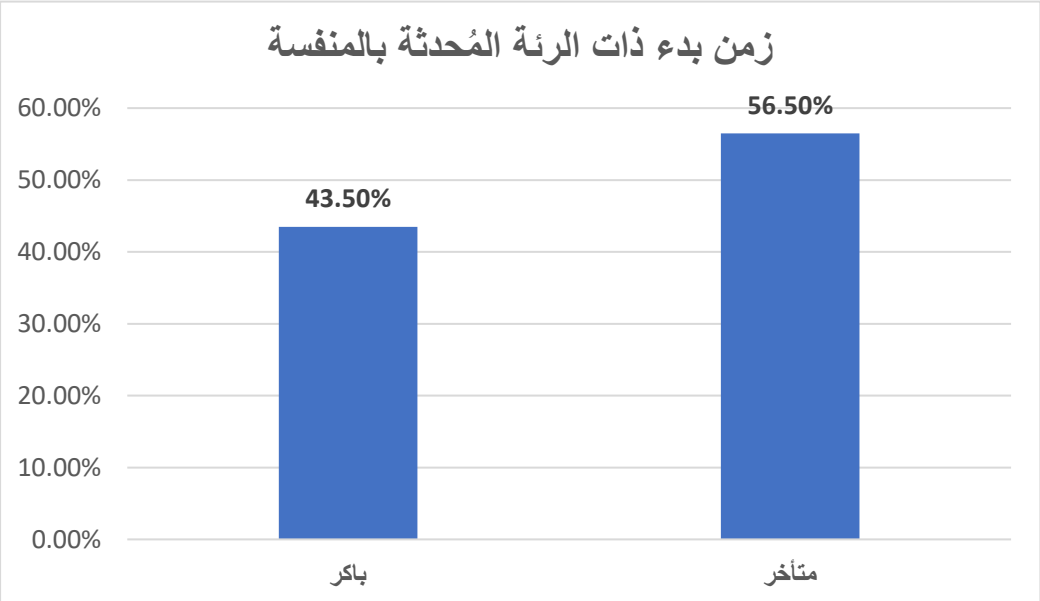
وقد تم دراسة اختلاف المرضى بين وجود تعاطي مسبق للصادات الحيوية في 47 مريض (68.1%)، مقابل 22 مريض (31.9%) لم يسبق لهم تناول صادات خلال 90 يوم السابقة للإصابة بالـ VAP.



الشكل (17): تمثيل بياني التوزع النسبي للعينة وفق استخدام سابق لصادات حيوية

- **التوزع النسبي للعينة وفق زمن بدء ذات الرئة المحدثة بالمنفسة:**

قمنا بتقسيم المرضى المصابين اعتماداً على تصنيف الـ VAP وفق زمن بدء الإصابة، حيث وجدت VAP الباكرة في 30 مريضاً (43.5%)، بينما VAPالمتأخرة في 39 مريضاً (56.5%).



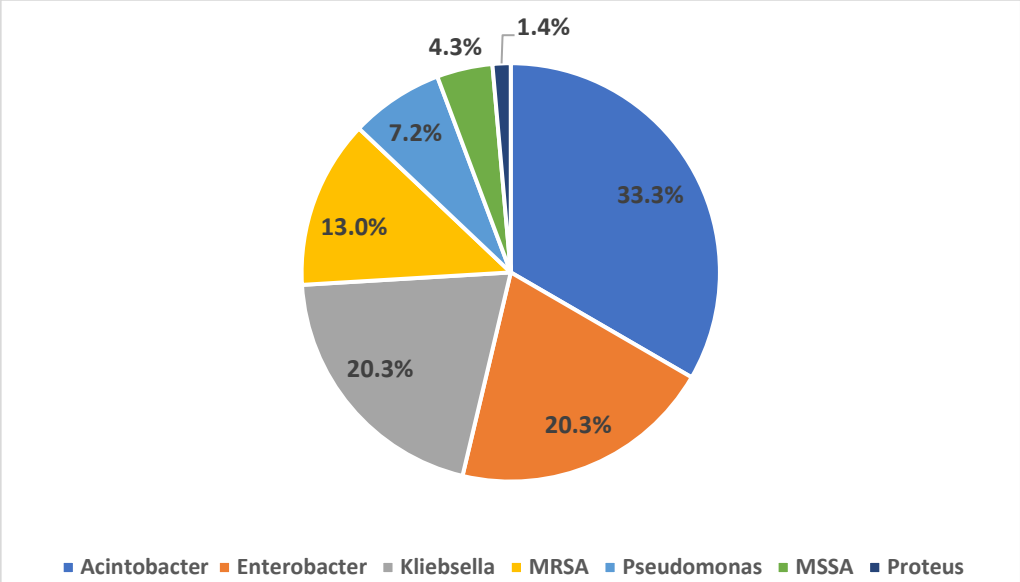
الشكل (18): تمثيل بياني للتوزع النسبي للعينة وفق زمن بدء VAP

- **التوزع النسبي للعينة وفق الجرثومة المسببة:**

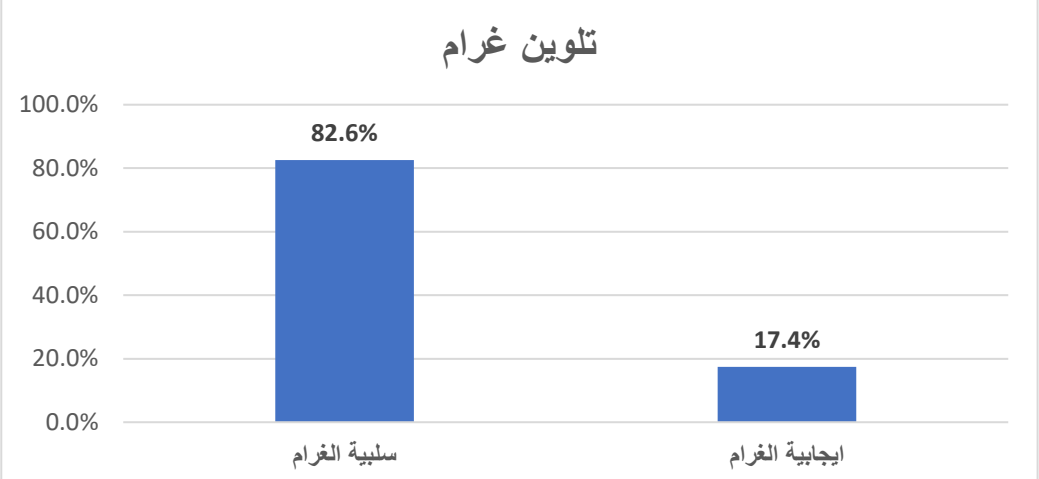
قمنا بدراسة الزروعات الجرثومية لقشع مرضى الـ VAP المشمولين بالدراسة، حيث عُزل من الجراثيم سلبية الغرام أسينتوباكتر (33.3%)، وتلاها الأمعائيات والكليبسلا (بنسبة 20.3% لكل منهما).

في حين لوحظ أن إيجابية الغرام الأكثر شيوعاً هي العنقوديات المذهبة المقاومة للميثيسيلين MRSA (13%).

ولوحظ توزع تلوين غرام بين 57 عينة (82.6%) سلبي، و12 (17.4%) إيجابي الغرام.



الشكل (19): الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للعينة وفق الجرثومة المسببة



الشكل (202): تمثيل بياني للتوزع النسبي للعينة وفق تلوين غرام

- **التوزع النسبي لجراثيم العينة وفق زمن بدء VAP:**

وجِدت الدراسة أن VAP الباكرة ناتجاً بشكل رئيسي عن جراثيم الأسانيتوباكتر (13; 43.3%)، والأمعائيات (12; 40%)، بينما كان VAP المتأخرة ناتجة عن الكليبسيلا (13; 33.3%) والأسانيتوباكتر (10; 25.6%)، وقد اقتصر ظهور الزائفة الزنجارية في VAP المتأخرة وتوزعت باقي الجراثيم **وفق الجدول (4)**.

