

بررسی قدرت تست پروکلسی تونین در تشخیص عفونتهای باکتریال کودکان تب دار نوتروپنیک مبتلا به بدخیمی

دکتر علی اصغر ملیمی اصل^{۱*}، دکتر گیومرث پوررستمی^۲، دکتر علی فرجی^۳، دکتر سعید یعثوبی^۳، دکتر فریده موسوی^۱،
مهندس ناصر ولایی^۴، دکتر پروین یآوری^۵، دکتر مردآویز آل بویه^۶

۱. استادیار، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲. استادیار، سازمان انتقال خون

۳. متخصص اطفال

۴. هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۵. دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۶. دانشیار گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به شیوع بالای تب و نوتروپنی در کودکان مبتلا به بدخیمی و اهمیت تشخیص سریع عفونت باکتریال و با توجه به وجود گزارشاتی مبنی بر ارزش تست پروکلسی تونین در تشخیص عفونت باکتریال، این تحقیق به منظور تعیین ارزش میزان پروکلسی تونین سرم در مقایسه با کشت در تشخیص عفونتهای باکتریال در کودکان مبتلا به بدخیمی دچار تب انجام گرفت.

مواد و روش ها: از کلیه افراد مورد مطالعه، کشت خون و ترشحات انجام و همزمان میزان سطح سرمی پروکلسی تونین اندازه گیری شد. کودکانی که کشت مثبت داشتند و یا میزان سرمی پروکلسی تونین آنها بیشتر از ۰/۵ نانوگرم در میلی لیتر بود، به عنوان عفونت باکتریال تلقی شدند.

یافته ها: تحقیق روی ۲۹ پسر و ۲۲ دختر با میانگین سنی $6/0 \pm 3/5$ سال انجام شد. شایعترین بدخیمی در این گروه از بیماران، ALL با میزان ۴۷٪ بود. میزان حساسیت و اختصاصی بودن تست پروکلسی تونین به ترتیب ۹۰٪ و ۸۰/۴٪ بود. ارزش پیش بینی مثبت (PPV) ۵۰٪ و ارزش پیش بینی منفی (NPV) ۹۷/۴٪ بود.

نتیجه گیری: به نظر می رسد NPV این تست در تشخیص عفونتهای باکتریال قابل توجه و قابل اتکا است. با توجه به قیمت ارزان این تست، بکارگیری آن همراه با سایر روشهای تشخیصی توصیه می شود.

واژگان کلیدی: بدخیمی، نوتروپنی، عفونت باکتریال، پروکلسی تونین.

مقدمه

بیمار بدون عفونت باکتریال درمان آنتی بیوتیکی دریافت کند عواقبی مانند افزایش هزینه درمان، مدت بستری، ریسک آلرژی و عوارض دارویی بدنال دارد. اما اگر کودک مبتلا به عفونت باکتریال درمان آنتی بیوتیکی دریافت نکند تبعات آن حتی تا مرگ ۸۰٪ کودکان خواهد بود (۱-۷).

یکی از روشهای نسبتاً ساده که برای تشخیص عفونت باکتریال در این کودکان مطرح شده استفاده از اندازه گیری نیمه کمی پروکلسی تونین است که اولین بار در سال ۱۹۹۳ توسط ژندرل ارزش پروگنوستیک آن در شدت و سیر پاسخهای التهابی به عفونتهای باکتریال و قارچی نشان داده شد (۹،۸)، اما ارزش پیش بینی مثبت و منفی این روش در مورد بیماران مبتلا به

بیماریهای عفونی از علل مهم مرگ و میر کودکان مبتلا به سرطان به شمار می روند (۱). در حدود ۱۰ تا ۴۰ درصد بیماران مبتلا به سرطان که تب و نوتروپنی دارند، دچار عفونت باکتریال هستند (۱-۴). در حال حاضر برای تشخیص عفونت باکتریال از آزمایشات کشت خون و کشت سایر بافتها و آزمایشات مکمل بنا به نیاز استفاده می شود (۱). در صورتی که

*نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر علی اصغر حلیمی اصل؛ تهران، بیمارستان شهدای تجریش، بخش اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی؛
پست الکترونیک: aliasgharhalimiasl@yahoo.com

در خاتمه تحقیق، پرسشنامه‌ها طبقه‌بندی، استخراج و میزان حساسیت (sensitivity) و اختصاصیت (specificity) ارزش پیش‌بینی مثبت (Positive Predictive Value=PPV) و ارزش پیش‌بینی منفی (Negative Predictive Value=NPV) تست پروکلسی تونین نسبت به کشت مشخص و گزارش شد.

یافته‌ها

تحقیق روی ۵۱ بیمار مبتلا به بدخیمی دچار تب و ۵۶ حمله انجام گرفت. یک نفر از بیماران در طی مطالعه سه حمله تب و نوتروپنی، ۳ بیمار نیز هر یک ۲ حمله تب و نوتروپنی داشتند. ۲۹ نفر (۵۶/۹٪) پسر و ۲۲ نفر (۴۳/۱٪) دختر بودند. میانگین سنی آنها $6/0 \pm 3/5$ سال و نمای سنی آنها ۵ تا ۱۰ سال به میزان ۴۹٪ بود. شایعترین بدخیمی‌ها لوسمی لنفوسیتی حاد (ALL) در ۲۴ نفر (۴۷/۱٪)، استئوسارکوم در ۷ نفر (۱۳/۷٪) و لنفوم غیرهوجکین در ۵ نفر (۹/۸٪) بود. نتیجه کشت مثبت باکتریال تنها در ۱۰ مورد (۱۷/۹٪) گزارش شد. در روش پروکلسی تونین، ۱۸ نفر (۳۲/۱٪) نتیجه مثبت (بالتر از ۰/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر) و ۳۸ نفر (۶۷/۹٪) نتیجه منفی داشتند.

