

نقش پروکلسیتونین سرمی بر روی شدت و پیامد بیماران مبتلا به سپسیس در ICU، طی درمان

احمد رضا مبین^۱، صفر شمس^۲

^۱استادیار بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.

^۲استادیار علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: در حال حاضر، سپسیس از علل اصلی مرگ در بیماران شدیداً بدحال بستری در بخش ICU محسوب می‌شود. حداقل بخشی از وقوع مرگ و میر بالا در سپسیس، به علت کمبود علائم بالینی هشداردهنده اختصاصی در تشخیص زودهنگام آن است. همچنین نبود مارکر اختصاصی عفونت جهت تشخیص این بیماری، منجر به بروز مشکلاتی در افتراق عوامل عفونی از غیرعفونی شده است. در برخی از مطالعات اخیر، افزایش سطح سرمی پروکلسیتونین نیز در این دسته از بیماران گزارش شده است، اما ارتباط آن با شدت و پیامد بیماری در بیماران دچار سپسیس بستری در ICU چندان تعیین نشده است. این مطالعه با هدف، بررسی سطح پروکلسیتونین و عوامل همراه آن در مبتلایان به سپسیس صورت گرفت.

روش بررسی: این مطالعه به صورت توصیفی-مقطعی بر روی بیمارانی که به علت بیماری عفونی باکتریال در ICU بستری شده بودند، انجام شد. نمونه‌گیری در روز اول، سوم و هفتم از بستری در ICU صورت گرفت، سپس با استفاده از کیت نیمه کمی پروکلسیتونین (PCT-Q)، سطح سرمی پروکلسیتونین اندازه‌گیری و با شدت سپسیس و پیامد بیماری مقایسه گردید. نتایج با آزمون کای اسکوار پیرسون مقایسه شد.

یافته‌ها: در این تحقیق، ۳۵ بیمار (۲۲ مرد و ۱۳ زن)، معیارهای ورود به مطالعه را داشتند که از این تعداد ۱۸ نفر فوت شدند. همچنین در این بررسی، مشاهده گردید که سطح سرمی پروکلسیتونین در بیماران، با شدت بیماری ارتباط مستقیم دارد ($p < 0/01$)، اما بالا بودن سطح سرمی پروکلسیتونین $\geq 10 \text{ ng/ml}$ ارتباط معنی‌داری با مورتالیتی بیماری نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد بین شدت بیماری و سطح سرمی پروکلسیتونین ارتباط وجود دارد. لذا توصیه می‌گردد در کلیه بیمارانی که با تشخیص بیماری عفونی باکتریال در ICU بستری می‌شوند، جهت بررسی شدت بیماری و شاید پیامد احتمالی آن، آزمایش پروکلسیتونین انجام شود.

کلید واژه‌ها: سپسیس؛ پروکلسیتونین؛ بخش مراقبت ویژه.

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی: amobaien@yahoo.com

تلفن: ۰۹۱۲۶۱۹۱۷۳۰

تاریخ پذیرش: ۸۹/۵/۲۰

تاریخ دریافت: ۸۸/۱۰/۲۴

مقدمه

کمبود علائم بالینی اختصاصی برای تشخیص زودهنگام بیماری است (۱). همچنین در این بیماری، نبود مارکر اختصاصی عفونت منجر به بروز مشکلاتی در افتراق SIRS ناشی از عوامل عفونی از غیرعفونی شده است که در نتیجه موجب کم مصرف شدن یا در

سپسیس و عوارض مرتبط با آن هنوز از علل اصلی مرگ در بیماران شدیداً بدحال بستری بخش مراقبت‌های ویژه محسوب می‌شود. حداقل بخشی از علل مرگ و میر بالا سپسیس در اثر

