

اندازه گیری سطح سرمی پروکلسی تونین در بیماران مشکوک به آنفلوآنزای خوکی (H1N1)

رضا ایمانی راستابی^۱، کبری مختاریان^{۲*}، پوران قائدی^۳

^۱ دانشیار، گروه عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد
^۲ کارشناس ارشد انگل شناسی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد
^۳ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: اندازه گیری سطح سرمی پروکلسی تونین (PCT)، می تواند در کاهش مصرف آنتی بیوتیک ها و جلوگیری از عوارض جانبی آنتی بیوتیکی در مبتلایان به ویروس آنفلوآنزای H1N1 نوپدید، به عنوان یک ویروس آنفلوآنزای جدید نوع A کمک کند. این تحقیق با این هدف که آیا سطح سرمی پروکلسی تونین در بیماران مبتلا به آنفلوآنزای خوکی (H1N1) بالا است یا خیر، در بیماران بستری در بیمارستان هاجر (س) شهرکرد سال ۱۳۹۰ انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی، از ۱۴۰ بیمار مشکوک به آنفلوآنزای خوکی که علائمی مانند سرفه، کاهش فشار خون، درد قفسه سینه و درد عضلات داشتند نمونه حلق و خون گرفته شد. نمونه های حلق بیماران با استفاده از روش PCR مبتلا به بیماری آنفلوآنزای خوکی در مورد آنها (از طرف انستیتو پاستور تهران) تایید شد و سطح سرمی پروکلسی تونین نیز با استفاده از روش کروماتوگرافی سنجیده شد و به صورت کمی (نانوگرم در میلی لیتر) ثبت گردید. اگر این شاخص بیش از ۲ نانوگرم در میلی لیتر به دست می آمد، بیماری شدت بالاتری داشت. در نظر گرفته شد که میزان کمتر از ۵/۵ نانوگرم در میلی لیتر عفونت باکتریال به همراه نخواهد داشت.

یافته ها: از ۱۴۰ بیمار مشکوک، ۶۱ نفر (۴۳/۶٪) بیماران مبتلا به آنفلوآنزای خوکی بودند که (۵۴/۱٪) مونث و (۴۵/۹٪) مذکر بودند. ۷۹ نفر دیگر به آنفلوآنزای خوکی مبتلا نبودند. سطح سرمی پروکلسی تونین در ۷۲/۱٪ کمتر از ۵/۵، ۱۸٪ بین ۵-۲ و ۹/۸٪ بین ۱۰-۲ نانوگرم در میلی لیتر به دست آمد و نشان داد شدت بیماری در تقریباً ۱۰ درصد بیماران شدید و همراه با عفونت باکتریال بوده است.

نتیجه گیری: اندازه گیری سطح سرمی PCT می تواند در تفریق بین عفونت های باکتریایی و ویروسی با ارزش باشد و مخصوصاً در افراد با سن کمتر از ده سال یافته با ارزش تری است.

واژگان کلیدی: پروکلسی تونین، آنفلوآنزای خوکی، عفونت های باکتریایی و ویروسی.

مقدمه

سابقه ابتلا انسان به آنفلوآنزای خوکی در سال های ۱۹۱۸ و ۱۹۷۶ وجود دارد. این ویروس در سال ۲۰۰۹ با زیر گروه H1N1 نوع A آنفلوآنزا شناخته شد و در اواخر آوریل ۲۰۰۹ موارد شیوع آنفلوآنزا در انسان، ناشی از ویروس آنفلوآنزای خوکی در مکزیک تشخیص داده شد و به سرعت گسترش یافت. مواردی از ابتلا به بیماری در نقاط مختلف ایالات متحده آمریکا شامل کالیفرنیا، تگزاس،

آنفلوآنزا یک بیماری دستگاه تنفسی خوک است که با نام های Pig, Hog, Swine Flu شناخته می شود. گزارش های فراوانی از

آدرس نویسنده مسئول: شهرکرد، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی، کبری مختاریان
(k.mokhtarian@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۳/۱۶

