

## بررسی سطح سرمی پروکلسی تونین در افتراق سندرم پاسخ التهابی سیستمیک عفونی و غیر عفونی: مطالعه سه ساله

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۰۵/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۰۸/۲۳

### چکیده

زهرآ احمدی نژاد\*

عبدالرضا سودبخش

عاطفه طیبی

گروه آموزشی بیماری‌های عفونی، بیمارستان

امام خمینی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

**زمینه و هدف:** سپسیس یک علت مهم بستری در بیمارستان‌ها و مرگ بیمارستانی است. یک مارکر برای افتراق سپسیس از بیماری‌های غیر عفونی، سطح سرمی پروکلسی تونین (PCT) است. هدف از این مطالعه بررسی ارزش تشخیصی تست نیمه کمی پروکلسی تونین در افتراق علل عفونی و غیر عفونی در بیماران مبتلا به سندروم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) بود. **روش بررسی:** در یک مطالعه مقطعی سطح سرمی PCT در بیماران با علائم احتمالی سپسیس، که طی سال‌های ۸۷-۱۳۸۵ به اورژانس مجتمع بیمارستانی امام خمینی تهران مراجعه کردند با روش نیمه کمی سنجیده شد. **یافته‌ها:** از ۲۶۳ بیمار مورد مطالعه ۶۵/۸٪ مرد و ۳۴/۲٪ زن بودند. میانگین سنی بیماران ۴۶/۹±۲۰/۷ سال بود. در ۱۰۴ بیمار (۶۵/۳۹٪)  $PCT < 0.5$  و در ۴۹ بیمار (۱۸/۶٪)  $0.5 \leq PCT < 2$  و در ۷۴ بیمار (۲۸/۱٪)  $2 \leq PCT < 10$  و در ۳۶ بیمار (۱۳/۸٪)  $PCT \geq 10$  (نانوگرم در میلی‌لیتر) بود. علت SIRS در اکثر بیماران (۶۰/۶٪) با  $PCT < 0.5$  (نانوگرم در میلی‌لیتر) بیماری‌های غیر عفونی بود در حالی که بیماران با  $PCT \geq 10$  نانوگرم در میلی‌لیتر همه در گروه SIRS با علت عفونی قرار داشتند. سطح PCT در بیماران با SIRS عفونی به طور معنی‌داری بالاتر از بیماران با SIRS غیر عفونی بود. ( $p < 0.0001$ ) حساسیت تست برای آستانه‌های ۰/۵ و ۲ و ۱۰ (نانوگرم در میلی‌لیتر) به ترتیب ۸۹/۲٪، ۶۷/۱٪ و ۲۲/۸٪ بود و ویژگی آن برای آستانه‌های ۰/۵ و ۲ و ۱۰ (نانوگرم در میلی‌لیتر) به ترتیب ۸۲/۹٪، ۹۶/۲٪ و ۱۰۰٪ بود. **نتیجه‌گیری:** اندازه‌گیری سطح PCT در همراهی با یک ارزیابی بالینی مناسب، می‌تواند راهنمایی برای شروع به موقع درمان آنتی‌بیوتیکی باشد و پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سپسیس را بهبود بخشد.

**کلمات کلیدی:** سپسیس، سندرم پاسخ التهابی سیستمیک، پروکلسی تونین

\*نویسنده مسئول، تهران، انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان

امام خمینی، بخش عفونی

تلفن: ۶۶۵۸۱۵۹۸

email: ahmadiz@tums.ac.ir

### مقدمه

می‌تواند باعث افزایش مقاومت ارگان‌سیم‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها شده و مورتالیتی بیماران را افزایش دهد. در دهه اخیر مطالعات زیادی برای دسترسی به بیومارکرهایی که بتوان از آنها برای تشخیص زودرس سپسیس عفونی استفاده کرد صورت گرفته است از جمله، مطالعاتی در مورد سطح سرمی پروکلسی تونین (PCT) انجام شده که نتایج آنها نشان‌دهنده افزایش سطح سرمی پروکلسی تونین در بیماران سپسیس است. پروکلسی تونین یک پلی‌پپتید ۱۱۴ آمینواسیدی و پیش‌ساز هورمون کلسی تونین است. در غیاب عفونت تولید پروکلسی تونین محدود به سلول‌های اندوکراین شامل سلول‌های C تیروئید و سلول‌های K ریه است. در صورت بروز عفونت و تهاجم باکتری‌ها به میزبان، محصولات میکروبی سبب تولید مقدار زیادی پروکلسی تونین