جدول (4): التوزع النسبي لجراثيم العينة وفق زمن بدء VAP

الجرثوم	باكرة	متأخرة
الأساينيتوباكتر	13 مريض (43.3%)	10 مريض (25.6%)
الأمعائيات	12 مريض (40%)	2 مريض (5.1%)
الكليبسيلا	1 مريض (3.3%)	13 مريض (33.3%)
الزائفة الزنجارية	لايوجد	5 مريض (12.8%)
المتقلبات	1 مريض (3.3%)	لايوجد
MRSA	2 مريض (6.7%)	7 مريض (17.9%)
MSSA	1 مريض (3.3%)	2 مريض (5.1%)

- **التوزع النسبي لجراثيم العينة وفق المقاومة للصادات الحيوية:**

قمنا بتقسيم الجراثيم المعزولة حسب تلوين غرام إلى إيجابيات وسلبيات، واستخدمت طريقة الانتشار القرصي (كيربي–باور) لدراسة حساسيتها للصادات، حيث أظهرت العوامل سلبية الغرام مقاومة عالية للصادات **حسب الجدول (5)**، إذ كانت المقاومة الكليّة تجاه الفلوروكينولونات (91.2% لكل من السيبروفلوكساسين والليفوفلوكساسين)، وضد السيفالوسبورينات من الجيل الثالث (98.2% للسيفترياكسون) والبيتالاكتام (91.2% للبيبيراسيلين/تازوباكتام)، والكاربابينيمات (78.9% للإيميبينيم و86% للميروبينيم)، والأميكاسين (83.2%) ومن جهة أخرى، كانت جميع سلبيات الغرام حساسة للكوليستين.

تم عزل **الزائفة الزنجارية** في خمس حالات، حيث أظهرت جميعها (100%) مقاومة للكاربابينيمات والفلوروكينولونات والسيفالوسبورينات من الجيل الثالث. وعزلت **الأساينيتوباكتر** في 23 حالة، كانت (100%) مقاومة للسيفالوسبورينات من الجيل الثالث، كما وجدت لها مقاومة عالية للكاربابينيمات [22 حالة (95.7%) للإيميبينيم والميروبينيم] والفلوروكينولونات [21 حالة (91.3%) للسيبروفلوكساسين والليفوفلوكساسين]،

ولوحظت **الكليبسيلا** في 14 حالة، وأظهرت جميع الحالات (100%) مقاومة للفلوروكينولونات والسيفالوسبورينات من الجيل الثالث، في المقابل أظهرت مقاومة في 9 حالات (64.3%) للإيميبينيم و11 حالة (78.6%) للميروبينيم.

من ناحية أخرى، توزعت المقاومة للجراثيم الإيجابية الغرام **وفق الجدول (6)**، حيث كانت المقاومة للبنسلينات (75% للأوكساسيلين والأوغمنتين)، في حين لم تكن هناك مقاومة للتتراسيكلين، والفانكومايسين، واللينزوليد، والتيغاسيكلين، والتريميثوبريم–سلفاميثوكسازول (100% حساسة).

كما درسنا اختلاف الجراثيم حسب تعدد مقاومتها للصادات، حيث لوحظ انتشار كبير لجراثيم MDR (55; 79.7%)، وظهرت كلاً من الأساينيتوباكتر والزائفة الزنجارية والمتقلبات بنسبة (100%)، بينما كانت (55.6%) من الـ MRSA متعددة المقاومة للصادات MDR، وذلك **حسب الجدول (7)**.

جدول (5): التوزع النسبي لجراثيم العينة وفق المقاومة للصادات الحيوية "جراثيم سلبية الغرام"

	الأسينيتوباكتر	الزائفة الزنجارية	الكليبسيلا	الأمعائيات	المتقلبات	الكلي
ايميبينيم	22 (95.7)	5 (100)	9 (64.3)	8 (57.1)	1 (100)	**%78.9**
ميروبينيم	22 (95.7)	5 (100)	11 (78.6)	10 (71.4)	1 (100)	**%86**
كولستين	0	0	0	0	0	**0**
سيبروفلوكساسين	21 (91.3)	5 (100)	14 (100)	12 (85.7)	0	**%91.2**
ليفوفلوكساسين	21 (91.3)	5 (100)	14 (100)	12 (85.7)	0	**%91.2**
سيفترياكسون	23 (100)	5 (100)	14 (100)	13 (92.9)	1 (100)	**%98.2**
تازوسين	23 (100)	5 (100)	14 (100)	9 (64.3)	1 (100)	**%91.2**
سيفتازيديم	23 (100)	5 (100)	14 (100)	13 (92.9)	1 (100)	**%98.2**
سيفازولين	23 (100)	5 (100)	14 (100)	14 (100)	1 (100)	**%100**
توبرامايسين	21 (91.3)	5 (100)	14 (100)	10 (71.4)	1(100)	**%89.5**
أميكاسين	20 (87)	4 (80)	13 (92.9)	10 (71.4)	1(100)	**%84.2**
تريميثوبريم– سلفاميثوكسازول	20 (87)	5 (100)	12 (85.7)	11 (78.6)	1 (100)	**%86**

جدول (6): التوزع النسبي لجراثيم العينة وفق المقاومة للصادات الحيوية "جراثيم إيجابية الغرام"

	MRSA	MSSA	الكلي
اوكساسيلسسن	9 (100)	0	**%75**
اوغمنتين	9 (100)	0 (0)	**%75**
كليندامايسين	6 (66.7)	1 (33.3)	**%58.3**
ريفامبيسين	2 (22.2)	0	**%16.7**
تتراسيكلين	0	0	**%0**
فانكومايسين	0	0	**%0**
لينزوليد	0	0	**%0**
تيغاسيكلين	0	0	**%0**
تريميثوبريم–سلفاميثوكسازول	0	0	**%0**

جدول (7): التوزع النسبي لجراثيم العينة وفق مقاومتها للصادات الحيوية MDR

الجرثوم	الكلي (55)	الأسابنيتوباكتر	الأمعائيات	الكليبسيلا	الزائفة الزنجارية	المتقلبات	MRSA	MSSA
MDR(%)	%79.7	%100	%71.4	%78.6	%100	%100	%55.6	%0

الجزء الثاني – التحليل الاستدلالي:

- **أولاً – دراسة العلاقة بين الصفات السريرية للمرضى ووجود MDR:**

قمنا بتصنيف الجراثيم المعزولة وفقاً لنمط المقاومة، ومقارنتها بالنسبة للصفات السريرية للمرضى، وأظهرت النتائج أنه لم يكن هناك عامل خطر كبير يفضل MDR مقارنة بمسببات الأمراض غير المقاومة للصادات.

وقد وجد **وفق الجدول (8)** شيوع لـ MDR بين مرضى الدراسة باختلاف استطباب قبولهم للعناية المركزة سواء لسبب عصبي (23 مريضاً; 95.8%)، أو تنفسي (9 مرضى; 81.8%)، أو الجراحة (12 مريضاً; 70.5%).

شملت استطبابات التنبيب كلاً من القصور التنفسي (18 مريضاً)، وحماية الطرق الهوائية (51 مريضاً)، ظهرت الـMDR لدى معظم المرضى الذين تم تنبيبهم بسبب القصور التنفسي (15; 83.3%)، أو لحماية مجرى الهواء (40; 78.4%). وتلقى معظم المرضى (47 مريض) صادات حيوية قبل الإصابة، وأظهر 39 منهم جراثيم الـMDR.

جدول (8): علاقة كل من سبب القبول للعناية المشددة، وسبب التنبيب، واستخدام سابق للصادات مع وجود MDR.
حسب اختبار كاي مربع لا يوجد أهمية إحصائية

		MDR n(%)	Non–MDR n(%)	X^2–value	P–value
سبب القبول للعناية	إنعاش قلبي رئوي	1 (1.8)	0	10.472	0.11
	قلبي	5 (9.1)	3 (21.4)		
	تنفسي	9 (16.4)	2 (14.3)		
	عصبي	23 (41.8)	1 (7.1)		
	كلوي	4 (7.3)	1 (7.1)		
	حماض خلوني سكري	1 (1.8)	2 (14.3)		
	جراحة	12 (21.8)	5 (35.7)		
سبب التنبيب	قصور تنفسي	15 (27.3)	3 (21.4)	0.198	0.7
	حماية طرق هوائية	40 (72.7)	11 (78.6)		
استخدام سابق للصادات	نعم	39 (70.9)	8 (57.1)	0.974	0.34
	لا	16 (29.1)	6 (42.9)		

كما ظهرت جراثيم الـ MDR في كلاً من VAP الباكرة (76.9%) و VAPالمتأخرة (83.3%) **الجدول (9)**.

