

دراسة مستويات طليعة الكالسيتونين عند المصابين بالتهابات جهازية

Systemic Inflammations Studying Procalcitonin Levels in Patients with

د. محمد وائل تسابحجي*, أ.د. فايزة القبيلي*, أ.د. نزار الضاهر**

Tasabehji MW*; Al-Quobaili F.* and Al Daher N.**

* كلية الصيدلة، جامعة دمشق، **كلية الطب، جامعة دمشق

*Faculty of Pharmacy, Damascus University

**Faculty of Medicine, Damascus University

Abstract الملخص

طليعة الكالسيتونين واحدة من المتثابتات التي يمكن أن تفيد في التمييز بين الاستجابة الالتهابية الجهازية العدوائية وغير العدوائية. من أجل تحديد القيمة التشخيصية لهذه الطليعة قمنا بمقايضة مستوياتها عند 75 مريضاً تطورت لديهم أعراض استجابة التهابية جهازية حادة وأدخلوا المستشفى بعدوى محتملة. كان التشخيص النهائي للمرضى هو متلازمة الاستجابة عند 22 والمتلازمة الإنتانية الوخيمة Sepsis عند 38 مريضاً منهم والمتلازمة الإنتانية SIRS الالتهابية الجهازية عند 5 الباقين، Suspected Viral عند 10 مرضى والمتلازمة الإنتانية المتوقع أن سببها فيروسي Severe Sepsis كما تضمنت الدراسة 25 فرداً سويماً كمجموعة مراقبة. بلغ المتوسط الحسابي لقيم طليعة الكالسيتونين 0.37 نغ/مل عند و 0.24 نغ/مل عند Severe Sepsis و 40.2 نغ/مل عند مجموعة Sepsis و 3.31 نغ/مل عند مجموعة SIRS كمجموعة . أظهرت هذه الدراسة أن ارتفاع مستويات طليعة الكالسيتونين قد يكون دليلاً واعداً على Suspected Viral مجموعة وعلى شدتها عند المرضى المعتلين بشدة الذين أدخلوا المستشفى حديثاً، وأن مستويات هذه Sepsis المتلازمة الإنتانية الطليعة قادرة على إتمام الصورة السريرية والمخبرية الموحية بوجود عدوى حادة.

Procalcitonin is one of the parameters which may be used for distinguishing between systemic inflammatory response whether it's infection or not infection. To assess the diagnostic value of this prohormone, we performed measurements in 75 patients admitted with acute systemic inflammatory response and suspected infection. The final diagnosis of these patients was SIRS in 38 patients, sepsis in 22, severe sepsis in 10, and suspected viral sepsis in 5, the study included 25 healthy donors as a control group. Mean PCT concentrations on admission were 0.37 ng/ml for SIRS, 3.31 for sepsis, 40.2 for severe sepsis, and 0.24 for suspected viral sepsis. Elevated PCT concentrations appear - according to this study - to be a promising indicator of sepsis and it's severity in newly admitted, critically ill patients capable of complementing clinical signs and routine laboratory parameters suggestive of acute infection.

Introduction المقدمة

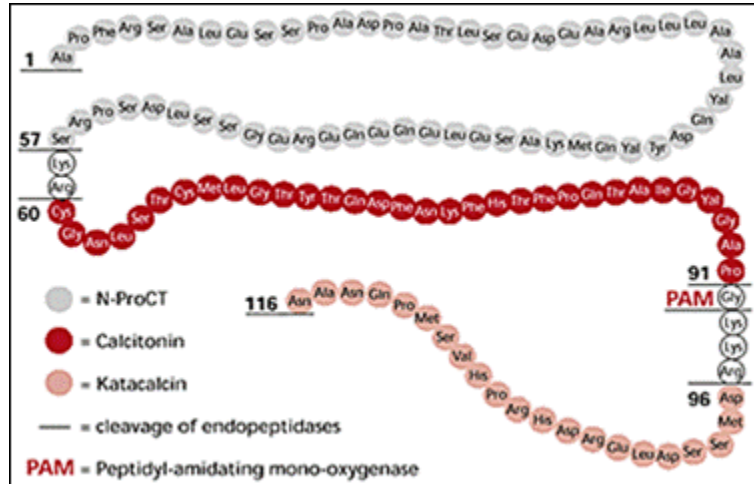
من الأسباب الشائعة المؤدية إلى الوفاة على الرغم من التطور الطبي Sepsis تعد العدوى الحادة والمتلازمة الإنتانية المشهود على مستوى الوسائل العلاجية أو التقنية أو من ناحية الممارسة الطبية، فقد قدرت حالات المتلازمة الإنتانية الشديدة في الولايات المتحدة بـ 750000 حالة سنوياً ينتج عنها أكثر من 500 وفاة كل يوم (1)، من جهة أخرى فإن