سپسیس (Sepsis) یک علت عمده رو به افزایش مرگ و میر در جهان است که علت ۲۶٪ بستری در بیمارستان‌ها و ۱۶٪ بستری در بخش‌های مراقبت ویژه می‌باشد.<sup>۱،۲</sup> همچنین عامل ۱۸-۲۸ درصد مرگ‌های بیمارستانی است.<sup>۳</sup> شوک سپتیک که شدیدترین تظاهر سپسیس است، در ۴-۶ درصد بیماران بستری اتفاق می‌افتد و با میزان مرگ ۴۰-۷۰ درصد همراه است.<sup>۴ و ۵</sup> تشخیص سریع و به موقع سپسیس و افتراق آن از علل غیر عفونی که با علائم مشابه تظاهر می‌کنند، بسیار مهم است چرا که شروع به موقع درمان آنتی‌بیوتیکی در بیماران مبتلا به سپسیس در کاهش مرگ و میر و بهبود پیامد نهایی بیماران بسیار حیاتی است ولی از طرفی مصرف نابجای آنتی‌بیوتیک‌ها

علل باکتریال عفونت‌های لوکالیزه نظیر مننژیت حاد باکتریال، پریتونیت ثانویه و عفونت دستگاه تنفسی تحتانی استفاده شده است.<sup>۱۰-۱۲</sup> این مطالعه با هدف بررسی ارزش تشخیصی پروکلسی‌تونین در افتراق علل SIRS در بیماران بستری در مجتمع بیمارستانی امام‌خمینی (ره) تهران طراحی گردید.

## روش بررسی

مطالعه ما یک مطالعه مقطعی (Cross sectional) بود که در بیماران با سندرم پاسخ التهابی سیستمیک مثبت مراجعه‌کننده به اورژانس مجتمع بیمارستانی امام‌خمینی تهران از مرداد ۱۳۸۵ تا دی ماه ۱۳۸۷ انجام شد. معیار ورود بیماران داشتن حداقل دو مورد از موارد زیر بود: دمای بدن بیشتر از  $38^{\circ}\text{C}$  یا کم‌تر از  $36^{\circ}\text{C}$ ، ضربان قلب بیش از ۹۰ بار در دقیقه، تعداد تنفس بیش از ۲۰ بار در دقیقه یا  $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ ، تعداد سلول‌های سفیدخون بیش از ۱۲۰۰۰ یا کم‌تر از ۴۰۰۰ در هر میکرولیتر یا سلول‌های نابالغ (Band cell) بیش از ۱۰٪.<sup>۱۳</sup> معیارهای خروج شامل موارد زیر بود: ترومای مکانیکال، گرم‌زدگی، عمل جراحی اخیر، سن کم‌تر از ۱۲ سال، ابتلا به کانسر، سوختگی شدید، مصرف آنتی‌بیوتیک بیش از ۴۸ ساعت. انجام آزمایشات و گرفتن خون با رضایت شفاهی بیماران صورت گرفت. هیچ‌گونه مداخله درمانی خارج از روال روتین برای بیماران انجام نشد. در ثبت اطلاعات بیماران صداقت و امانت‌داری رعایت شد. هزینه آزمایش از محل گرانت مالی اختصاص داده شده به طرح تحقیقاتی از سوی معاونت پژوهشی دانشگاه تامین شد. پس از انتخاب بیماران براساس معیارهای ورود و خروج مطالعه و اخذ رضایت شفاهی از بیماران ۲ml نمونه خون از بیماران گرفته شد و پس از سانتریفوژ و جداکردن سرم، در حدود شش قطره از سرم بیمار روی کیت‌های مخصوص ریخته شد و پس از ۳۰ دقیقه انتظار در دمای اتاق (۱۸-۲۵ درجه سانتی‌گراد)، بر اساس میزان تغییر رنگ باندهای واکنشی و مقایسه آنها با کارت‌های مخصوص اندیکاتور که بر اساس مقادیر ۰/۵ و ۲ و ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر درجه‌بندی شده، نتایج تفسیر شد. برای جمع‌آوری اطلاعات دموگرافیک و مشخصات بالینی و آزمایشگاهی بیماران از پرسش‌نامه‌ای که توسط پژوهشگران تهیه شده بود استفاده شد. اطلاعات دموگرافیک و بالینی از طریق پرسش مستقیم از بیمار و نیز بررسی پرونده وی جمع‌آوری شد. بقیه