وقد كان المرضى المصابون بـ MDR أكبر سناً من غيرهم (53.7 مقابل 51.7 سنة) **وفق الجدول (10)**، وذلك دون وجود أي أهمية إحصائية لتفضيل أيّ مما سبق.

جدول (9): علاقة كل من زمن بدء VAP مع وجود MDR.

حسب اختبار كاي مربع لا يوجد أهمية إحصائية

	MDR n(%)	***Non*–MDR n(%)**	X^2–value	P–value
متأخرة	(54.4) 30	(64.3) 9	0.431	0.56
باكرة	(45.5) 25	(35.7) 5		

جدول (10): علاقة وسطي العمر مع وجود MDR.

حسب T–test لا يوجد أهمية احصائية

	MDR n(%)	***non*MDR n(%)**	T–value	P–value
وسطي العمر	53.7	51.7	0.076	0.7

- **ثانياً – دراسة العلاقة بين الصفات السريرية للمرضى وزمن بدء VAP:**

أظهرت دراستنا أيضاً، أنه لم يكن هناك عامل خطر كبير يفضل VAP الباكرة مقارنة بـ VAP المتأخرة، وذلك حيث لم يظهر العمر كفرق هام بين VAP الباكرة وVAP المتأخرة.

وكان رغم ذلك المرضى فيVAP المتأخرة أكبر سناً من المرضى في VAP الباكرة (54.6 مقابل 51.6 سنة) **حسب الجدول (11)**.

كما لم يكن لإستطباب قبول العناية أهمية بالفرق بينهما، ولكن لوحظ أن معظم المرضى الذين دخلوا وحدة العناية المركزة بسبب اضطرابات عصبية [15(62.5%)] أظهروا VAP متأخرة **وفق الجدول (12)**.

وكما وجدت الجراحة كسبب لـ VAP باكرة [11(64.7%)].

جدول (11): علاقة وسطي العمر للمرضى وزمن بدء VAP.

حسب T–test لا يوجد أهمية احصائية

	باكر n (%)	متأخر n (%)	T–value	P–value
وسطي العمر	51.6	54.6	0.287	0.59

جدول (12): علاقة الصفات السريرية للمرضى وزمن بدء VAP.

حسب اختبار كاي مربع لا يوجد أهمية إحصائية.

		باكر n (%)	متأخر n (%)	X^2-value	P-value
ذكور		(73.7) 22	(59) 23	1.541	0.16
اناث		(26.7) 8	(41) 16		
سبب القبول للعناية	قلبي	(10) 3	(12.8) 5	8.329	0.21
	عصبي	(30) 9	(38.5) 15		
	كلوي	(3.3) 1	(10.3) 4		
	تنفسي	(20) 6	(12.5) 5		
	جراحة	(36.7) 11	(15.4) 6		
	حماض خلوني سكري	0	(7.7) 3		
	إنعاش قلبي رئوي	0	(2.6) 1		
سبب التنبيب	قصور تنفسي	(23.3) 7	(28.2) 11	0.209	0.43
	حماية الطرق الهوائية	(76.7) 23	(71.8) 28		
استخدام صادات سابق	نعم	(63.3) 19	(71.8) 28	0.559	0.31
	لا	(36.7) 11	(28.2)11		

الفصل الثالث: المناقشة

تُعد ذات الرئة المحدثة بالمنفسة VAP إنتاناً مشفوياً هاماً بين بين مرضى التهوية الآلية، حيث تبلغ نسبة خطر الإصابة بـ VAP حوالي 3% يومياً خلال الأيام الخمسة الأولى من التهوية، مع نسب عالية من الوفيات، وذلك على الرغم من التقدم في تقنيات التشخيص والتدبير [48].

كما تبيّن التكاليف الإجمالية لعلاج المرضى المصابين بـ VAP في البلدان النامية أنها أعلى بنحو خمسة أضعاف مقارنة بالأمراض الأخرى، لذلك ومع غياب العلامات والأعراض السريرية النوعية والموجهة لتشخيص VAP، واعتماد تشخيصه على كشف الجراثيم بزرع عينة القشع [48, 149]، ونظراً لقلة الدراسات المشابهة في بلدنا، وخصوصاً بعد جائحة COVID-19، والاستعمال العشوائي للصادات، وزيادة انتشار الذراري الجرثومية المقاومة، أجريت هذه الدراسة التي تهدف لتحديد الطيف الجرثومي الأشيع لدى مرضى ذات الرئة المحدثة بالمنفسة VAP، وتغيره بين باكرة ومتأخرة، وتحديد الصادات الحيوية الحساسة عليها، مع دراسة عوامل خطر الإصابة بـVAP بناءً على وقت البدء (باكرة، متأخرة)، وعلى وجود جراثيم متعددة المقاومة للصادات MDR.

شملت عينة الدراسة المرضى الذين يشتبه سريرياً بإصابتهم بذات الرئة المُحدثة بالمنفسة والمقبولين في وحدات العناية المركَّزة التابعة لمشفيي المواساة والأسد الجامعيين بدمشق، وبلغ عدد العينات إيجابية الزرع 69 عينة بنسبة 65.7% ويتوافق هذا مع الدراسات الطبية الأخرى [150].

أظهرت الجراثيم المعزولة في دراستنا، مقاومة عالية للصادات مثل الإيميبينيم (78.9%) والميروبينيم (86%)، وتتفق بذلك مع دراسة **Patro et al (2018)** التي أجريت في الهند وشملت 100 مريضاً، وكان حدوث VAP أشيع عند الذكور مقارنة بالإناث، وتراوحت أعمار المرضى بين 41-60 سنة، كان سبب قبول أغلب المرضى في وحدات العناية المركزة حوادث سير (25.71%) وقصور الكلية (22.86%) والداء الرئوي الإنسدادي المزمن (14.29%)، حيث أبدى 35 مريض زرعاً جرثومياً إيجابياً وتم أخذ العينات عن طريق رشافة من الأنبوب الرغامي ETA.

وتوزعت الجراثيم المعزولة في دراسة **Patro et al (2018)** بين سلبية الغرام بنسبة (85.1%)، وإيجابية الغرام بنسبة (12.77%)، وكانت أشيع الجراثيم المعزولة الأسانيتوباكتر (21.2%) يليها الكليبسيلا بنسبة (19.15%)، والزوائف بنسبة (12.76%)، وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا حيث تم العثور على الكليبسيلا كأحد أكثر الجراثيم شيوعاً، خاصةً في حالات ذات الرئة المتأخرة. لوحظت أيضاً نسب مقاومة للصادات الحيوية مشابهة لتلك الموجودة في دراستنا، مع تسجيل معدلات مقاومة مرتفعة جداً للكاربابينيمات والجيل الثالث من السيفالوسبورينات، مما يعكس اتجاهاً عالمياً متزايداً في مقاومة الجراثيم للعلاج التقليدي [21].

بينما أظهرت دراسة **Bozorgmehr et al (2017)** التي أجريت في إيران، والتي شملت 518 مريضاً متوسط أعمارهم 20.8±62.3 سنة، المدى 15–97، نسبة الإناث 50.9 %، والزمن الوسطي بين التنبيب وظهور الأعراض 10.89±12.27 يوم، والمدى 2–80 يوم، أن أشيع الجراثيم المعزولة الأسابنيتوباكتر (31.58%) ويليها شيوعاً الكليبسيلا (29.82%) وكانت نسبة المقاومة للصادات عالية جداً (للسيبروفلوكساسين والسيفتازيديم والدوكسيسايكلين والسيفوتاكسيم وتريميثوبريم–سلفاميثوكسازول) بنسب أكثر من 50%، كما أشارت الدراسة إلى أن معظم الجراثيم كانت مقاومة للكاربابينيمات، وهو ما يتفق مع نتائج دراستنا، لذلك نجد أن هذه النتائج تسلّط الضوء على التحدّيات التي تواجه المؤسسات الصحية في مكافحة العدوى المرتبطة بجراثيم متعددة المقاومة MDR [22].