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۵/۱۲

نیویورک و اوهایو و چند کشور دیگر نیز مشاهده شد و پس از آن با سرعت زیادی به یک بیماری پاندمیک تبدیل شد (۱-۳). ظهور علائم بالینی اختصاصی بیماری آنفولانزای خوکی در انسان شبیه سایر عفونت‌های حاد مجاری فوقانی تنفسی می‌باشد و درصد بالایی از آنتی‌بیوتیک‌ها برای درمان آن تجویز می‌شود و همین موضوع یکی از اصلی‌ترین دلایل بروز سویه‌های مقاوم به درمان می‌باشد، در حالی که با استناد به شواهد سرولوژیک، حدود ۴/۵ درصد موارد بیماری منشأ ویروسی داشته و نیاز به درمان آنتی‌بیوتیکی ندارند (۲،۴،۵). در تحقیقی که بر روی کودکان تبار نوتروپنیک مبتلا به بدخیمی انجام شده بود دریافتند که تست اندازه‌گیری سرمی پروکلسی‌تونین (PCT) می‌تواند در تشخیص عفونت‌های باکتریایی قابل توجه و اتکا باشد (۶). همچنین در مطالعه‌ای که سطح سرمی PCT در بیماران مبتلا به عفونت‌های تنفسی اندازه‌گیری شد بیان کردند که می‌توان از این مارکر برای تفریق عفونت‌های باکتریایی از ویروسی استفاده کرد (۷). بنابراین نخستین قدم تشخیص عفونت‌های باکتریایی از ویروسی که متأسفانه علائم بالینی مشابهی دارند اندازه‌گیری پروکلسی‌تونین است که می‌تواند کمک شایانی به تشخیص و درمان به موقع و مناسب بیماران کند (۲،۴،۵). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۰ انجام شد، از اندازه‌گیری PCT سرم برای تجویز یا عدم تجویز آنتی‌بیوتیک و یا موارد تشخیص عفونت‌های باکتریایی و ویروسی استفاده شده است (۸). در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۱ بر روی بیماران مبتلا به آنفولانزای نوع A بستری در بخش مراقبت‌های ویژه انجام شد دریافتند که ۳۷٪ افراد دارای PCT کمتر از ۱ نانوگرم در میلی‌لیتر می‌باشند و ۶۳٪ سطح سرمی ۱-۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر PCT داشتند (۳).

تشخیص دقیق و نهایی H1N1 با استفاده از تست‌های کشت سلولی و RT-PCR می‌باشد (۸) که در این مطالعه تشخیص و تایید نهایی با PCR انجام شد. هدف از این مطالعه اندازه‌گیری سطح سرمی PCT در بیماران مشکوک به آنفولانزای خوکی (H1N1) بستری در بیمارستان هاجر (س) شهرکرد در سال ۱۳۹۰ به منظور تشخیص عفونت‌های باکتریایی از ویروسی بود.

مواد و روشها

این تحقیق به روش توصیفی انجام گرفت. کلیه بیماران مشکوک به آنفولانزای خوکی که علائمی مانند درد عضله، کاهش فشار خون، درد قفسه سینه و کاهش عمق تنفس و... داشتند (۱) در طی ۶ ماه (از مهر ماه ۱۳۸۸ تا اسفند ماه ۱۳۹۰) به مجموع ۱۴۰ بیمار مشکوک به آنفولانزای خوکی نتایج PCR نشان داد که ۶۱ نفر (۴۳/۶٪) مبتلا به آنفولانزای خوکی بودند که از این تعداد ۳۳ نفر (۵۴/۱٪) مونث و ۲۸ نفر (۴۵/۹٪) مذکر بودند و ۷۹ نفر مبتلا به آنفولانزای خوکی نبودند. باتوجه به شیوع ۴۳/۶ درصد داخل نمونه‌ها فاصله اطمینان ۹۵٪ در افراد مشکوک به آنفولانزای خوکی (۲/۸±۴۳/۶) حداقل ۳۵/۴ تا ۵۱/۸ درصد برآورد شد.