در سلول‌های پارانشیمال تمایز یافته ارگان‌های سراسر بدن به‌ویژه سلول‌های کبدی، عضلانی، کلیوی، مغزی، ریوی و چربی می‌شوند. این افزایش پروکلسی‌تونین می‌تواند به سادگی اندازه‌گیری شود و به ارزیابی بالینی بیمار مشکوک به عفونت کمک کند. از جمله روش‌های اندازه‌گیری پروکلسی‌تونین PCT-Q®Brahms است که تست سریع، نیمه کمی می‌باشد که می‌تواند بر بالین بیمار انجام شود و قادر به تعیین سریع پروکلسی‌تونین سرم در عرض ۳۰ دقیقه است.<sup>۵</sup> استفاده از این روش برای تشخیص SIRS ناشی از علل عفونی در اورژانس بیمارستان‌هایی که با محدودیت امکانات برای تشخیص قطعی مواجه هستند تاثیر قابل توجهی در بهبود پیش‌آگهی بیماران خواهد داشت. مطالعات مختلف کارآیی این روش تشخیصی را برای افتراق علل باکتریال از علل غیر باکتریال در بیماران با سندرم پاسخ التهابی سیستمیک مثبت تایید می‌نماید. در یک مطالعه در توکیو غلظت پروکلسی‌تونین در عفونت باکتریال سیستمیک و لوکالیزه واضحا بالاتر از بیماری‌های غیرعفونی و عفونت غیرباکتریال بود. سطح سرمی پروکلسی‌تونین در حد آستانه ۰/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر برای افتراق عفونت باکتریال و غیرباکتریال دارای حساسیت ۶۴/۴٪ و ویژگی ۸۶/۸٪ بود و پیشنهاد شد که استفاده از پروکلسی‌تونین برای تشخیص سپسیس در بیماران SIRS مثبت مفید است.<sup>۶</sup> در مطالعه‌ای که در بیماران با شوک سپتیک در سال ۲۰۰۴ بر روی ۷۵ بیمار بستری در ICUها در فرانسه انجام شده، سطح سرمی پروکلسی‌تونین در روز اول بستری به‌طور چشمگیری در بیماران با شوک سپتیک بالاتر بود (۱۴ng/ml در مقابل ۱ng/ml) و همچنین این مقدار در افرادی که فوت کردند به‌طور چشمگیری بالاتر از افرادی بود که زنده ماندند.<sup>۷</sup> در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ در فرانسه انجام شد، سطح سرمی پروکلسی‌تونین در ۷۰ بیمار مشکوک به عفونت بستری در ICU اندازه‌گیری شد که در حد آستانه سرمی پروکلسی‌تونین ۰/۴۴ نانوگرم در میلی‌لیتر، حساسیت و ویژگی تست ۶۵/۲٪ و ۸۳٪ بود و نتیجه گرفته شد که این تست می‌تواند در تشخیص زودرس عفونت نازوکومیال در ICU مفید باشد.<sup>۸</sup> همچنین در یک مطالعه دیده شده که سطح پروکلسی‌تونین در مقایسه با CRP به نسبت شدت سپسیس افزایش می‌یابد و در شوک سپتیک به حداکثر مقدار خود می‌رسد. در این مطالعه نیز سطح پروکلسی‌تونین در افراد فوت شده بیشتر از بیماران بهبود یافته بوده است.<sup>۹</sup> همچنین از این روش برای افتراق

اطلاعات آزمایشگاهی از طریق جواب آزمایش‌های ارسالی بیمار که در پرونده درج شده بود به دست آمد. تشخیص نهایی بیماران بر اساس معیارهای تشخیصی ارائه شده در زیر و تشخیص نهایی پزشک معالج در نظر گرفته شد. این معیارهای تشخیصی شامل کشت خون مثبت یا کشت مثبت از سایر نمونه‌ها، کشت ادرار مثبت همراه علائم تحریکی ادراری، آنالیز ادراری فعال همراه علائم تحریکی ادراری، یافته‌های گرافی قفسه سینه دال بر پنومونی، وجود شواهد به نفع آندوکاردیت (کرایتریای دوک)، وجود شواهد به نفع عفونت پوست و بافت نرم بر اساس مشاهده اریتم، گرمی، تورم و تندرینس قابل ملاحظه در معاینه، یافته‌های بالینی منطبق با مننژیت (تب، سردرد، سفتی گردن) همراه با آنالیز CSF منطبق بر مننژیت باکتریال یا اسمیر یا کشت مثبت CSF بودند. از نظر نوع SIRS بیماران به سه گروه تقسیم شدند:

۱- گروه SIRS عفونی که شامل بیماران با کانون عفونی مشخص یا کشت خون مثبت بودند. ۲- گروه SIRS غیرعفونی که شامل بیماران با تشخیص قطعی غیر عفونی بودند. ۳- گروه SIRS بدون عفونت باکتریال مشخص که شامل بیمارانی بودند که کانون عفونی مشخصی نداشتند و کشت خون و سایر نمونه‌های آنها هم منفی بود و در عین حال تشخیص قطعی غیر عفونی هم نداشتند. پیامد نهایی نیز بر اساس بهبودی یا فوت بیمار از اطلاعات موجود در پرونده بیماران به دست آمد. برای اندازه‌گیری پروکلسی تونین به روش نیمه کمی از کیت‌های ساخت کشور آلمان و تولید شرکت B.R.A.H.M.S با حساسیت ۹۲-۹۰٪ و ویژگی ۹۸-۹۲٪ استفاده شد. اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویراست ۱۷ آنالیز شد. سطح سرمی PCT در بیماران با SIRS عفونی و غیرعفونی با استفاده از تست آماری CHI SQUARE مقایسه و با فاصله اطمینان ۹۵٪ در مورد ارتباط معنی دار PCT با Sepsis بحث شد. برای ارائه اطلاعات توصیفی بیماران نیز از آمارهای توصیفی شامل میانگین، انحراف معیار و فراوانی مطلق و نسبی استفاده شد.

## یافته‌ها

از مرداد ماه ۱۳۸۵ تا دی ماه ۱۳۸۷ تعداد ۱۲۸۳ بیمار با شواهد بالینی مطابق با SIRS مورد ارزیابی قرار گرفتند که ۱۰۱۷ نفر دارای معیارهای خروج از مطالعه بودند. علل خروج از مطالعه به این شرح بود: دریافت آنتی‌بیوتیک (۷۹/۹٪، ۸۱۳)، سابقه ترومای اخیر (۱۳/۲٪،

۱۳۵) و بدخیمی (۶/۹، ۶۹). دویست و شصت و سه بیمار وارد مطالعه شدند که اطلاعات به دست آمده به این شرح است: از ۲۶۳ بیمار مورد مطالعه ۱۷۳ نفر (۶۵/۸٪) مرد و ۹۰ نفر (۳۴/۲٪) زن بودند. میانگین سنی بیماران در کل  $46/9 \pm 20/7$  سال و حداقل سن بیماران ۱۳ سال و حداکثر سن آن‌ها ۸۸ سال بود. میانگین سنی در مردان  $45/9 \pm 20/9$  و در زنان  $48/8 \pm 20/4$  سال بود. میانگین سنی دو گروه مرد و زن به لحاظ آماری اختلاف معنی داری نداشت ( $p=0/271$ ). متوسط زمان شروع علائم در بیماران  $15/9 \pm 8/6$  روز (با دامنه ۱-۱۲۰ روز) بود. یافته‌های بالینی بیماران در هنگام مراجعه در جدول یک نشان داده شده است. اکثر بیماران (۷۸/۷) در هنگام مراجعه هشیار بوده و GCS نرمال داشتند. دیابت و نارسایی مزمن کلیوی به ترتیب با ۱۴/۴٪ و ۴/۶٪ شایع‌ترین بیماری زمینه‌ای در بیماران تحت مطالعه بود. در ۱۴۴ بیمار (۵۵/۲٪) لکوسیتوز ( $WBC > 12000 \text{ Cells}/\mu\text{L}$ ) و در ۱۸ بیمار (۶/۹٪) لکوپنی ( $WBC < 4000 \text{ Cells}/\mu\text{L}$ ) دیده شد. برای ۲۱۲ بیمار نمونه خون جهت کشت گرفته شد که ۱۶ مورد (۶/۱٪) کشت مثبت داشتند. برای ۲۵۷ بیمار آنالیز کامل ادرار انجام شد که ۳۰ مورد (۱۱/۴٪) پیوری داشتند. کشت ادرار در ۲۰۴ بیمار انجام شد که ۱۳ مورد (۴/۹٪) کشت ادرار مثبت داشتند. از نظر نوع SIRS، ۱۵۰ نفر (۵۷٪) در گروه SIRS عفونی، ۷۸ نفر (۲۹/۷٪) در گروه SIRS غیرعفونی و ۳۵ نفر (۱۳/۳٪) در گروه SIRS بدون عفونت باکتریال مشخص قرار داشتند. پنومونی، عفونت بافت نرم و عفونت ادراری شایع‌ترین علل عفونی در گروه SIRS عفونی بودند. در بیماران گروه SIRS بدون عفونت باکتریال مشخص، شایع‌ترین تشخیص‌ها گاستروانتریت و آنسفالیت بودند. در بیماران گروه SIRS غیرعفونی، شایع‌ترین علل بدخیمی، حوادث عروق مغزی (CVA) و بیماری‌های عروق کرونری بودند. ۱۶ بیمار