بينت دراستنا أن VAP المتأخرة (56.5%)، أشيع من ذات البدء الباكر (43.5%)، وتتوافق هذه النتيجة مع دراسة **Farag et al (2020)** التي أجريت في مصر – القاهرة، وشملت 78 مريضاً، كانت أعلى نسب حدوث الـ VAP عند المرضى الذين أعمارهم بين 61–80 سنة، وتم أخذ العينات بتقنية شفط المفرزات من الأنبوب الرغامي، وأظهرت في 50 عينة نمواً جرثومياً (زرع إيجابي)، ومثلت الجراثيم سلبية الغرام أشيع العوامل الممرضة المعزولة بنسبة (83%) يليها الفطور (9.5%) والجراثيم إيجابية الغرام (7.5%) بـ 4 عزولات، ثلاثة منها عنقوديات مذهبة، وواحدة E–Faecalis، وكان أشيع الجراثيم المعزولة في تلك الدراسة الكليبسيلا (34%)، يليها الزوائف (20.8%)، والأسابنيتوباكتر (11.3%)، وكان في هذه الدراسة المقاومة للكاربابينيمات أيضاً مرتفعة جداً، مع نسبة تجاوزت (90%)، مما يبرز الاتجاه المتزايد لمقاومة الجراثيم للأدوية في الشرق الأوسط وشمال إفريقيا [23].

كما أظهرت دراستنا، أن أشيع العوامل الممرضة بالبدء الباكر ل VAP هي الأسابنيتوباكتر (43.3%)، تليها الأمعائيات (40%)، أما أشيع العوامل الممرضة بالبدء المتأخر كانت الكليبسيلا (33.3%) تليها الأسابنيتوباكتر (25.6%).

بينما أظهرت دراسة **Patro et al** أن أشيع الجراثيم المعزولة ب VAP ذات البدء الباكر الأمعائيات (66.6%)، يليها العنقوديات المذهبة (20%)، وأشيع العوامل الممرضة بالبدء المتأخر فقد كانت الجراثيم غير المُخمرة (50%)، يليها الأمعائيات (40.61%)، حيث يعود سبب اختلاف انتشار العوامل الممرضة من مشفى إلى أخرى، وفقاً خصائص المرضى، وطرق التشخيص، ومدة الاستشفاء، والمقاومة للصادات [21].

وجدت دراستنا، أن أعلى نسب مقاومة للصادات بالنسبة للجراثيم سلبية الغرام كانت على السيفازولين (100%)، تليها السفترياكسون والسيفتازيديم (98.2% لكل منهما)، والكينولونات (91.2%)، بينما المقاومة على الكولستين (0%) أي (100% حساسية على الكولستين) مما يجعله خياراً مقبولا لدى مرضى ذوي خطورة الإصابة بالجراثيم المقاومة.

أما بالنسبة للجراثيم إيجابية الغرام، فكانت أعلى نسب مقاومة للصادات التالية أوكساسيللين، والأوغمنتين (75% لكل على حدة)، بينما المقاومة على الفانكومايسين واللينزوليد (0%) أي (100% حساسية).

وتتفق دراستنا مع دراسة **Turkovic et al (2015)** التي أظهرت أن زروعات العنقوديات المذهبة حساسة على الفانكومايسين واللينزوليد، بينما كانت زروعات الزوائف حساسة على سيفيبيم بنسبة (100%)، مع قابلية عالية جداً للبيبراسيلين (96%)، والسيفتازيديم (93.2%)، السيبروفلوكساسين (89%) [151].

بينما أظهرت دراسة **Farag et al** أن أعلى نسب مقاومة جرثومية كانت للسيفازولين (100%)، والبيبراسيلين (98%)، والسيفوكسيتين (96%)، والكليندامايسين (93%) للجراثيم سلبية الغرام، مما يقترح أن هذه الصادات غير مناسبة للبدء بها كعلاج تخبري لحالات الـ VAP، بينما معدلات الحساسية للميروبينيم (54.5%) والأميكاسين (68%)، والدوكسيسايكلين (57%)، مما يجعل منها خيارات محتملة للعلاج التخبري للجراثيم سلبية الغرام، أما الجراثيم إيجابية الغرام أظهر الدوكسيسايكلين واللينزوليد فعالية جيدة تجاه الجراثيم المعزولة [23].

بينت دراسة **patro et al** أنه عند مرضى VAP ذوي MDR، كان البوليمكسين ب وتايغاسايكلين والفانكومايسين أكثر الأدوية حساسية للزروعات سلبية وإيجابية الغرام على حد سواء، ونصح باستخدامهم كأدوية الخط الأخير لعلاج مرضى MDR [21].

وجدت دراستنا أن نسبة MDR بين الزروعات المدروسة (79.7%)، وكانت أشيع جراثيمها المعزولة الأسينيتوباكتر والزائفة الزنجارية والمتقلبات بنسبة (100%) لكل منهم، يليها الكليبسيلا (78.6%)، والأمعائيات (71.4%) وMRSA (55.6%).

ولا توجد علاقة بين بدء ذات الرئة باكرة أو متأخرة البدء مع ظهور MDR بالزرع (P= 0.56) كما أظهرت دراستنا، كذلك لم توجد علاقة بين العمر وظهور MDR بالزرع (P= 0.7)، بالإضافة إلى عدم وجود علاقة بين سبب القبول في العناية المركزة، وسبب التنبيب، واستخدام صادات سابقة، مع MDR =P-value (0.11,0.7,0.34) على التوالي.

بينما أظهرت دراسة **patro et al** أن نسبة MDR (67.85%) في البدء الباكر لـ VAP، و(32.15%) للبدء المتأخر، وتم اعتبار العلاج السابق بالصادات والاستشفاء لمدة 5 أيام أو أكثر، عوامل خطورة مستقلة لـ VAP المحدثة بعوامل مقاومة MDR، حيث كانت P= 0.001 لكل من العاملين، كما أظهرت أن العزولات إيجابية الغرام حساسة (100%) للفانكومايسين، وذلك بغض النظر عن كونها MRSA أو MSSA، في حين أظهرت العزولات سلبية الغرام أن الكليبسيلا مقاومة (100%) لل سيفتازيديم والسيفوتاكسيم والسيبروفلوكساسين يليها الميروبينيم (75%) [21].

لم تجد دراستنا عوامل خطر هامة تفضل حدوث VAP باكرة مقارنةً بـ VAP متأخرة، من ناحية أخرى، فإن معظم حالات VAP الباكرة والمتأخرة كانت ناجمة عن مسببات مرضية متعددة المقاومة للصادات MDR، حيث بلغت نسبةMDR في VAP الباكرة (76.9%)، وفي VAP المتأخرة (83.3%). وبشكل مشابه، وجد **Giantsou et al (2005)**، الذين درسوا 473 مريضاً شخّص لديهم VAP، واستخدم BAL في التشخيص، أن VAP الباكرة والمتأخرة كان ناجماً عن MDR، ولم تجد هذه الدراسة فروقاً في وجود MDR، أو في نسبة الوفيات بين VAP الباكرة والمتأخرة، رغم ذلك أظهر استخدام الدواعم القلبية الرافعة للضغط الشرياني (Vasopressor)، والفغر الرغامي فروقاً بين المجموعتين (المبكرة مقابل المتأخرة) مع وجود VAP المتأخرة بشكل أكثر تكراراً [25]. أيضاً، وجد **Lakhal et al (2021)** أن الـ MDR كانت هي المسببات الرئيسية لـ VAP الباكرة والمتأخرة، ولم تكن هناك فروق في الانتشار أو المقاومة بين مجموعات VAP [26].

الدراسات المرجعية:

يوضح **الجدول (13)** مقارنة بين الدراسة الحالية وبعض الدراسات العالمية:

جدول (13): مقارنة بين الدراسة الحالية وبعض الدراسات العالمية.