عداوى السبيل التنفسي الحادة التي تعد من أكثر الأسباب تواتراً لزيارة المراكز الصحية كثيراً ما تعالج بالمضادات الحيوية على الرغم من أن السبب في معظمها فيروسي، كما أن وصف المضادات الحيوية التجريبي من قبل الأطباء شائع في كل الحالات التي تلتبس فيها حالة المريض نظراً لأن نتيجة الزرع تتطلب وقتاً طويلاً ولأن تأخير العلاج قد يؤدي إلى نتائج وخيمة، وإن هذا الاستعمال العشوائي للمضادات الحيوية إنما يحمل معه العديد من الآثار الجانبية لها وظهور الذراري المقاومة فضلاً عن هدر كميات كبيرة من الدواء والمال (2). تتوافق هذه الحالات جميعها بعلامات سريرية وأخرى مخبرية كالتبديل في درجة حرارة الجسم وارتفاع الكريات البيض وتسرع النبض وتسرع التنفس، إلا أن هذه العلامات والأعراض الدالة على حالة التهابية جهازية قد تظهر سواء كان سبب الإصابة عدوى (جرثومية أو فيروسية) أو غير عدوى، وهي ليست حساسة أو نوعية للعدوى الجهازية، فقد تحدث استجابة التهابية مماثلة عند أو حروق دون وجود اختلاطات عدوانية، major trauma مرضى يعانون من التهاب بنكرياس مثلاً أو أذيات واسعة وكثيراً ما يكون التمييز بين هاتين الحالتين (عدوانية وغير عدوانية أو جرثومية وفيروسية) صعباً للغاية على الرغم من أهميته البالغة، حيث أن التشخيص المبكر والمعالجة الفورية - التي تختلف جذرياً باختلاف الحالة - مهمان جداً في تقرير نتيجة المرض. قد لا تظهر دلائل العدوى الجرثومية (الزرع مثلاً) في الوقت نفسه مع العلامات السريرية، بل إن النتائج الإيجابية منها قد تعود إلى تلوث حاصل، أما النتائج السلبية فإنها لا تنفي وجود العدوى الجرثومية الجهازية (3). لا يوجد دليل سريري أو مخبري حتى يومنا هذا يستطيع بمفرده تحديد سبب الاستجابة الالتهابية الجهازية الحادة الظاهرة، هذا وقد أجريت العديد من المحاولات لربط SIRS أو غير العدوى Sepsis عند المرضى فيما إذا كانت العدوى مستويات السيتوكينات وغيرها من المتغيرات بالمتلازمة الإنتانية وإنذار المرض ومن بين هذه المتغيرات الواعدة تعد طليعة هرمون الكالسيتونين الأكثر تميزاً (4).

وصفت طليعة الكالسيتونين للمرة الأولى عام 1984 على أنها بروتين مؤلف من 116 حمضاً أمينياً ذا وزن جزيئي p قدره 14.6 كيلو دالتون (الشكل 1). تقع مورثة طليعة الكالسيتونين التي حدد تسلسلها الدقيق عام 1989 على الذراع Calc-1 للصبغي 11 ويرمز لها بـ 5.4 (5).