یافته‌ها

از مجموع ۱۴۰ بیمار مشکوک به آنفولانزای خوکی نتایج PCR نشان داد که ۶۱ نفر (۴۳/۶٪) مبتلا به آنفولانزای خوکی بودند که از این تعداد ۳۳ نفر (۵۴/۱٪) مونث و ۲۸ نفر (۴۵/۹٪) مذکر بودند و ۷۹ نفر مبتلا به آنفولانزای خوکی نبودند. باتوجه به شیوع ۴۳/۶ درصد داخل نمونه‌ها فاصله اطمینان ۹۵٪ در افراد مشکوک به آنفولانزای خوکی (۲/۸±۴۳/۶) حداقل ۳۵/۴ تا ۵۱/۸ درصد برآورد شد.

اساس محدوده تعریف شده در کیت مصرفی جهت انجام آزمایش ارائه شده است. نتایج فوق نشان داد به طور تقریبی تنها در ۱۰٪ بیماران نیاز به درمان آنتی بیوتیکی داشتند.

بیشترین گروه سنی مبتلا به آنفولانزای خوکی ۱۰-۱ سال با فراوانی ۳۴ نفر (۵۵/۷٪) و ۲۰-۱۱ سال با فراوانی ۸ نفر (۱۳/۱٪) و کمترین میزان ابتلا در سنین ۹۰-۸۱ سال (۱/۶٪) به دست آمد (جدول ۱).

بحث

این تحقیق نشان داد از ۱۴۰ بیمار مشکوک ۴۳/۶ درصد مبتلا به آنفولانزای خوکی بودند. در بررسی متون مطالعات انجام شده روی بیماران مبتلا به آنفولانزای خوکی شیوع گزارش نشده است. در مطالعه‌ای در مکزیک بر روی ۴۱۷۴ بیمار، بر آنفولانزای خوکی آنها تاکید شد و ۱/۹ درصد مرگ گزارش شد، ولی میزان شیوع بیماری ذکر نشد (۹). Rello در اسپانیا، ۷۳۵ بیمار تأیید شده آنفولانزای خوکی را در سال ۲۰۰۹ از ۱۵ ژوئن تا سوم آگوست گزارش نمود که بیشترین میزان در ماه جولای (۴۱ درصد) بود. این مطالعه نیز میزان شیوع را گزارش نکرد (۱۰). از نظر اهمیت بیماری در جامعه میزان شیوع آنها باید گزارش می‌شد. در مطالعه حاضر بیشترین سن ابتلا به آنفولانزای خوکی ۱۰-۱ سال به دست آمد، در حالی که در مطالعه سطح سرمی ای در تبریز و Rello در بررسی یافته‌های دموگرافیک بیشترین موارد بیماری در گروه سنی ۳۶ سال گزارش شد (۱۱، ۱۰). در مطالعه‌ای دیگر که به اپیدمیولوژی آنفولانزای خوکی پرداخته شد، بیشترین شیوع در محدوده سنی ۲۴-۱۵ سال به دست آمد (۱۲). عدم همخوانی این دو تحقیق با مطالعه حاضر به دلیل افزایش بستری شدن اطفال و نوزادان بیمار در بیمارستان هاجر شهرکرد می‌باشد که به دلیل نگرانی والدین و تمایل آنها به بستری شدن فرزندشان در این گروه سنی است. به نظر می‌رسد یکی از دلایل ابتلای کمتر افراد مسن به این بیماری، مواجهه قبلی این افراد در طی سالیان عمر با ویروس‌های مشابه باشد (۱۳).