مفیدی برای کوتاه کردن دوره درمان آنتی‌بیوتیکی در بیماران بستری به‌علت پنومونی اکتسابی از جامعه (CAP) باشد (۱۳). پرو کلسیتونین نیز ممکن است در مواردی مانند بیماران با تروماهای مکانیکال، گرم‌زدگی، تروماهای جراحی، در نوزادان و برخی از تومورها از جمله تومورهای تیروئید و اسکواموس سل کارسینوما با وجود مطرح نبودن عفونت باکتریال، مثبت باشد (۱۴). اخیراً با استفاده از یک تست نیمه کمی به‌نام PCT-Q که از نظر اقتصادی نیز با صرفه می‌باشد، می‌توان به سرعت از روی مقادیر ناچیزی از خون بیمار، مقدار نیمه کمی پرو کلسیتونین خون را تعیین نمود. در مقایسه این تست با پرو کلسیتونین PCT کمی مشاهده گردید که PCT-Q از نظر حساسیت و اختصاصی بودن، برای تشخیص سپسیس در بیماران شدیداً بدحال (نوزاد و کودک) حساس تر و اختصاصی تر است (۱۵، ۱۶). همچنین تأیید گردید که این تست اندیکاتور قابل قبولی جهت غلظت PCT در بیماران فوت شده می‌باشد. بنابراین این تست حتی به‌عنوان یک مارکر سریع در تشخیص مرگ ناشی از سپسیس نیز پذیرفته شده است (۱۷). این مطالعه با هدف بررسی نقش پرو کلسیتونین سرمی بر روی شدت و پیامد بیماران مبتلا به سپسیس در ICU، طی درمان صورت گرفت.

روش بررسی

این تحقیق به روش توصیفی - مقطعی در بخش ICU بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی همدان در طی سال‌های ۱۳۸۷-۱۳۸۸ انجام شد. از بیمارانی که به‌علت بیماری عفونی باکتریال در ICU بستری شده بودند و بنا به معیارهای سپسیس، در مراحل مختلف ابتلا قرار داشتند با توجه به معیارهای توافق‌نامه انجام شده در کنفرانس مشترک بین انجمن مراقبت‌های حیاتی پزشکی (The Society of Critical Care Medicine) و کالج آمریکایی پزشکان قفسه سینه (The American College of Chest Physicians) در سال ۱۹۹۲ (۲۰-۱۸)، پس از اخذ رضایت از فرد بیمار یا همراه او، در بدو بستری [حداکثر ظرف ۶ ساعت از شروع بیماری، قبل از دریافت ۳ دوز آنتی‌بیوتیک (کمتر یا مساوی ۲ دوز آنتی‌بیوتیک)] خونگیری انجام شد. خونگیری شامل ۳cc خون کامل بدون ماده ضد انعقاد بود. با روش استاندارد، سرم جدا شده

برخی موارد زیاد مصرف شدن عوامل ضد میکروبی می‌شود. لذا تست‌های افتراقی التهاب غیر عفونی از سپسیس، بسیار مفید هستند. به همین دلیل مطالعات زیادی در دهه اخیر برای دسترسی به مارکرهایی که بتوان از آنها برای تشخیص زودرس سپسیس استفاده نمود، انجام شده است (۲). نتایج تحقیقاتی که در مورد سطح سرمی پرو کلسیتونین (PCT) در بیماران مبتلا به سپسیس به عمل آمده، حاکی از افزایش سطح سرمی پرو کلسیتونین در این دسته از بیماران است (۳). پرو کلسیتونین به‌عنوان یک پروهورمون کلسیتونین یک پلی‌پپتید ۱۱۶ اسید آمینه‌ای با وزن مولکولی ۱۳ کیلودالتون می‌باشد که توسط سلول‌های C از غده تیروئید در پاسخ به هیپرکلسیمی، ترشح و با آنزیم‌های پروتئولیتیک به‌صورت اینتراسلولار به هورمون فعال تبدیل می‌شود. پرو کلسیتونین در هنگام سپسیس توسط ماکروفاژها و مونوسیت‌های ارگان‌های مختلف تولید و به داخل جریان خون آزاد می‌گردد (۴، ۵). غلظت خونی پرو کلسیتونین در افراد سالم، کمتر از میزان قابل شناسایی است و در التهاب سیستمیک خصوصاً عفونت‌های باکتریال افزایش می‌یابد (۶)، و در ارتباط قوی با عفونت باکتریال سیستمیک نیز می‌باشد (۷). مکانیزمی که باعث افزایش تولید پرو کلسیتونین در پی التهاب می‌شود، هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. لذا عقیده بر این است که پرو کلسیتونین توسط کبد و سلول‌های مونونوکلئر خون محیطی تولید و توسط لیپوپلی‌ساکاریدها و سایتوکین‌های مرتبط با سپسیس، تنظیم می‌شود. ترشح پرو کلسیتونین ظرف حدوداً ۴ ساعت بعد از تحریک، شروع شده و حداکثر سطح خونی در طی ۸ ساعت به دست می‌آید، و در مواقعی نیز به‌علت تولید خارج تیروئیدی در عفونت‌های شدید (باکتریالی، قارچی و انگلی) همراه با علائم سیستمیک، خصوصاً در حضور شوک سپتیک، سطح خونی آن افزایش می‌یابد (۸). بنابراین عقیده بر این است که مطالعه پرو کلسیتونین یک بررسی حساس با افتراق واضح بین عفونت‌های میکروبی و غیر میکروبی است (۹). در ضمن پرو کلسیتونین یک مارکر اختصاصی پذیرفته شده برای عفونت باکتریال در بیماران مشکوک به سپسیس (۱۰، ۱۱) و یک راهنمای خوب برای شروع آنتی‌بیوتیک در بیماران بستری در بخش‌های اورژانس به‌علت عفونت تنفسی است (۱۲). همچنین این مارکر می‌تواند ابزار