الدراسة	المكان	وصف الدراسة	النتائج
دراستنا الحالية	سوريا (2024)	دراسة مقطعية مستعرضة على مدى سنة، شملت 105 مريضاً يشتبه سريرياً بإصابتهم بـ VAP، مع 69 مريض إيجابي الزرع.	كانت أشيع الجراثيم المعزولة أسينتوباكتر (33.3%)، وتلاها الأمعائيات والكليبسلا (بنسبة 20.3% لكل منهما). ولوحظت MRSA بنسبة (13%)، وشوهدت مقاومة عالية على الكاربانييم، ولم تكن هناك عوامل خطر هامة تفضل الإصابة بـ MDR، أو ظهور VAP باكرة مقارنة بالمتأخرة
Patro et al [21]	الهند (2018)	دراسة مقطعية مستعرضة رصدية على مدى سنتين، شملت 100 مريض لديهم اشتباه بتشخيص VAP.	أشيع الجراثيم المعزولة الأساينيتوباكتر (21.2%) يليها الكليبسيلا بنسبة (19.15%)، والزوائف بنسبة (12.76%)

Bozorgmehr et al [22]	إيران (2017)	دراسة مقطعية مستعرضة، شملت 518 مريضاً مِمَن تم وضعهم على جهاز المنفسة، طوّر منهم 57 مريض (11%) اشتباه بتشخيص VAP.	اشيع الجراثيم المعزولة الأساينيتوباكتر (31.58%)، تليها الكليبسيلا(29.82%)، مع نسبة مقاومة (50%) للصادات الشائعة الاستخدام
Farag et al [23]	مصر (2020)	دراسة مقطعية مستعرضة على مدى سنة، شملت 78 مريضاً اشتُبه إصابتهم ب VAP، مع 50 منهم زرع إيجابي.	كان أشيع الجراثيم المعزولة في تلك الدراسة كليبسيلا(34%) ، يليها الزائفة الزنجارية (20.8%)، والأساينيتوباكتر(11.3%).
Giantsou et al [25]	اليونان (2005)	دراسة تقدمية على مدى 3 سنوات ، شملت 408 مرضى، كان 191 منهم مصاب بـVAP باكرة، و217 بـ VAP متأخرة،.	كانت جراثيم MDR بنسبة (79%) للباكرة و(85%) للمتأخرة، حيث كانت أشيع الجراثيم المعزولة الزائفة الزنجارية بنسبة (42%) مقابل (47%)، والـ MRSA (33%) مقابل (30%) بين كلا نوعي الـVAP، ولم تجد هذه الدراسة فروقاً في وجودMDR بين كلا النوعين.
Lakhal et al [26]	فرنسا (2021)	دراسة حشدية تقدمية، أجريت خلال مدة 18 شهراً، شملت الدراسة 60 مريضاً يشتبه إصابتهم بـ VAP،	كانت أشيع الجراثيم المعزولة أسينتوباكتر(53%)، تليها الزائفة الزنجارية (37%)، كما كانت VAP الباكرة بنسبة (60%) مقابل المتأخر (40%). ولم تكن هناك فروق في الانتشار أو المقاومة بين نوعي الـVAP.

الفصل الرابع: الخلاصة والمحددات والتوصيات

الخلاصة:

تعتبر ذات الرئة المحدثة بالمنفسة (VAP) من أهم الأسباب التي تؤدي إلى زيادة المراضة والوفيات بين المرضى في العناية المركزة.

- وجدت دراستنا انتشاراً عالياً للجراثيم سلبية الغرام (82.6%) التي تم عزلها من مرضى ICU والمصابين بـ VAP، وكان اشيع الجراثيم الأسينتوباكتر (33.3%)، وتلاها الأمعائيات والكليبسلا (بنسبة 20.3% لكل منهما).
- كما أظهرت الدراسة أيضاً أن نسبة الجراثيم متعددة المقاومة (MDR) كانت مرتفعة جداً بنسبة (79.7%).
- وكانت أيضاً VAP الباكرة والمتأخرة ناتجة بشكل رئيسي عن جراثيم الـMDR، وتم الإبلاغ عن انتشار عالٍ للمقاومة تجاه الفلوروكينولونات والكاربابينيمات.

محددات الدراسة:

- لم نتمكن من كشف تحت الأنماط للجراثيم المعزولة، لعدم توفّر التقنيات المخبرية اللازمة.
- لم نتمكن من تحديد قيمة MIC (أقل تركيز من الصاد الحيوي يمنع النمو المرئي للجراثيم) بالزروعات، لعدم توفّر اختباراته في مخابرنا.

التوصيات:

- نُشير إلى ضرورة إعادة تقييم علاجنا التخبري المستخدم لـVAP، حيث أظهرت دراستنا مقاومة عالية تجاه الصادات شائعة الاستخدام، وخاصةً الكاربابينيمات.
- كما نُنوّه وبناءً على نتائجنا أن جميع الجراثيم سلبية الغرام كانت حساسة للكوليستين، ووجدنا أيضاً أن كل الجراثيم إيجابية الغرام (MSSA–MRSA) كانت حساسة على التتراسيكلين، والتيجاسيكلين، واللينزوليد، والفانكومايسين، والتريميثوبريم–سلفاميثوكسازول، وهنا نُسلّط الضوء على إمكانية استخدام هذه الصادات كخطوط في العلاج التخبري لـVAP، وخصوصاً ضمن مشافي الدراسة.
- نهايةً نُوصي بإجراء مزيد من الدراسات المستقبلية حول عوامل أخرى تؤهب للإصابة بـMDR، كما نُوصي بمسح سنوي للطيف الجرثومي المنتشر antibiogram في كل وحدة عناية مركزة من مشافينا، لضمان ضبط العدوى بأفضل طريقة ممكنة.

المراجع:

1. Modi, A.R. and C.S. Kovacs, *Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, management, and prevention.* Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2020. **87**(10): p. 633-639.
2. Velásquez-Garcia, L., et al., *Causative Agents of Ventilator-Associated Pneumonia and Resistance to Antibiotics in COVID-19 Patients: A Systematic Review.* Biomedicines, 2022. **10**(6): p. 1226.
3. Papazian, L., M. Klompas, and C.-E. Luyt, *Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review.* Intensive Care Medicine, 2020. **46**(5): p. 888-906.
4. Kollef, M.H., et al., *Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia.* Chest, 2005. **128**(6): p. 3854-62.
5. Wu, C.L., et al., *Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with treatment failure.* Chest, 2002. **122**(2): p. 662-8.
6. Petit, M., et al., *Antibiotic definitive treatment in ventilator associated pneumonia caused by AmpC-producing Enterobacterales in critically ill patients: a prospective multicenter observational study.* Critical Care, 2024. **28**(1): p. 40.
7. Sethi, S., *Ventilator-associated pneumonia.* Merck Manuals Professional Version, Feb 2024.
8. Jones, R.N., *Microbial Etiologies of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia.* Clinical Infectious Diseases, 2010. **51**(Supplement_1): p. S81-S87.
9. Alnimr, A., *Antimicrobial Resistance in Ventilator-Associated Pneumonia: Predictive Microbiology and Evidence-Based Therapy.* Infectious Diseases and Therapy, 2023. **12**(6): p. 1527-1552.
10. Ioanas, M., et al., *Microbial investigation in ventilator-associated pneumonia.* European Respiratory Journal, 2001. **17**(4): p. 791-801.
11. Goel, V., S. Gupta, and T. Goel, *Ventilator-associated pneumonia: A review of the clinically relevant challenges in diagnosis and prevention.* British Journal of Medical Practitioners, 2016. **9**(2).
12. Kharel, S., A. Bist, and S.K. Mishra, *Ventilator-associated pneumonia among ICU patients in WHO Southeast Asian region: A systematic review.* PLOS ONE, 2021. **16**(3): p. e0247832.
13. Gysin, M., et al., *Antimicrobial susceptibility patterns of respiratory Gram-negative bacterial isolates from COVID-19 patients in Switzerland.* Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 2021. **20**(1): p. 64.
14. Maes, M., et al., *Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19.* Critical Care, 2021. **25**(1): p. 25.

15. Valério, M.-N., et al., *Microbiology of Ventilator-Associated Pneumonia*, in *Contemporary Topics of Pneumonia*, C.C. Zissis, Editor. 2017, IntechOpen: Rijeka. p. Ch. 5.

16. Martin, M., et al., *Immediate vs. culture-initiated antibiotic therapy in suspected non-severe ventilator-associated pneumonia: a before–after study (DELAVAP).* Annals of Intensive Care, 2024. **14**(1): p. 33.

17. Torres, A., et al., *International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia.* Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT), 2017. **50**(3): p. 1700582.

18. Schurink, C.A.M., et al., *Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability.* Intensive Care Med, 2004. **30**(2): p. 217-224.