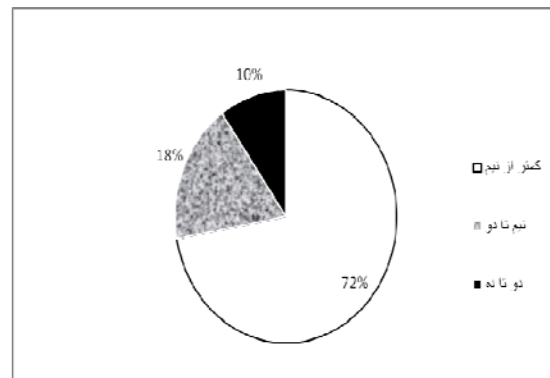
در مطالعه حاضر بیشترین ابتلا به بیماری آنفولانزای خوکی در جنس مونث بود (۵۴/۱٪) که با مطالعه دکتر صالح و همکاران و تحقیقی که در مکزیک انجام شد همخوانی دارد (۱۳، ۱۱). در مطالعه دکتر نوری فرد و همکاران درصد ابتلا به بیماری در جنس مونث به طور کلی تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (۱۲). پروکلسی تونین یک بیومارکر مهم در تشخیص عفونت‌های خونی و تنفسی باکتریایی می‌باشد و می‌تواند در تفریق این عفونت‌ها از عفونت‌های ویروسی بسیار کمک کننده باشد (۷). همچنین به دلیل ارزش تشخیصی بالاتر نسبت به سایر مارکرها (فاکتور نکروز دهنده تومور، اینتر لوکین ۶،

جدول ۱- فراوانی سن افراد مبتلا و غیر مبتلا به آنفولانزای خوکی

سن (سال)	عدم ابتلا به آنفولانزای خوکی	ابتلا به آنفولانزای خوکی	تعداد درصد فراوانی جمعیتی
۱-۱۰	۳۱	۳۹/۲	۵۵/۷
۱۱-۲۰	۸	۴۹/۲	۶۸/۹
۲۱-۳۰	۷	۵۸/۲	۷۵/۴
۳۱-۴۰	۱۲	۷۳/۴	۸۰/۳
۴۱-۵۰	۷	۸۲/۴	۸۳/۶
۵۱-۶۰	۳	۸۶/۲	۹۱/۸
۶۱-۷۰	۶	۹۳/۸	۹۵/۱
۷۱-۸۰	۵	۱۰۰	۹۸/۴
۸۱-۹۰	۰	۰	۱۰۰
جمع کل	۷۹	۱۰۰	۱۰۰

بر اساس جدول ۱، ۷۵ درصد مبتلایان زیر ۲۰ سال بودند و در افراد غیر مبتلا ۶۲ درصد فراوانی جمعیتی آنها به دست آمد که نشان دهنده عدم ابتلاء آنها است. سطح سرمی میزان پروکلسی تونین در ۷۲/۱٪ کمتر از ۰/۵، ۱۸٪ بین ۰/۵-۲ و ۹/۸٪ بین ۱۰-۲ نانوگرم در میلی لیتر به دست آمد (نمودار ۲).

نمودار ۱- میزان PCT در مبتلایان به آنفولانزای خوکی



PCT کمتر از ۰/۵ نشان دهنده عدم وجود بیماری باکتریایی می‌باشد و در تشخیص آنفولانزای ویروسی بسیار کمک کننده است. سطح سرمی PCT در محدوده ۰/۵ تا ۲ موارد مشکوک به عفونت باکتریایی را نشان می‌دهد و میزان PCT بالای ۲ نشان دهنده عفونت باکتریایی می‌باشد. تفسیر نتایج تست بر