جدول ۱: علائم حیاتی بیماران با سندرم پاسخ التهابی سیستمیک مثبت مراجعه

کننده به اورژانس بیمارستان امام‌خیمینی (ره) تهران طی سال‌های ۱۳۸۷-۱۳۸۵

علائم حیاتی	تعداد	درصد
درجه حرارت $< 38^{\circ}\text{C}$	۱۵۷	۵۹/۷
درجه حرارت $> 36^{\circ}\text{C}$	۶	۲/۲
تعداد نبض $< 90/\text{min}$	۲۲۸	۸۶/۵
تعداد تنفس $< 20/\text{min}$	۱۵۵	۵۹
فشارخون سیستولی $> 90 \text{ mmHg}$	۹	۳/۴

جدول ۲: توزیع نسبی نوع سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) در بیماران با سندرم پاسخ التهابی سیستمیک مثبت مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان امام خمینی (ره) تهران بر حسب سطح سرمی پروکلسی تونین طی سال‌های ۱۳۸۷-۱۳۸۵

مجموع	نوع SIRS			سطح سرمی پروکلسی تونین (نانوگرم در میلی لیتر)
	بدون عفونت باکتریال مشخص	عفونی	غیر عفونی	
۱۰۴(۱۰۰)	۲۳(۲۲/۱)	۱۸(۱۷/۳)	۶۳(۶۰/۶)	PCT < ۰/۵
۴۹(۱۰۰)	۷(۱۴/۳)	۳۱(۶۳/۳)	۱۱(۲۲/۴)	۰/۵ ≤ PCT < ۲
۷۴(۱۰۰)	۵(۶/۸)	۶۵(۸۷/۸)	۴(۵/۴)	۲ ≤ PCT < ۱۰
۳۶(۱۰۰)	۰(۰)	۳۶(۱۰۰)	۰(۰)	PCT ≥ ۱۰

\* $p < ۰/۰۰۰۰۱$ , آزمون آماری؛  $\chi^2$ ،  $p < ۰/۰۵$  معنی دار می باشد.

جدول ۳: نمایش حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت، ارزش اخباری منفی بیماران با سندرم پاسخ التهابی سیستمیک مثبت مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان امام خمینی (ره) تهران بر اساس Cut Off Point های مختلف طی سال‌های ۱۳۸۷-۱۳۸۵.

تست	سطح سرمی پروکلسی تونین (نانوگرم در میلی لیتر)		
	Cut Off Point ≥ ۱۰	Cut Off Point ≥ ۲	Cut Off Point ≥ ۰/۵
حساسیت	٪۲۲/۸	٪۶۷/۱	٪۸۹/۲
ویژگی	٪۱۰۰	٪۹۶/۲	٪۸۲/۹
ارزش اخباری مثبت	٪۱۰۰	٪۹۶/۴	٪۸۸/۶
ارزش اخباری منفی	٪۴۶/۳	٪۶۲/۶	٪۸۳/۶

PCT با سن مورد بررسی قرار گرفت که ارتباط معنی داری وجود نداشت ( $p=۰/۲۸۴$ ) همچنین رابطه سطح سرمی PCT با جنسیت بیماران هم مورد بررسی قرار گرفت که در اینجا هم ارتباط معنی داری وجود نداشت ( $p=۰/۹۹۹$ ) بین کاهش فشارخون سیستولیک (به خصوص  $SBP < ۹۰$  mmHg) و سطح سرمی پروکلسی تونین ارتباط منفی وجود داشت (با استفاده از آزمون ANOVA) ولی این ارتباط از لحاظ آماری معنی دار نبود ( $p=۰/۶۶۹$ ) حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی PCT برای تشخیص SIRS عفونی بر اساس Cut off point های ۰/۵، ۲ و ۱۰ (نانوگرم در میلی لیتر) در جدول ۳ نشان داده شده است. ارتباط بین سطح سرمی پروکلسی-تونین و پیامد نهایی بیماران بررسی شد. از ۱۶ بیماری که در بستری فوت کرده بودند، چهار بیمار ( $۲۵\%$ )  $PCT < ۰/۵$  (نانوگرم در میلی لیتر) داشتند و در دو بیمار ( $۱۲/۴\%$ )  $۰/۵ \leq PCT < ۲$  (نانوگرم در میلی لیتر) و در پنج نفر ( $۳۱/۳\%$ )  $۲ \leq PCT < ۱۰$  (نانوگرم در میلی لیتر) و در پنج بیمار ( $۳۱/۳\%$ ) هم  $PCT \geq ۱۰$  (نانوگرم در میلی لیتر) بود. از نظر آماری بین سطح سرمی پروکلسی تونین و مرگ بیماران ارتباط معنی داری وجود نداشت ( $p=۰/۱۶۱$ ). در بررسی ارتباط بین سطح