19. Porzecanski, I. and D.L. Bowton, *Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia.* Chest, 2006. **130**(2): p. 597-604.

20. Širanović, M. and M. Perić, *Microbial profile and antibiotic susceptibility patterns of pathogens causing ventilator-associated pneumonia at intensive care unit, Sestre Milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia.* Acta Clin Croat, 2015. **54**(2): p. 127-135.

21. Patro, S., et al., *Bacteriological profile of ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital.* Indian Journal of Pathology and Microbiology, 2018. **61**(3): p. 375-379.

22. Bozorgmehr, R., V. Bahrani, and A. Fatemi, *Ventilator-associated pneumonia and its responsible germs; an epidemiological study.* Emergency, 2017. **5**(1).

23. Farag, A.M., et al., *Microbiological profile of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in tertiary Egyptian hospitals.* The Journal of Infection in Developing Countries, 2020. **14**(02): p. 153-161.

24. Turković, T.M., et al., *MICROBIAL PROFILE AND ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY PATTERNS OF PATHOGENS CAUSING VENTILATOR- ASSOCIATED PNEUMONIA AT INTENSIVE CARE UNIT, SESTRE MILOSRDNICE UNIVERSITY HOSPITAL CENTER, ZAGREB, CROATIA.* Acta Clin Croat, 2015. **54**(2): p. 127-35.

25. Giantsou, E., et al., *Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria.* Intensive Care Med, 2005. **31**(11): p. 1488-94.

26. Ben Lakhal, H., et al., *Antimicrobial Susceptibility among Pathogens Isolated in Early- versus Late-Onset Ventilator-Associated Pneumonia.* Infect Dis Rep, 2021. **13**(2): p. 401-410.

27. Magill, S.S., et al., *Multistate point-prevalence survey of health care–associated infections.* New England Journal of Medicine, 2014. **370**(13): p. 1198-1208.

28. Kalil, A.C., et al., *Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.* Clinical infectious diseases, 2016. **63**(5): p. e61-e111.

29. Chastre, J. and J.-Y. Fagon, *Ventilator-associated pneumonia.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2002. **165**(7): p. 867-903.

30. Micek, S.T., et al., *Health care-associated pneumonia and community-acquired pneumonia: a single-center experience.* Antimicrobial agents and chemotherapy, 2007. **51**(10): p. 3568-3573.

31. Mandell, L.A., et al., *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults.* Clinical infectious diseases, 2007. **44**(Supplement_2): p. S27-S72.

32. Torres, A., Cilloniz, C., & Niederman, M. S., *Predicting outcomes from community-acquired pneumonia.* Respirology, 2019. **24**(1): p. 9-21.

33. Prina, E., O.T. Ranzani, and A. Torres, *Community-acquired pneumonia.* Lancet, 2015. **386**(9998): p. 1097-108.

34. Metlay, J.P., et al., *Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2019. **200**(7): p. e45-e67.

35. Claessens, Y.-E., et al., *Early chest computed tomography scan to assist diagnosis and guide treatment decision for suspected community-acquired pneumonia.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2015. **192**(8): p. 974-982.

36. Weiss, K., Low, D. E., Cortes, L., et al, *Clinical characteristics at the time of presentation predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study.* Respiratory Medicine, 2011 **105**: p. 1821-1828.

37. Charles, P.G., et al., *SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia.* Clin Infect Dis, 2008. **47**(3): p. 375-84.

38. Lim, W.S., et al., *Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study.* Thorax, 2003. **58**(5): p. 377-82.

39. File, T.M., *Community-acquired pneumonia.* Lancet, 2003. **362**(9400): p. 1991-2001.

40. Monto, A.S., *Epidemiology of viral respiratory infections.* Am J Med, 2002. **112 Suppl 6A**: p. 4s-12s.

41. File Jr, T.M. and T.J. Marrie, *Burden of community-acquired pneumonia in North American adults.* Postgraduate medicine, 2010. **122**(2): p. 130-141.

42. Ruuskanen, O., et al., *Viral pneumonia.* Lancet, 2011. **377**(9773): p. 1264-75.

43. Jain, S., et al., *Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US adults.* New England Journal of Medicine, 2015. **373**(5): p. 415-427.

44. Woodhead, M., et al., *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version.* Clin Microbiol Infect, 2011. **17 Suppl 6**(Suppl 6): p. E1-59.

45. Lim, W.S., et al., *BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009.* Thorax, 2009. **64 Suppl 3**: p. iii1-55.

46. Ewig, S., Torres, A., & Riquelme, R, *Predictors of severity in community-acquired pneumonia.* International Journal of Infectious Diseases, 2009. **13**(1): p. 30-39.

47. Lee, J.S., et al., *Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review.* Jama, 2016. **315**(6): p. 593-602.

48. Society, A.T. and I.D.S.o. America, *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2005. **171**(4): p. 388.

49. Timsit, J.F., Soubirou, J. F., Voiriot, G., et al, *Treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae.* Current Opinion in Infectious Diseases, 2017. **30**(2): p. 165-171.

50. Torres, A., et al., *International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT).* Eur Respir J, 2017. **50**(3).

51. Micek, S.T., et al., *A Case-Control Study Assessing the Impact of Nonventilated Hospital-Acquired Pneumonia on Patient Outcomes.* Chest, 2016. **150**(5): p. 1008-1014.

52. Wunderink, R.G. and G. Waterer, *Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults.* Bmj, 2017. **358**.

53. Klompas, M., et al., *Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update.* Infect Control Hosp Epidemiol, 2014. **35**(8): p. 915-36.

54. Melsen, W.G., Rovers, M. M., Koeman, M., & Bonten, M. J. M, *Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies.* Critical Care Medicine, . (2013). ,(4), . **41**(4): p. 1204-1213.

55. Rello, J., et al., *Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database.* Chest, 2002. **122**(6): p. 2115-21.

56. Fagon, J.Y., et al., *Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial.* Ann Intern Med, 2000. **132**(8): p. 621-30.

57. Klompas, M., *Interobserver variability in ventilator-associated pneumonia surveillance.* Am J Infect Control, 2010. **38**(3): p. 237-9.

58. Hunter, J.D., *Ventilator associated pneumonia.* Bmj, 2012. **344**: p. e3325.

59. Bassetti, M., et al., *How to manage Pseudomonas aeruginosa infections.* Drugs Context, 2018. **7**: p. 212527.

60. Koenig, S.M. and J.D. Truwit, *Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention.* Clin Microbiol Rev, 2006. **19**(4): p. 637-57.

61. Garnacho-Montero, J., et al., *Treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP.* Clin Infect Dis, 2003. **36**(9): p. 1111-8.

62. Zavascki, A.P., et al., *Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii: resistance mechanisms and implications for therapy.* Expert Rev Anti Infect Ther, 2010. **8**(1): p. 71-93.

63. Kollef, M.H., et al., *Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia.* Chest, 2006. **129**(5): p. 1210-8.

64. Kollef, M.H., *Clinical presentation and diagnostic evaluation of ventilator-associated pneumonia.* UpToDate; Manaker, S., Ed.; Wolters Kluwer: Alphen aan den Rijn, The Netherlands, 2023.

65. Klompas, M., *Does this patient have ventilator-associated pneumonia?* Jama, 2007. **297**(14): p. 1583-93.

66. Ware, L.B. and M.A. Matthay, *Clinical practice. Acute pulmonary edema.* N Engl J Med, 2005. **353**(26): p. 2788-96.

67. Tapson, V.F., *Acute pulmonary embolism.* N Engl J Med, 2008. **358**(10): p. 1037-52.

68. Collard, H.R. and M.I. Schwarz, *Diffuse alveolar hemorrhage.* Clin Chest Med, 2004. **25**(3): p. 583-92, vii.

69. El-Solh, A.A., et al., *Colonization of dental plaques: a reservoir of respiratory pathogens for hospital-acquired pneumonia in institutionalized elders.* Chest, 2004. **126**(5): p. 1575-82.

70. Vincent, J.L., et al., *International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units.* Jama, 2009. **302**(21): p. 2323-9.

71. Muscedere, J.G., C.M. Martin, and D.K. Heyland, *The impact of ventilator-associated pneumonia on the Canadian health care system.* J Crit Care, 2008. **23**(1): p. 5-10.