استفاده کرد (۱۷). در تحقیقی نشان داده شد که ۲۵٪ بیماران مبتلا به آنفولانزای خوکی سطح بالای PCT را داشتند و انجام مراقبت‌های بهداشتی ویژه را برای این بیماران توصیه کردند (۱۸). سال ۲۰۰۵، Müller در مطالعه خود نشان داد که اندازه‌گیری PCT تست مناسبی برای پیشگیری از پنومونی در بیمارانی است که به ونتیلاتور وصل هستند (۱۹). در تحقیقی که بر روی بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه انجام شد نشان داد که سطح سرمی PCT در این بیماران به دنبال پاسخ به درمان کاهش معنی‌داری پیدا می‌کند و به منظور تشخیص بیماری‌های عفونی باکتریایی و تعقیب وضعیت بیمار می‌توان از آن استفاده نمود (۲۰). در حالی که در تحقیقی دیگر بیان شد که نمی‌توان از سطوح سرمی دو مارکر PCT و CRP به منظور تفریق بین عفونت‌های حاد ویروسی ناشی از H1N1 و سایر عفونت‌ها استفاده نمود (۲۱). با توجه به اینکه ویروس آنفولانزا موجب ضعف سیستم ایمنی و زمینه‌ساز بیماری‌زایی باکتری‌ها می‌شود می‌توان از مارک‌هایی مانند PCT که نسبت به CRP ارزش بالاتری دارد، به منظور تشخیص بیماری‌های باکتریایی که هم‌زمان با عفونت‌های ویروسی بروز پیدا می‌کنند استفاده نمود و به دلیل درصد بالای ابتلا به بیماری در گروه سنی ۱۰-۱ سال، توجه به این گروه سنی از نظر پیشگیری و کنترل بیماری دارای اهمیت بالایی می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این طرح با شماره ۵۸۸ و با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد انجام شده است که بدین وسیله از همکاری آنان تقدیر و تشکر می‌گردد.

پروتئین‌های فاز حاد و ...، نیمه عمر بالا، اختصاصیت در افتراق عفونت‌های باکتریایی از ویروسی و فاکتور هدایتگر در درمان آنتی‌بیوتیکی جهت بررسی در عفونت‌های خونی بسیار مورد توجه است (۱۴). در تحقیق احمدی نژاد و همکاران نشان داده شد که PCT در افتراق علل عفونی و غیر عفونی با حساسیت ۸۹٪ کمک کننده است و سطوح سرمی کمتر از ۰/۵ نانوگرم در میلی لیتر به عنوان موارد منفی ابتلا به بیماری‌های عفونت و میزان بیشتر از ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر به عنوان موارد ابتلا به عفونت‌های ویروسی در نظر گرفته شد (۱۵). در این مطالعه، سطح سرمی PCT در بیماران مشکوک به آنفولانزای خوکی اندازه‌گیری شد تا بتوان موارد آلوده به باکتری را از ویروسی تشخیص داد.

در مطالعه ما، سطح سرمی PCT در بیماران مبتلا به آنفولانزای خوکی در ۹/۸٪ موارد بالاتر از ۲ نانوگرم در میلی لیتر بود، در حالی که ۷۲٪ آنها سطح PCT کمتر از ۰/۵ نانوگرم در میلی لیتر را نشان دادند و می‌توان نتیجه گرفت که ۷۲٪ آنفولانزای خوکی بدون عفونت‌های باکتریایی بود و تقریباً در ۱۰٪ بیماران علاوه بر آنفولانزای خوکی ابتلا به عفونت‌های باکتریایی نیز وجود داشته است و تنها در این بیماران نیاز به درمان آنتی‌بیوتیکی می‌باشد. در تحقیقی که بر روی بیماران مبتلا به آنفولانزای خوکی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه انجام شد مشخص گردید که بیماران دارای سطح سرمی PCT بیشتر از ۰/۸ نانوگرم در میلی‌لیتر دارای عفونت‌های باکتریایی هستند و PCT کمتر از این مقدار بیانگر وجود عفونت‌های هم‌زمان باکتریایی و ویروسی باشد (۱۶). در مطالعه‌ای دیگر که بر روی بیماران مبتلا به آنفولانزای خوکی انجام شد دریافتند که اندازه‌گیری PCT می‌تواند در تفریق بین عفونت‌های باکتریایی و ویروسی موثر باشد. همچنین از این مارکر می‌توان برای پی بردن به پیش آگهی بیماری