( $۶/۱\%$ ) در حین بستری فوت کردند که ۱۱ بیمار ( $۶۸/۸\%$ ) در گروه SIRS عفونی و پنج بیمار ( $۳۱/۲\%$ ) در گروه SIRS غیر عفونی قرار داشتند و این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ( $p=۰/۲۶۰$ ) و در مطالعه ما نوع SIRS تأثیری در پیش آگهی بیماران نداشت. میزان PCT در کل بیماران و نیز بر حسب نوع SIRS در جدول ۲ ارائه شده است. کانون عفونت در بیماران با PCT کمتر از  $۰/۵$  ng/ml سلولیت (هشت مورد)، پنومونی (پنج مورد)، سل ریه (دو مورد)، گاستروآنتریت باکتریال (دو مورد) و پنوموسیتیس پنومونی (یک مورد) بود. در بیماران با PCT مساوی یا بالاتر از  $۱۰$  ng/ml کانون عفونت عبارت بود از: مننژیت حاد باکتریال، پنومونی، اندوکاردیت، عفونت ادراری، هر کدام پنج مورد)، کلانژیت (چهار مورد)، عفونت بافت نرم و فاشییت نکروزان (سه مورد)، عفونت کاتتر (دو مورد) و یک مورد از بیماریهای عفونت شانت، آبسه کلیه، پریتونیت باکتریال خودبه خودی، آبسه اینگوینال، مالاریا، اوتیت اکسترن بدخیم و باکتری می. به لحاظ آماری بین سطح سرمی PCT و نوع SIRS رابطه چشمگیری وجود داشت ( $p < ۰/۰۰۰۰۱$ ) و سطح سرمی PCT در بیماران با SIRS عفونی بالاتر از غیر عفونی ها بود. رابطه سطح سرمی

سرمی پروکلسی تونین با مرگ بیماران با SIRS عفونی مشخص شد که از ۱۱ بیماری که فوت کرده بودند، در یک بیمار (۹٪)  $PCT < 0.5$  (نانوگرم در میلی لیتر) در پنج نفر (۴۵/۵٪)  $10 \leq PCT < 100$  (نانوگرم در میلی لیتر) و در پنج بیمار (۴۵/۵٪) هم  $PCT \geq 100$  بود که در این مورد ارتباط معنی داری بین سطح سرمی پروکلسی تونین با مرگ بیماران با SIRS عفونی مشاهده شد ( $p=0.018$ ).

## بحث

هدف مطالعه ما تعیین حساسیت و ویژگی سطح سرمی پروکلسی تونین برای افتراق علل عفونی و غیرعفونی بیماران SIRS مثبت بود که این حساسیت و ویژگی برای حد آستانه‌های (Cut off point) مختلف در نظر گرفته شده متفاوت بود. به طوری که حساسیت تست برای حد آستانه‌های ۰/۵ و ۲ و ۱۰ (نانوگرم در میلی لیتر) به ترتیب ۸۹/۲٪ و ۶۷/۱٪ و ۲۲/۸٪ بود و ویژگی تست برای حد آستانه‌های مذکور به ترتیب ۸۲/۹٪ و ۹۶/۲٪ و ۱۰۰٪ بود. وقتی مطالعه ما را با مطالعات دیگر مقایسه می‌کنیم ارقام به دست آمده به بسیاری از مطالعات نزدیک بوده و با برخی هم تفاوت دارد. مثلاً در یک مطالعه در فرانسه روی ۲۴۳ بیمار تبار بالای ۱۵ سال، با در نظر گرفتن حد آستانه ۰/۲، حساسیت ۷۷٪ و ویژگی ۵۹٪ به دست آمد.<sup>۱۴</sup> در مطالعه‌ای که در فرانسه در ۷۰ بیمار مشکوک به عفونت بستری در ICU انجام شد، در حد آستانه سرمی پروکلسی تونین ۰/۴۴ نانوگرم در میلی لیتر، حساسیت و ویژگی تست ۶۵/۲٪ و ۸۳٪ بود.<sup>۸</sup> در یک متآنالیز مطالعات انجام شده روی ۱۹۸ کودک با علائم مننژیت حاد در پنج کشور اروپایی حساسیت و ویژگی تست به ترتیب ۹۹٪ و ۸۳٪ بود.<sup>۱۱</sup> تفاوت در نتایج تا حدی می‌تواند ناشی از در نظر گرفتن Cut Off Point های متفاوت باشد. در مطالعه ما بیشترین حساسیت ۸۹/۲٪ و مربوط به حد آستانه ۰/۵ نانوگرم در میلی لیتر بود و مشاهده می‌شود که با تغییر حد آستانه به مقادیر بالاتر، حساسیت تست کاهش و ویژگی آن افزایش می‌یابد به طوری که در حد آستانه ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر، حساسیت ۲۲/۸٪ و ویژگی ۱۰۰٪ است یعنی با بالا بردن حد آستانه احتمال منفی کاذب (مواردی از سپسیس تشخیص داده نشده) بالاتر رفته و احتمال مثبت کاذب (مواردی که آنتی بیوتیک بی دلیل تجویز شده) کمتر می‌شود. این نکته بیانگر آن است که پزشک بر حسب موقعیت و نیاز خود می‌تواند با