في الغدة C تخضع طليعة هرمون الكالسيتونين هذه في ظروف الاستقلاب الطبيعية لمعالجة شطر معينة في الخلايا الدرقية لينتج عن ذلك الكالسيتونين الفعال هرمونياً في حين تشاهد هذه الطليعة في الدم كاملة دون انشطار في بعض الحالات المرضية (الشكل 1) (5).

تكون مستويات طليعة الكالسيتونين في الدم متدنية جداً في الظروف الطبيعية، تبلغ المستويات السوية لهذه الطليعة < 0.05 نغ/مL (6).



الشكل 1: تتالي الأحماض الأمينية في طليعة الكالسيتونين.

تزداد مستويات طليعة الكالسيتونين المصلية في العداوى الحادة المعمة سواء منها الجرثومية أو الطفيلية (ملاريا بشكل خاص) أو الفطرية المترافقة مع أعراض جهازية، في حين أنها لا ترتفع أو تظهر ارتفاعاً طفيفاً في العداوى الفيروسية

أو التفاعلات الالتهابية ذات المنشأ غير العدواني (مرض مناعي ذاتي، ورم)(5).
من المثير للانتباه أن الكميات الكبيرة المصنعة من طليعة الكالسيتونين خلال العدوى لا تترافق مع أي ازدياد في مستويات كالسيتونين البلازما أو فعاليته، كما أن المرضى الذين سبق وأن أجريت لهم عملية استئصال كامل للغدة الدرقية بكاملها لا يزالون يصنعون كميات عالية من طليعة الكالسيتونين عند إصابتهم بعدوى حادة (7)، وهذا ما يرجح بقوة أن طليعة الكالسيتونين تصنع خلال العدوى الجهازية الحادة في نسج خارج درقية، إلا أن المنشأ الدقيق لها غير معروف حتى الآن، هذا وتعد الوحيدات الدموية والكبد أثناء الطور الحاد من المرشحين ليكونا مصدر هذا البروتين (8).

إن الدور الحيوي المرضي لطليعة الكالسيتونين عند المصابين بعدوى جهازية غير واضح حتى الآن، إلا أن العديد من Linscheid المؤشرات تقترح أن يكون لطليعة الكالسيتونين دوراً وظيفي في الاستجابة الالتهابية وهذا ما جعل كلاً من وزملانه (10) يعتقدون أن طليعة الكالسيتونين ليست هرموناً ولا سيتوكيناً وإنما هي Christ-Crain وزملانه (9) و مبتكرين بذلك صنفاً جديداً من الوسائط الكيميائية الحيوية. hormokine هرموكين ومتلازمة Sepsis هدفت دراستنا إلى تقييم قدرة طليعة الكالسيتونين على التمييز بين كل من المتلازمة الإنتانية Severe والمتلازمة الإنتانية الوحيمية (الشديدة) Sepsis، المتلازمة الإنتانية SIRS الاستجابة الالتهابية الجهازية، المتلازمة الإنتانية الجرثومية والمتلازمة الإنتانية الفيروسية. Sepsis