REFERENCES

1. California Department of Public Health. 2009 H1N1 Influenza Guidance on Case Definitions to be used for Infection Control in California Health Care Settings February 4, 2010. January 11, 2010. Available from: <http://www.cdph.ca.gov/HealthInfo/discond/Documents/H1N1-IC-CaseDefinitions>.
2. Rau B, Frigerio I, W. Büchler M, Wegscheider K, Bassi C, A. Puolakkainen P, et al. Evaluation of Procalcitonin for predicting septic multiorgan Failure and overall prognosis in secondary peritonitis. Arch Surg 2007; 142: 134-42.
3. Hammond NE, Corley A, Fraser JF. The utility of procalcitonin in diagnosis of H1N1 influenza in intensive care patients. Anaesth Intensive Care 2011; 39:238-41.
4. Balci C, Sungurtekin H, Gurses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. Crit Care 2003; 7:85-90.
5. Katarina SH, Celine F, Didire P, Bara R, Georges E, Grau L, et al. Diagnostic value of Procalcitonin Interleukin-6, and Interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 396-402.

6. Halimiasl A, Pourrostami K, Faraji A, Yaasoubi S, Mousavi F, Valaie N, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in febrile neutropenic children. *Pejouhandeh Quarterly Res J* 2009; 14: 211-14. [In Persian]
7. Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of Procalcitonin in Managing Adult Patients with Respiratory Tract Infections. *Chest* 2012; 141: 1063-73.
8. Koenig KL. Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels Might Help Detect Bacterial Infection in Patients with H1N1 Influenza. *J Watch Emergency Med* 2010; 14: 17-24.
9. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_managementH1N1_21_May_2009.
10. Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socias L, Cebrian J, Marques A, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care* 2009; 13: 148.
11. Saleh P, Noshad H, Naghili B. Demographic and Paraclinical Findings of Patients with Novel H1N1 Infection Hospitalized in Infectious Disease Ward, Sina Hospital, Tabriz, Iran. *J Zanjan* 2011; 75:84-93. [In Persian]
12. Noorifard. M, Khoshdel. AR, Hosseini Shokouh SJ. A review in novel pandemic H1N1. *A JAUMS* 2009; 7: 228-41. [In Persian]
13. Himmerich K. H1N1 in perspective: The clinical impact of a novel influenza A virus. *JAAPA* 2009; 22: 20-24.
14. Imani Rastabi R, Shahabi GH, Fazel A. Diagnostic value of ESR, CRP, and PLT in comparison to PCT and C3 in septic ICU cases. *Life Sci J* 2013; 10: 215-20.
15. Ahmadinejad Z, Soudbakhsh AR, Tayebi A. Serum procalcitonin level in infectious and non- infectious systemic inflammatory response syndrome: a three- year study. *Tehran Uni Med J* 2010; 67: 724-30. [In Persian]
16. Cuquemelle E, Soulis F, Villers D, Roche-Campo F, Ara Somohano C, Fartoukh M, et al. Can procalcitonin help identify associated bacterial infection in patients with severe influenza pneumonia? A multicentre study. *Intensive Care Med* 2011; 37:796-800.
17. Ingram PR, Inglis T, Moxon D, Speers D. Procalcitonin and C-reactive protein in severe 2009 H1N1 influenza infection. *Intensive Care Med* 2010; 36:528-32.
18. Soanne Chyara da Silva Soares , Lila Teixeira de Araújo Janahú. Ventilatory support in the treatment of Influenza A H1N1 in an intensive care unit. *Rev Pan-Amaz Saude v.2 n.1 Ananindeua mar. 2011*
19. Müller B. Procalcitonin and Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 2-3.
20. Mobaien AR, Shams S. Plasma procalcitonin level as a predictor of treatment response in ICU patients with bacterial sepsis. *Tehran Uni Med J* 2010; 68: 110-15. [In Persian]
21. Benevides Santos Paiva M, FA Botoni, Teixeira Jr AL, Miranda AS, Oliveira CRA, Abrahão JO, et al. The behavior and diagnostic utility of procalcitonin and five other inflammatory molecules in critically ill patients with respiratory distress and suspected 2009 influenza a H1N1 infection. *Clinics* 2012; 67:327-34.