تغییر Cut off point حداکثر استفاده را از این تست داشته باشد مثلاً در مواقعی که اسکرین کردن وسیع عفونت‌ها لازم است از حد آستانه پایین تر استفاده کند (البته موارد مثبت کاذب بیشتر می‌شود) ولی زمانی که تشخیص قطعی عفونت اهمیت بیشتری دارد، از حد آستانه بالاتر (ویژگی بالاتر) استفاده کند. مهم ترین کاربرد بالقوه‌ی یک بیومارکر، قدرت آن در تغییر تصمیم‌گیری پزشک است. در یک مطالعه که بر روی ۴۵۸ بیمار مبتلا به عفونت دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی انجام شد، در گروهی که آنتی بیوتیک فقط در سطح پروکلسی تونین بیشتر از ۰/۲۵ نانوگرم در میلی لیتر تجویز شد، در مقایسه با گروهی که بر اساس کرایتریای استاندارد درمان شدند، مصرف آنتی بیوتیک ۷۲٪ کمتر بود بدون آن که در میزان عوارض و مرگ آنها اثری گذاشته شود و نشان داده شده که PCT در بهبود تصمیم‌گیری جهت شروع و ادامه درمان مفید است.<sup>۱۲</sup> با بررسی نتایج حساسیت‌ها در Cut off point های ۰/۵ و ۲ و ۱۰ (نانوگرم در میلی لیتر) در مطالعه ما، مشاهده می‌شود که حتی در حد آستانه ۰/۵ نانوگرم در میلی لیتر (یعنی بیشترین حساسیت) هم حساسیت تست ۸۹/۲٪ است و باز هم تعدادی از موارد سپسیس تشخیص داده نمی‌شود و در عمل باید در نظر داشت که یک بار تست منفی PCT به تنهایی دلیل محکمی برای عدم مصرف آنتی بیوتیک در بیمار SIRS مثبت نیست و برای تصمیم‌گیری باید همزمان از سایر معیارهای بالینی و پاراکلینیکی هم استفاده شود. در بعضی مطالعات در مورد ارتباط سطح پروکلسی تونین و مرگ و میر و پیامد نهایی بحث شده است. در مطالعه‌ای که بر روی ۷۵ بیمار مبتلا به سپسیس در سال ۲۰۰۴ در فرانسه انجام شد، سطح PCT در بیمارانی که فوت کردند بالاتر از زنده مانده‌ها بود.<sup>۷</sup> در مطالعه ما هم این ارتباط بررسی شد. ابتدا رابطه سطح سرمی پروکلسی تونین با پیامد نهایی نامطلوب (مرگ) در کل بیماران بررسی شد که رابطه معنی داری مشاهده نشد. در ارزیابی مجدد، این بار بیمارانی که در حین بستری فوت کرده بودند را در دو گروه عفونی و غیرعفونی قراردادیم و رابطه سطح سرمی پروکلسی تونین را با هر گروه جداگانه بررسی کردیم که در مورد گروه SIRS عفونی ارتباط معنی داری بین سطح سرمی پروکلسی تونین و پیامد نهایی نامطلوب (مرگ) وجود داشت ( $p=0.018$ ) و این در حالی بود که چنین رابطه‌ای بین سطح سرمی پروکلسی تونین و مرگ در بیماران غیرعفونی وجود نداشت. با این

ارزیابی بالینی مناسب استفاده شود، می‌تواند ارزیابی تشخیصی و پروگنوستیک بیماران مبتلا به سپسیس را بهبود بخشد. در صورت استفاده از این تست، باید هم نقاط قوت و هم نقاط ضعف این بیومارکر را جهت تصمیم‌گیری صحیح مدنظر داشت. اندازه‌گیری سطح سرمی پروکلسی‌تونین با حساسیت و ویژگی قابل قبولی می‌تواند به تصمیم‌گیری در مورد شروع درمان آنتی‌بیوتیکی کمک کند ولی نباید به تنهایی و به عنوان تنها مارکر تشخیصی به کار رود و جایگزین قضاوت بالینی پزشک نمی‌شود.