Materials and Methods المواد والطرق

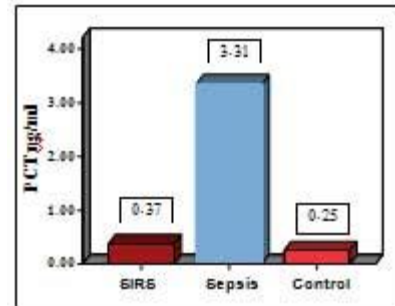
تضمنت الدراسة 75 حالة مرضية من البالغين الذين تطورت لديهم حديثاً اثنتان على الأقل من العلامات الالتهابية الجهازية التي حددها المؤتمر الذي عقدته الكلية الأمريكية لأطباء الصدرية وجمعية طب العناية المشددة (عام 1992 (11) وهي: ACCP/SCCM)
- الحرارة > 38°م أو < 36°م.
- Tachycardia - معدل ضربات القلب > 90 ضربة/دقيقة. تسرع قلب
- Tachypnoea . تسرع تنفس torr أو KPa 32 < PaCO2 4.3 - معدل التنفس > 20 نفس/دقيقة أو
- تعداد البيض > 12000 كرية/ملم³ أو < 4000 كرية/ملم³ أو > 10% خلايا غير ناضجة (خلايا باند).
وكان المرضى قد أقاموا لمدة معينة خلال الفترة الممتدة ما بين شهر تموز 2006 وشهر كانون الثاني 2007 في الشعبة الإنتانية أو قسم الإسعاف في مستشفى المواساة بجامعة دمشق أو قسم الإسعاف في مستشفى المجتهد، كما تضمنت الدراسة 25 حالة سوية ممن كانوا يتبرعون بدمهم في مركز التبرع بالدم. لقد تم تقسيم الحالات المرضية وفق مريضاً) ممن كانوا يعانون من التهابات (38 SIRS مجموعات أربع : مجموعة متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية COPD ، أورام وبيضاضات، ربو و DVT جهازية غير عدوانية مثل أمراض مناعة ذاتية، فقر دم، خثار وريدي عميق فرداً) ممن ظهر لديهم خلال مدة إقامتهم دليل سريري أو مخبري على وجود (22 Sepsis مجموعة المتلازمة الإنتانية عدوى جرثومية ومن هذه الحالات: التهاب شعاف، التهاب أمعاء، التهاب حويضة وكلية، التهاب نسيج خلوي، ذات رئة. أفراد)، ممن ظهر لديهم خلال مدة إقامتهم دليل سريري أو (10 Severe Sepsis مجموعة المتلازمة الإنتانية الوحيمية مخبري على وجود عدوى جرثومية وكانوا يعانون من فشل عضوي أو نقص تروية أو نقص ضغط ومن الحالات : التهاب سحايا، التهاب حويضة وكلية، التهاب صفاق، التهاب نسيج خلوي، إنتان دم، التهاب قصبات ورئة. مجموعة المتلازمة الإنتانية المتوقع أن سببها فيروسي (المتلازمة الفيروسية) (5 أفراد) في حال تم نفي كافة الأسباب الأخرى وتحسن المرضى بدون معالجة نوعية. - تم جمع عينات دم وريدية (5 مل)، في أنبوب جاف لا يحوي مضاد تخثر للحصول على المصل، ونبذت مباشرة (4000 دورة في الدقيقة مدة 5 دقائق)، ثم وزع المصل على ثلاثة أنابيب ، حفظت العينات عند Micropipete ابيندورف بحيث يحتوي كل أنبوب 250 مكل على الأقل باستخدام ممص ميكروي الدرجة - 80 م إلى وقت إجراء المقايسات. - تمت مقايسة طليعة الكالسيتونين بطريقة نصف كمية تعتمد مبدأ الألمانية. - تمت الدراسة الإحصائية Diagnostica Brahms لشركة PCT-Q الكروماتوغرافيا المناعية باستخدام عتيدة لمقارنة المتوسطات الحسابية لدى مجموعات الدراسة، وُعِدَّ الفارق معتدلاً به عند مستوى T-Student باستخدام اختبار

Results النتائج

>0.05) بين متوسط قيم طليعة الكالسيونين لدى مجموعات الدراسة التالية P وجدنا في دراستنا فارقاً يعتد به إحصائياً (نغ/مل)، مجموعة SIRS (0.37) مثنى مثنى: مجموعة المراقبة (0.25 نغ/مل)، مجموعة الاستجابة الالتهابية الجهازية نغ/مل) (الشكل 2). (3.31) Sepsis المتلازمة الإنتانية
 Sepsis (3.31) لوحظ كذلك فارق يعتد به إحصائياً بين متوسط قيم طليعة الكالسيونين لدى مجموعة المتلازمة الإنتانية نغ/مل) (Severe Sepsis 40.20) ومتوسط قيم هذه الطليعة لدى مجموعة المتلازمة الإنتانية الوخيمة (الشديدة) (الشكل 3).
 لدى مجموعة المتلازمة الإنتانية الجرثومية (3.31 نغ/مل) PCT وأخيراً كان الفارق معتدلاً به إحصائياً بين متوسط قيم لدى مجموعة المتلازمة الإنتانية الفيروسية (0.24 نغ/مل) (الشكل 4). PCT ومتوسط قيم