72. Torres, A., et al., *Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective.* Intensive Care Med, 2009. **35**(1): p. 9-29.

73. Luna, C.M., et al., *Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome.* Crit Care Med, 2003. **31**(3): p. 676-82.

74. Póvoa, P. and J.I. Salluh, *Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review.* Ann Intensive Care, 2012. **2**(1): p. 32.

75. O'Dell, J.C., et al., *Antibiotic Initiation Timing and Mortality in Trauma Patients With Ventilator-Associated Pneumonia.* Am Surg, 2023. **89**(11): p. 4740-4746.

76. Darie, A.M., et al., *Fast multiplex bacterial PCR of bronchoalveolar lavage for antibiotic stewardship in hospitalised patients with pneumonia at risk of Gram-negative bacterial infection (Flagship II): a multicentre, randomised controlled trial.* Lancet Respir Med, 2022. **10**(9): p. 877-887.

77. Jones, M., et al., *Vital Signs: Trends in Staphylococcus aureus Infections in Veterans Affairs Medical Centers - United States, 2005-2017.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2019. **68**(9): p. 220-224.

78. Yoshimura, J., et al., *Effect of Gram Stain-Guided Initial Antibiotic Therapy on Clinical Response in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia: The GRACE-VAP Randomized Clinical Trial.* JAMA Netw Open, 2022. **5**(4): p. e226136.

79. *Specimen Collection, Transport, and Processing: Bacteriology**. Specimen Collection, Transport, and Processing: Bacteriology*.

80. Shorr, A.F., et al., *The importance of viruses in ventilator-associated pneumonia.* Infect Control Hosp Epidemiol, 2023. **44**(7): p. 1137-1142.

81. Klompas, M., T. M. Jr. *Treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults*. 2024 Aug 2024 [cited 2024 June 19, 2024]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults.

82. Kollef, M.H., C.W. Hamilton, and F.R. Ernst, *Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort.* Infect Control Hosp Epidemiol, 2012. **33**(3): p. 250-6.

83. Schuetz, P., et al., *Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms.* Arch Intern Med, 2011. **171**(15): p. 1322-31.

84. Póvoa, P., et al., *C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients.* Clin Microbiol Infect, 2005. **11**(2): p. 101-8.

85. Paul, M., et al., *Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams.* Cochrane Database Syst Rev, 2010. **2010**(11): p. Cd005197.

86. Pratt, L.W., A. Ferlito, and A. Rinaldo, *Tracheotomy: historical review.* Laryngoscope, 2008. **118**(9): p. 1597-606.

87. Szmuk, P., et al., *A brief history of tracheostomy and tracheal intubation, from the Bronze Age to the Space Age.* Intensive Care Med, 2008. **34**(2): p. 222-8.

88. Slutsky, A.S., *History of Mechanical Ventilation. From Vesalius to Ventilator-induced Lung Injury.* Am J Respir Crit Care Med, 2015. **191**(10): p. 1106-15.

89. Rubulotta, F., et al., *Mechanical Ventilation, Past, Present, and Future.* Anesthesia & Analgesia, 2024. **138**: p. 308-325.

90. Branson, R.D. and J.A. Johannigman, *Innovations in mechanical ventilation.* Respir Care, 2009. **54**(7): p. 933-47.

91. Gallifant, J., et al., *Artificial intelligence for mechanical ventilation: systematic review of design, reporting standards, and bias.* Br J Anaesth, 2022. **128**(2): p. 343-351.

92. Klompas, M., et al., *Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update.* Infect Control Hosp Epidemiol, 2022. **43**(6): p. 687-713.

93. Brochard, L., A. Slutsky, and A. Pesenti, *Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure.* Am J Respir Crit Care Med, 2017. **195**(4): p. 438-442.

94. Cook, T.M., N. Woodall, and C. Frerk, *Major complications of airway management in the UK: results of the Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society. Part 1: anaesthesia.* Br J Anaesth, 2011. **106**(5): p. 617-31.

95. Slutsky, A.S. and V.M. Ranieri, *Ventilator-induced lung injury.* N Engl J Med, 2013. **369**(22): p. 2126-36.

96. Fan, E., D. Brodie, and A.S. Slutsky, *Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment.* Jama, 2018. **319**(7): p. 698-710.

97. Jung, J.Y., *Airway management of patients with traumatic brain injury/C-spine injury.* Korean J Anesthesiol, 2015. **68**(3): p. 213-9.

98. Link, M.S., et al., *Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care.* Circulation, 2015. **132**(18 Suppl 2): p. S444-64.

99. Andriolo, B.N., et al., *Early versus late tracheostomy for critically ill patients.* Cochrane Database Syst Rev, 2015. **1**(1): p. Cd007271.

100. Katzberg, H.D. and M. Benatar, *Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease.* Cochrane Database Syst Rev, 2011. **2011**(1): p. Cd004030.

101. Nasr-Esfahani, M., A.B. Boroumand, and M. Kolahdouzan, *Early Intubation vs. Supportive Care in Management of Severe Blunt Chest Trauma; a Randomized Trial Study.* Arch Acad Emerg Med, 2019. **7**(1): p. 35.

102. Park, S., et al., *Successful Management of Airway Emergency in a Patient with Esophageal Cancer.* Korean Journal of Critical Care Medicine, 2015. **30**(2): p. 135-138.

103. Kollef, M.H., & Shorr, A. F., *Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis.* JAMA, 2005. **293**(17): p. 2055-2062.

104. Paolini, J.-B., M. François Donati, and P. Drolet, *video-laryngoscopy: another tool for difficult intubation or a new paradigm in airway management?* Canadian Journal of Anesthesia, 2013. **60**(2): p. 184.

105. Law, J.A., et al., *The difficult airway with recommendations for management--part 1--difficult tracheal intubation encountered in an unconscious/induced patient.* Can J Anaesth, 2013. **60**(11): p. 1089-118.

106. Tobin, M.J., in *Principles and Practice of Mechanical Ventilation, 3e*. 2013, The McGraw-Hill Companies: New York, NY.

107. Wilkes, A.R., *Heat and moisture exchangers and breathing system filters: their use in anaesthesia and intensive care. Part 2 - practical use, including problems, and their use with paediatric patients.* Anaesthesia, 2011. **66**(1): p. 40-51.

108. Dolovich, M.B. and R. Dhand, *Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use.* The Lancet, 2011. **377**(9770): p. 1032-1045.

109. Goto, T., et al., *Advancing emergency airway management practice and research.* Acute Med Surg, 2019. **6**(4): p. 336-351.

110. Nolan, J.P. and F.E. Kelly, *Airway challenges in critical care.* Anaesthesia, 2011. **66 Suppl 2**: p. 81-92.

111. Weingart, S.D. and R.M. Levitan, *Preoxygenation and prevention of desaturation during emergency airway management.* Ann Emerg Med, 2012. **59**(3): p. 165-75.e1.

112. Saoraya, J., et al., *Difficult airway predictors were associated with decreased use of neuromuscular blocking agents in emergency airway management: a retrospective cohort study in Thailand.* BMC Emergency Medicine, 2021. **21**(1): p. 37.

113. Treschan, T.A., L.M. Malbouisson, and M. Beiderlinden, *Intraoperative mechanical ventilation strategies to prevent postoperative pulmonary complications in patients with pulmonary and extrapulmonary comorbidities.* Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 2015. **29**(3): p. 341-355.

114. Bryant, J., S.G. Krishna, and J.D. Tobias, *The difficult airway in pediatrics.* Advances in Anesthesia, 2013. **31**(1): p. 31-60.

115. Martin, L.D., et al., *3,423 emergency tracheal intubations at a university hospital: airway outcomes and complications.* Anesthesiology, 2011. **114**(1): p. 42-8.

116. Vassilakopoulos, T. and B.J. Petrof, *Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction.* Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**(3): p. 336-41.

117. Challenge, F.G.P.S., *WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care.* Retrieved from: whqlibdoc who int/publications/009 pdf, 2009.

118. Safety, W.P. and W.H. Organization, *WHO guidelines on hand hygiene in health care*. 2009, World Health Organization.

119. Muscedere, J., et al., *Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis.* Crit Care Med, 2011. **39**(8): p. 1985-91.

120. Collard, H.R., S. Saint, and M.A. Matthay, *Prevention of ventilator-associated pneumonia: an evidence-based systematic review.* Annals of Internal Medicine, 2003. **138**(6): p. 494-501.