**سپاسگزاری:** این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران به شماره قرارداد ۳۹۲۱ مورخ ۸۳/۷/۶ می‌باشد. همچنین لازم است از همکاران محترم خانم دکتر دادستان، آقای دکتر نخعی و آقای دکتر داودی که ما را در جمع‌آوری اطلاعات همراهی نمودند تشکر نماییم. از پرسنل محترم آزمایشگاه و طب اورژانس نیز که در انجام و پی‌گیری آزمایشات با ما همکاری صمیمانه‌ای داشتند قدردانی می‌کنیم.

## References

- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273(2):117-23.
- Salvo I, de Cian W, Musicco M, Langer M, Piadena R, Wolfler A, et al. The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21 Suppl 2:S244-9.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348(16):1546-54.
- Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355(16):1699-713.
- Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007;30(3):556-73.
- Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, et al. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* 2005;11(3):152-9.
- Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(5):1166-9.
- Charles PE, Kus E, Aho S, Prin S, Doise JM, Olsson NO, et al. Serum procalcitonin for the early recognition of nosocomial infection in the critically ill patients: a preliminary report. *BMC Infect Dis* 2009;9:49.
- Mikata C. Clinical and laboratory differentiation of infectious versus noninfectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005;351(1):17-29.
- Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, Martinot A, Prat C, Galetto-Lacour A, et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(12):1157-63.
- Rau BM, Frigerio I, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen PA, et al. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study. *Arch Surg* 2007; 142(2):134-42.
- Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008; 168(18):2000-7.
- Munford RS. Sepsis, severe sepsis and septic shock. In: Mandell G L, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 906-26.
- Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, Haroche J, Bernard M, Riou B. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care* 2007;11(3):R60.

## Serum procalcitonin level in infectious and non- infectious systemic inflammatory response syndrome: a three- year study

Received: July 29, 2009 Accepted: November 14, 2009

### Abstract

Ahmadinejad Z.\*  
Soubakhsh AR.  
Tayebi A.

Department of Infectious Diseases,  
Imam Khomeini Hospital.

Tehran University of Medical  
Science, Tehran.

**Background:** Sepsis is the leading cause of hospital admission and mortality. One marker for differentiation between infectious and non-infectious diseases is serum procalcitonin (PCT) level. The goal of this study was evaluation of serum procalcitonin level for differentiation among infectious & non infectious systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

**Methods:** In a cross sectional study 263 patients with probable symptoms of sepsis that admitted to emergency department of Imam Khomeini Hospital Complex in Tehran, Iran, between 2006 and 2008, were evaluated for serum procalcitonin level by semi quantitative method. The clinical findings, demographic and laboratory data were identified by reviewing the medical notes.

**Results:** A total of 263 patients enrolled in the study. Mean age in study patients was 46.9 year ( $\pm 20.7$ ) and most of the patients were male (65.8%). In 104 patients (39.5%) serum procalcitonin level was less than 0.5 (ng/ml), in 49 patients (18.6%) was between 0.5 and 2 (ng/ml), in 74 patients (28.1%) was between 2 and 10 (ng/ml) and in 36 patients (13.8%) was more than 10 (ng/ml). Sixty three patients (60.6%) with PCT<0.5ng/ml, had non-infectious SIRS, while all patients with PCT $\geq$ 10ng/ml, had infectious SIRS. Procalcitonin level in patients with infectious SIRS was significantly more than patients with non-infectious SIRS ( $p<0.0001$ ). Sensitivity of test for cut off point of 0.5, 2 and 10 (ng/ml) were 89.2%, 67.1% and 22.8% respectively, and its specificity for cut off points of 0.5, two and 10 were 82.9%, 96.2% and 100% respectively.

**Conclusions:** Procalcitonin level in combination with an appropriate clinical assessment can help us in beginning of antibiotic therapy timely and improve diagnostic and prognostic evaluation of patients with sepsis.

**Keywords:** Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, procalcitonin.

\*Corresponding author: Department of Infectious Diseases, Imam Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran. Iran. Tel: +98-21-66581598 email: ahmadiz@tums.ac.ir