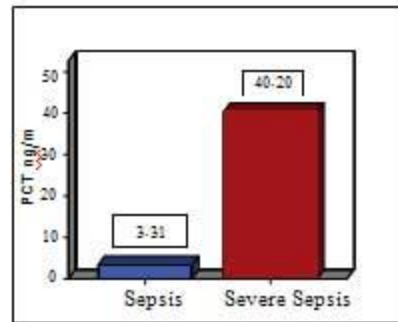
Discussion المناقشة

خلصت دراستنا إلى تأكيد القيمة التشخيصية لطليعة الكالسيونين - التي ما تزال موضع جدل عالمي - في تحري العدوى الجرثومية عند المرضى الذين يعانون من أعراض التهابية جهازية إذ ارتفعت مستوياتها بشكل واضح عند ، كما أكدت SIRS بالمقارنة مع مرضى الالتهابات الجهازية اللاعدوانية Sepsis مرضى الالتهابات الجهازية العدوانية الدراسة
 القيمة التشخيصية لطليعة الكالسيونين في التعبير عن شدة المتلازمة الإنتانية، حيث ارتفعت مستويات هذه الطليعة عند بشكل واضح بالمقارنة مع مرضى المتلازمة الإنتانية Severe Sepsis مرضى المتلازمة الإنتانية الوخيمة (الشديدة) مما يدل على وجود توافق جيد بين قيم هذه الطليعة وتطور المرض والذي من شأنه أن يجعل من قيم طليعة Sepsis الكالسيونين مشعراً إنذارياً هاماً ودليلاً على مدى استجابة المريض للعلاج، وطرحنا الدراسة أيضاً طليعة الكالسيونين ، حيث وجدنا فارقاً Sepsis للتشخيص التفريقي بين العامل الجرثومي والعامل الفيروسي المسبب للمتلازمة الإنتانية واضحاً يعتد به إحصائياً في مستويات هذه الطليعة عند المجموعتين.
 وزملانه (12) عام 2001 الذين وجدوا أن طليعة الكالسيونين واصم جيد Yukioka توافقت نتائج دراستنا هذه مع نتائج ، ودراسة CRP بشكل أفضل من SOFA وأن قيمه قد توافقت مع درجات تقييم الفشل الوظيفي للـsepsis للمتلازمة الإنتانية وزملانه (13) عام 2003 الذين وجدوا أن تحديد مستويات طليعة الكالسيونين طريقة أكثر موثوقية لتمييز Bin بالمقارنة مع المتغيرات الالتهابية الأخرى، SIRS من متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية sepsis المتلازمة الإنتانية وزملانه (14) عام 2004 الذين وجدوا أن حساسية طليعة الكالسيونين في تشخيص المتلازمة duquel ودراسة وزملانه (15) عام 2007 الذين وجدوا أن طليعة Hausfater الإنتانية 89% ونوعيتها 93%، وأخيراً دراسة الكالسيونين تخدم كواصم تشخيصي وإنذاري للمتلازمة الإنتانية عند المرضى المحمومين في جناح الإسعاف.

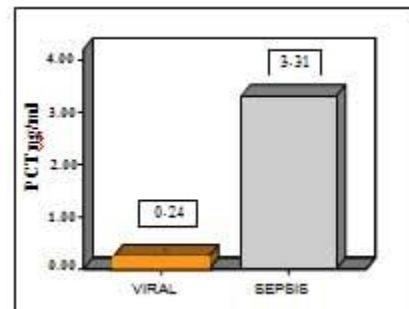


الشكل 2: متوسط طليعة الكالسيونين لدى مجموعات المراقبة والمتلازمة الإنتانية ومتلازمة الاستجابة الالتهابية

الجهازية.