باکتری می بودند. اکثر بیماران در وضعیت لکوسیتوز (بیشتر از ۱۲۰۰۰) یا لکوپنی (کمتر از ۴۰۰۰) قرار داشتند. CRP ۷ بیمار؛ یک مثبت، ۱۲ بیمار؛ ۲ مثبت و ۱۲ بیمار؛ ۳ مثبت بود. نمره سופا SOFA Score (The Sequential Organ Failure Assessment)، که براساس ۶ ارگان ریه، قلب، کبد، سیستم عصبی، کلیوی و سیستم انعقادی نمره دهی می شود و نارسایی در هر کدام یک نمره دارد، در ۴ بیمار ۱، ۱۳ بیمار ۲، ۱۰ بیمار ۳ و ۸ بیمار ۴ برآورد شد.

توزیع بیماران براساس سطوح مختلف پروکلسیتونین و شدت بیماری در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. اختلاف بین این سطوح و تعداد بیماران با شدت متفاوت به لحاظ آماری معنی دار می باشد ($p < 0.01$).

توزیع بیماران براساس سطوح مختلف پروکلسیتونین و پیامد بیماری در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. بین سطوح مختلف پروکلسیتونین و پیامد بیماری رابطه معنی داری وجود ندارد.

در 37°C تا هنگام آزمایش نگهداری شد. با استفاده از کیت B.R.A.H.M.S-PCT.Q ساخت کشور آلمان، میزان پروکلسیتونین نمونه های سرم در آزمایشگاه رفرانس دانشگاه علوم پزشکی همدان، اندازه گیری شد، و با توجه به استاندارد کیت مربوطه برای تشخیص عفونت باکتریال، غلظت بیشتر یا مساوی از 0.5ng/ml تشخیصی قلمداد شد. نتایج به وسیله نرم افزار SPSS آنالیز شد و با آزمون کای اسکوار پیرسون مقایسه گردید.

یافته ها

در این بررسی، ۳۵ بیمار که معیارهای ورود به طرح را داشتند، وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۲۲ نفر مرد ($62/9\%$) و ۱۳ نفر زن ($37/1\%$) بودند. میانگین سنی بیماران $61 \pm 24/1$ سال با محدوده سنی حداقل ۱۵ سال و حداکثر ۹۲ سال بود. به ترتیب ۸ بیمار سپسیس، ۱۷ مورد سپسیس شدید و ۱۰ مورد شوک سپتیک داشتند. ۱۸ بیمار ($51/4\%$) فوت نمودند، و تنها ۱۷ بیمار ($48/6\%$) زنده ماندند. بیشترین محل درگیری به ترتیب در ریه (۲۱ مورد)، سیستم اعصاب مرکزی و ادراری (هر کدام ۵ مورد)، بافت نرم، قلب، لگن (هر کدام ۴ مورد) گزارش شد. ۴ مورد نیز دچار

جدول شماره ۱: توزیع مبتلایان به سپسیس براساس سطح مختلف پروکلسیتونین و شدت بیماری

*P.Value	شدت بیماری			محدوده سطح سرمی پروکلسیتونین در روز اول بستری در ICU
	شوگ سپتیک	سپسیس شدید	سپسیس	
	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	
$p=0/01$	۹(۹۰)	۴(۲۳/۵)	۳(۳۷/۵)	$\geq 10\text{ng/ml}$
	۱(۱۰)	۵(۲۹/۴)	۱(۱۲/۵)	$\geq 2- < 10\text{ng/ml}$
	---	۸(۴۷/۱)	۴(۵۰)	$\geq 0/5- < 2\text{ng/ml}$