121. Re, R., et al., *Humidification during Invasive and Non-Invasive Ventilation: A Starting Tool Kit for Correct Setting.* Med Sci (Basel), 2024. **12**(2).

122. Strick, J., *Laboratory Disease: Robert Koch's Medical Bacteriology by Christoph Gradmann; Elborg Forster.* The British Journal for the History of Science, 2011. **44**: p. 140-141.

123. Baron, E.J., et al., *A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a).* Clin Infect Dis, 2013. **57**(4): p. e22-e121.

124. Baron, E., *Specimen Collection, Transport, and Processing: Bacteriology*. 2015. p. 270-315.

125. Cilloniz, C., et al., *Microbial Etiology of Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis and Resistance Patterns.* Int J Mol Sci, 2016. **17**(12).

126. Siegel, J.D., et al., *2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings.* Am J Infect Control, 2007. **35**(10 Suppl 2): p. S65-164.

127. Marini, J.J. and A.P. Wheeler, *Critical care medicine: the essentials*. 2010: Lippincott Williams & Wilkins.

128. Skoczyński, S., et al., *Noninvasive ventilation-facilitated bronchofiberoscopy in patients with respiratory failure.* Advances in pulmonary medicine: research and innovations, 2019: p. 53-64.

129. *AARC Clinical Practice Guidelines. Endotracheal suctioning of mechanically ventilated patients with artificial airways 2010.* Respir Care, 2010. **55**(6): p. 758-64.

130. Gropper, M.A., et al., *Miller's anesthesia, 2-volume set E-book*. 2024: Elsevier Health Sciences.

131. Pedersen, C.M., et al., *Endotracheal suctioning of the adult intubated patient--what is the evidence?* Intensive Crit Care Nurs, 2009. **25**(1): p. 21-30.

132. Bartlett, J.G., *Diagnostic tests for agents of community-acquired pneumonia.* Clinical Infectious Diseases, 2011. **52**(suppl_4): p. S296-S304.

133. Wormser, G.P. and C. Stratton, *Manual of Clinical Microbiology, 9th Edition Edited by Patrick R. Murray, Ellen Jo Baron, James H. Jorgensen, Marie Louise Landry, and Michael A. Pfaller Washington, DC: ASM Press, 2007 2488 pp., illustrated. $209.95 (hardcover).* Clinical Infectious Diseases, 2008. **46**(1): p. 153-153.

134. Clinical and L.S. Institute, *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. 2020, Clinical and Laboratory Standards Institute Wayne, PA.

135. Humphries, R. and J. Hindler, *Emerging resistance, new antimicrobial agents… but no tests! The challenge of antimicrobial susceptibility testing in the current US regulatory landscape.* Clinical Infectious Diseases, 2016. **63**(1): p. 83-88.

136. Balouiri, M., M. Sadiki, and S.K. Ibnsouda, *Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review.* Journal of Pharmaceutical Analysis, 2016. **6**(2): p. 71-79.

137. Pulido, M.R., et al., *Progress on the development of rapid methods for antimicrobial susceptibility testing.* J Antimicrob Chemother, 2013. **68**(12): p. 2710-7.

138. Arthur, L.E., et al., *Antibiotics for ventilator-associated pneumonia.* Cochrane Database Syst Rev, 2016. **10**(10): p. Cd004267.

139. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia.* Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(4): p. 388-416.

140. Dat, V.Q., et al., *Antibiotic use for empirical therapy in the critical care units in primary and secondary hospitals in Vietnam: a multicenter cross-sectional study.* Lancet Reg Health West Pac, 2022. **18**: p. 100306.

141. Khilnani, G.C., et al., *Guidelines for Antibiotic Prescription in Intensive Care Unit.* Indian J Crit Care Med, 2019. **23**(Suppl 1): p. S1-s63.

142. Kollef, M.H. *The Importance of Initial Empiric Antibiotic Selection in Ventilator-Associated Pneumonia*. in *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 1998*. 2020. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

143. Safdar, N., et al., *Management of ventilator-associated pneumonia in intensive care units: a mixed methods study assessing barriers and facilitators to guideline adherence.* BMC Infect Dis, 2016. **16**: p. 349.

144. Bassetti, M. and J. Garau, *Current and future perspectives in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2021. **76**(Supplement_4): p. iv23-iv37.

145. Rouzé, A., et al., *Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study.* Intensive Care Med, 2021. **47**(2): p. 188-198.

146. Rawson, T.M., et al., *Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing.* Clin Infect Dis, 2020. **71**(9): p. 2459-2468.

147. Giamarellou, H., et al., *Antimicrobial Stewardship in the Hospital Setting: A Narrative Review.* Antibiotics (Basel), 2023. **12**(10).

148. Papazian, L., M. Klompas, and C.E. Luyt, *Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review.* Intensive Care Med, 2020. **46**(5): p. 888-906.

149. Par, M., A. Badovinac, and D. Plancak, *Oral hygiene is an important factor for prevention of ventilator-associated pneumonia.* Acta Clin Croat, 2014. **53**(1): p. 72-8.

150. Rana, G., S. Sharma, and C. Hans, *Ventilator-associated pneumonia in the ICU: Microbiological Profile.* J Bacteriol Mycol, 2017. **4**(5): p. 165-168.

151. Turković, T., et al., *Microbial Profile and Antibiotic Susceptibility Patterns of Pathogens Causing Ventilator-Associated Pneumonia at Intensive Care Unit, Sestre Milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia.* Acta clinica Croatica, 2015. **54**: p. 127-35.

Abstract

Background: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a prevalent infection in intensive care units (ICU), and a major contributor to prolonged hospital stays.also, it has the constantly evolving bacterial spectrum responsible for VAP.

Aims: this study was designed to identify the most common bacterial spectrum in patients with ventilator-associated pneumonia VAP, with its variation between early-onset and late-onset, and determine the antibiotics they are sensitive to, and investigate the risk factors for VAP based on the onset (early vs. late) and the presence of multidrug-resistant (MDR) pathogens.

Methods: A prospective cross-sectional study was included 105 patients clinically suspected of having VAP in the Intensive Care Units (ICUs) of Al-Mouwasat and Al-Assad University Hospitals in Damascus, between January 2023 and February 2024. 69 samples (65.7%) were culture-positive, and statistical analysis was performed only on the culture-positive patients. VAP cases in this study were classified based on early-onset (less than 5 days' post-intubation) or late-onset (5 days or more post-intubation).

Results: Gram-negative bacteria were observed in 82.6% of cases, while Gram-positive bacteria were observed in 17.4%. Early-onset VAP was reported in 30 patients (43.5%), and late-onset VAP was reported in 39 patients (56.5%). The primary cause of early-onset VAP was Acinetobacter and Enterobacter, whereas Klebsiella and Acinetobacter were the main causes of late-onset VAP. Gram-negative bacteria showed a high prevalence of resistance to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins, carbapenems, and amikacin (83.2%), while all these pathogens were sensitive to colistin. On the other hand, Gram-positive bacteria were sensitive to tetracycline, vancomycin, linezolid, tigecycline, and trimethoprim-sulfamethoxazole. The bacterial cultures in most patients revealed the presence of MDR pathogens (55 patients; 79.7%), with both early and late-onset VAP showing MDR pathogens (76.9% and 83.3%, respectively). However, there were no significant risk factors favoring the occurrence of MDR or early-onset VAP compared to late-onset VAP.

Conclusion: The study revealed a high prevalence of Gram-negative bacteria among ICU patients with VAP. A significant prevalence of MDR pathogens was observed in both early and late-onset VAP, along with high resistance to carbapenems. This necessitates a reassessment of the current use of antibiotics and highlights the need for further studies to choose alternative treatments for empirical antibiotic coverage.

Keywords: Ventilator-associated pneumonia (VAP), Intensive Care Unit (ICU), Multidrug-resistant (MDR), Bacteria, Early-onset, Late-onset.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus university
Faculty of Medicine
Internal Medicine Departmen

Bacterial spectrum among patients with ventilator-associated pneumonia (VAP), and the antimicrobial susceptibility profile

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate subspecialized in internal medicine

Graduate student preparation
Khalil Khalil

Supervisor
Ass.Prof.Dr. Nizar Daher

2024