لدى مجموعتي المتلازمة الإنتانية والمتلازمة الإنتانية الوخيمة. الشكل 3: متوسط



لدى مجموعتي المتلازمة الإنتانية الجرثومية والفيروسية. الشكل 4: متوسط

الاستنتاج Conclusion

Sepsis إن تقييم مستويات طليعة الكالسينونين عند المصابين بالتهابات جهازية مفيد في التمييز بين السبب العدواني (وهو يساعد Sepsis) المؤدي إلى مثل هذه الأعراض وفي تمييز شدة المتلازمة الإنتانية SIRS والسبب غير العدواني (بذلك في التشخيص وقد يمنع الاستعمال غير المضبوط للمضادات الحيوية، كما قد ينقص من دخول المستشفيات.

المراجع References

- 1-Angus DC; Linde-Zwirble WT; Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med; 29: 1303-1310, 2001.
- 2-Briel M; Christ-Grain M; Young J; Schueta P; Huber P; Periat P; Bucher H. and Muller B. Procalcitonin-guided antibiotic use versus a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. BMC Family Practice, 6: 34, 2005.
- 3-Ramphal R. The Sepsis Syndrome, in "Infectious Diseases in 30 Days", ed. Southwick F, Pub. McGraw-Hill Professional, 79: 120, 2003.

4-Harbarth S. et al.
Diagnostic value of procalcitonin, Interleulin-6, and I nterleukin-8 in critically ill patients
admitted with suspected sepsis.
Am J Crit Care Med; 164: 396-402, 2001.

5-Meisner M.
Procalcitonin (PCT): A new, innovative infection parameter, biochemical and clinical
aspects.
Pub. Thieme 2000; 3rd.

6-Barassi A; Palloti F. and Melzid'Eril G.
Biological variation of procalcitonin in healthy individuals.
Clin Chem; 50: 1878, 2004.

7-Whang KT; Steinwald PM; White JC; Nysten ES; Snider RH; Simon GL. et al.
Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation.
J Clin Endocrinol Metab, 83: 3296-3301, 1998.

8-Nijsten MWN; Oliga P; The H; de vries EGE; Koops HS; Groothuis GMM. et al.
Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro.
Crit Care Med; 28: 458-461, 2000.

9-Linscheid P; Seboek D; Nysten E.S; Langer I; Schlatter M; Keller U; Becker K.L. and Muller
B.
In vitro and in vivo calcitonin-I gene expression in paranchymal cells: a novel product of
human adipose tissue.
Endocrinol, 144: 5578-5584, 2003.

10-Christ-Crain M. and Muller B.
Procalcitonin in bacterial infection-hype, hope, more or less?
Swiss Med Wkly, 135: 451-460. 2005.

11-Levy M; Fink M; Marchall J; Abraham E; Angus D; Cook D. et al.
2001,SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference.
Crit Care Med, 31: 1250-1256, 2003.

12-Yukioka H; Yoshida G; Kurita S. and Kato N.
Plasme procalcitonin in sepsis and orgab failure.
Ann Acad Med Singapore, 30: 528-31, 2001.

13-Bin D; Jiaqi P; Dechang C. and Yi L.
Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic
inflammatory response of infectious and non-infectious
origin.
Chin Med J; 116(4): 538-542, 2003.

14-Juquel B; Abderrahim N; Brana A. and Simon N.
Rapid serum procalcitonin testing for the diagnosis of infection in the emergency
department.
Acad Emerg Med; 11(4): 554, 2004.

15-Hausfater P; Juillien G; Madonna-PY B; Haroche J; Bernard M. and Riou B.
Serum procalcitonin as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting
to the emergency department.
Critical Care, 11: R60, 2007.