Pearson chi-square *

جدول شماره ۲: توزیع مبتلایان به سپسیس براساس سطح مختلف پروکلسیتونین و پیامد بیماری

*P.Value	بیماران زنده مانده		محدوده سطح سرمی پروکلسیتونین در روز اول بستری در ICU
	بیماران فوت شده		
	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	
$p=0/48$	۱۰(۵۵/۶)	۶(۵۳/۳)	$\geq 10\text{ng/ml}$
	۳(۱۶/۷)	۴(۲۳/۵)	$\geq 2- < 10\text{ng/ml}$
	۵(۲۷/۸)	۷(۴۱/۲)	$\geq 0/5- < 2\text{ng/ml}$

Pearson chi-square *

بحث

پرو کلسیتونین با پیامد بیماری ارتباط معنی داری یافت نشد، ولی شاید بتوان چنین استنتاج نمود که سطح سرمی پرو کلسیتونین بیشتر یا مساوی 10 ng/ml ، نه تنها دلیلی بر افزایش مرگ و میر نبوده؛ بلکه حتی ممکن است نشان دهنده بیشتر شدن احتمال برای زنده ماندن بیمار باشد، به عبارتی، هرچه سطح سرمی پرو کلسیتونین در بدو بستری افزایش یابد، امکان زنده ماندن بیمار بیشتر است؛ به طوری که Gibot و همکارانش در یک بررسی در فرانسه، گزارش کردند سطح سرمی پرو کلسیتونین در بقایافته‌ها بالاتر از افرادی است که فوت می‌کنند (۲۴).

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد سطح سرمی پرو کلسیتونین در ارتباط مستقیم با شدت بیماری می‌باشد و احتمالاً ممکن است سطح سرمی آن در بدو بستری نشان دهنده پیامد بیماری در این گروه از بیماران باشد؛ به طوری که هرچه سطح سرمی پرو کلسیتونین در بدو بستری افزایش یابد، امکان زنده ماندن بیمار بیشتر است. لذا بنا به نتایج فوق توصیه می‌گردد در کلیه بیمارانی که با تشخیص سپسیس در بخش مراقبت‌های ویژه بستری می‌شوند جهت بررسی شدت بیماری و شاید پیامد احتمالی آن از آزمایش پرو کلسیتونین کمک گرفته شود.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان که در به انجام رساندن این مطالعه ما را یاری نمودند، کمال تشکر و سپاس را داریم.

در این تحقیق با توجه به نتایج حاصل از رابطه سطح سرمی پرو کلسیتونین بر حسب شدت بیماری، مشاهده گردید که اکثر بیماران در وضعیت شوک سپتیک (90%)، دارای سطح سرمی پرو کلسیتونین بیشتر یا مساوی 10 ng/ml می‌باشند. به عبارتی، شدت سپسیس در ارتباط مستقیم با سطح سرمی پرو کلسیتونین است که از نظر آماری نیز معنی دار است. Mitaka و همکارانش نیز در ژاپن به این نتیجه دست یافتند، آنها در این بررسی گزارش کردند که سطح سرمی پرو کلسیتونین به نسبت شدت سپسیس افزایش می‌یابد و در شوک سپتیک به حداکثر می‌رسد (۲۱)، دیگر مطالعات نیز نشان دادند غلظت سرمی پرو کلسیتونین با شدت عفونت ارتباط مستقیم دارد (۴، ۵، ۲۲).

در مطالعه حاضر، از نظر ارتباط بین پیامد بیماری با سطح سرمی پرو کلسیتونین در بدو بیماری، اگرچه تعداد فوت شده‌هایی که سطح سرمی پرو کلسیتونین آنها بیشتر یا مساوی 10 ng/ml بود، بیشتر از بقایافته‌ها گزارش شد (۱۰ نفر در مقابل ۶ نفر)، اما از نظر آماری تفاوت معنی داری مشاهده نشد. شاید علت این امر را بتوان کم بودن حجم نمونه دانست و چنین بررسی بایستی با تعداد بیشتری از بیماران انجام گیرد؛ زیرا Meng و همکارانش با انجام یک مطالعه بر روی سطح سرمی پرو کلسیتونین به عنوان پیشگویی کننده مورتالیتی در کوتاه مدت در زمان پذیرش بیمار در ICU با استفاده از کیت نیمه کمی PCT، نشان دادند بالا بودن $PCT-Q \geq 10 \text{ ng/ml}$ در هنگام بستری در ICU، یک مارکر قوی در پیشگویی پیامد مورتالیتی بیمار در آینده نزدیک است (۲۳). از طرفی، اگرچه در این مطالعه در رابطه با سطح سرمی

References:

1. Takala A, Repo H. Markers for the Clinical Diagnostic of Sepsis. *Disease Focus* 2004;6-8.
2. Haabart S, Holekova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau G, Vadas L. Diagnostic Value of Procalcitonin, IL6, IL8, in Critically Ill Patients Admitted with Suspected Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;164(3):396-402.
3. Liliana Simon, France Gauvin, Devendra K. Amre, Patrick Saint-Louis, and Jacques Lacroix. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2004;39:206-17.
4. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a Marker of Bacterial Infection in the Emergency Department: An Observational Study. *Crit Care* 2004;8:R12-20.
5. Muller B. Endocrine Aspects of Critical Illness. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007;68:290-8.
6. Florianczyk B. Structure and Diagnostic Value of Procalcitonin. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska* 2003;58(1):338-342.

7. Christ-Crain M, Muller B: Procalcitonin in Bacterial Infections-Hype, Hope, More or Less? *Swiss Med Wkly* 2005;135:451-460.
8. Yukioka H. Infection and Plasma Procalcitonin. *Clinical Calcium* 2005;15(3):152-157.
9. Hladik M, Olosova A, Neiser J, Zaoral T. Procalcitonin-a Marker and Mediator of Inflammation. *Acta Chir Plast* 2005;47(2):51-54.
10. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High Serum Procalcitonin Concentrations in Patients with Sepsis and Infection. *Lancet* 1993;341:515-518.
11. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-217.
12. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Muller B. Effect of Procalcitonin-Guided Treatment on Antibiotic Use and Outcome in Lower Respiratory Tract Infections: Clusterrandomised, Single-Blinded Intervention Trial. *Lancet* 2004;363:600-607.
13. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Muller B. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-Acquired Pneumonia: A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84-93.
14. Christ M, Miller B. Procalcitonin in Bacterial Infections Hype, Hope, More or Less? *Swiss Med Wkly* 2005;135:451-460.
15. Casado-Flores J, Blanco-Quiros A, Nieto M, Asensio J, Fernandez C. Prognostic Utility of the Semi-Quantitative Procalcitonin Test, Neutrophil Count and C-Reactive Protein in Meningococcal Infection in Children. *Eur J Pediatr* 2006;165:26-9.
16. Boo NY, Nor Azlina AA, Rohana J. Usefulness of a Semi-Quantitative Procalcitonin Test Kit for Early Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Singap Med J* 2008;49:204-8.
17. Ramsthaler F, Kettner M, Mall G, Bratzke H. The Use of Rapid Diagnostic Test of Procalcitonin Serum Levels for the Postmortem Diagnosis of Sepsis. *Forensic Sci Int* 2008;178:139-45.
18. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864.
19. Balk RA. Severe Sepsis and Septic Shock. Definitions, Epidemiology, and Clinical Manifestations. *Crit Care Clin* 2000;16:179.
20. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 Sccm/Esicm/Accp/Ats/Sis International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250.
21. Mitaka C. Clinical Laboratory Differentiation of Infectious Versus Non-Infectious Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Clinical Chim Acta* 2005;351(1-2):17-29.
22. Liu XL, Du B, Pan JQ, Xu Y, Hua BL. Role of Procalcitonin in the Differentiation and Surveillance of Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2005;27(1):48-52.
23. Meng FS, Su L, Tang YQ, Wen Q, Liu YS, Liu ZF. Serum Procalcitonin at the Time of Admission to the ICU as a Predictor of Short-Term Mortality. *Clin Biochem* 2009 Jul; 42(10-11):1025-31.
24. Gibot S, Craviosy A, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Faure G, Bollaert PE, Levy B. Time-Course of Strem (Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells)-1, Procalcitonin, and C-Reactive Protein Plasma Concentrations during Sepsis. *Critical Care Med* 2005;33(4):792-796.