توزیع کودکان مورد بررسی برحسب تشخیص‌های استاندارد و پروکلسی تونین در جدول شماره ۱ ارائه شده است و نشان می‌دهد میزان حساسیت تست ۹۰٪ و اختصاصیت آن ۸۰/۴٪ است. اگر در روش پروکلسی تونین گزارش مثبت عفونت باکتریال داده شود به احتمال ۵۰٪ کودک مبتلا به عفونت باکتریال است ($PPV=50\%$). حال اگر این روش اعلام کند که کودک مبتلا به بدخیمی و تب به عفونت باکتریال مبتلا نیست به احتمال ۹۷/۴٪ واقعا مبتلا به عفونت باکتریال نخواهد بود ($NPV=97/4\%$) (جدول ۱). لازم به ذکر است در ۵ نفر از کودکانی که کشت خون مثبت داشتند، میزان پروکلسی تونین در ۸۰٪ موارد بالاتر از ۲ نانوگرم در میلی‌لیتر بود.

جدول ۱- توزیع کودکان مبتلا به بدخیمی دچار تب برحسب

تشخیص عفونت باکتریال و پروکلسی تونین

تشخیص عفونت باکتریال	تشخیص عفونت باکتریال		میزان پروکلسی تونین
	بر حسب کشت	منفی	جمع
$>0/5 \text{ ng/ml}$ *	۹	۹	۱۸ (۳۲/۱٪)
$<0/5 \text{ ng/ml}$	۱	۳۷	۳۸ (۶۷/۹٪)
جمع	۱۰	۴۶	۵۶ (۱۰۰٪)

* نشانگر عفونت

بدخیمی که با تب و نوتروپنی تظاهر می‌کنند، در کشور گزارش نشده یا در دسترس نبوده است (۴). باتوجه به سرعت تشخیص و کم هزینه بودن آن، طولانی بودن روش استاندارد (کشت)، اهمیت سرعت تشخیص، شروع درمان و عوارض شناخته شده تاخیر تشخیص و درمان عفونت باکتریال، این تحقیق با هدف تعیین قدرت تست پروکلسی تونین نسبت به کشت در تشخیص عفونت باکتریال در کودکان مبتلا به بدخیمی که با تب و نوتروپنی به بیمارستانهای شهدای تجریش، الزهرا و سیدالشهدای اصفهان در سال ۱۳۸۴ مراجعه کرده بودند، انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

تحقیق با طراحی تشخیصی (diagnostic) انجام گرفت. بیماری بدخیمی در کودکان قبلا به روشهای استاندارد تشخیص داده و تحت درمان استاندارد قرار گرفته بودند. تب با بررسی کلینیکی مشخص شد و اگر درجه حرارت مرکزی بالای ۳۸/۳ درجه سانتیگراد بود، به عنوان کودک مبتلا به تب تلقی می‌شد. نوتروپنی در آزمایش کامل خون (CBC) مشخص شد (تعداد مطلق نوتروفیل کمتر از ۱۵۰۰).

جامعه مورد بررسی کلیه کودکان مبتلا به بدخیمی دچار تب و نوتروپنی بود که به‌طور مستمر مراجعه و مورد بررسی قرار گرفته بودند.

پس از توجیه طرح و کسب موافقت کتبی والدین، بیماران وارد مطالعه شدند و آزمایشات کشت و تست پروکلسی تونین بطور رایگان انجام شد.

پروکلسی تونین با استفاده از کیت BRAHMS PCT-Q (ساخت آلمان) انجام گرفت. با ریختن ۶ قطره سرم جداشده خون بروی کیت و مشاهده تغییر رنگ کیت به رنگ قرمز در عرض ۳۰ الی ۴۵ دقیقه، بعنوان ابتلا به عفونت باکتریال در نظر گرفته شد. مقدار کمتر از ۰/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر بعنوان عدم ابتلا به عفونت باکتریال در نظر گرفته شد.

نتیجه آزمایشات تست فوق همراه با خصوصیات سن، جنس و نوع بدخیمی در فرم اطلاعاتی ثبت گردید.

در کلیه بیماران به منظور تشخیص عفونت باکتریال به روش استاندارد (کشت)، نمونه خون به مقدار ۵ میلی‌لیتر اخذ و تشخیص عفونت به روش استاندارد صورت گرفت.

اگر کودکی در طی زمان بررسی چند بار حمله تب و نوتروپنی داشت هر مراجعه به عنوان یک نمونه تلقی شد و جواب کشت برای عفونت باکتریال همراه با کد فرد در فرم ثبت گردید. همکاران آزمایشگاهی از تشخیص بیماری اطلاعی نداشتند.

بحث

تحقیق نشان داد ارزش پیش‌بینی مثبت پروکلسی‌تونین در تشخیص عفونت باکتریال کودکان مبتلا به تب و نوتروپنی ۵۰٪ و ارزش پیش‌بینی منفی آن ۹۷/۴٪ است. در تحقیقی که Giamarellos-Bourboulis و همکاران در سال ۲۰۰۱ در یونان بر روی ۱۱۵ بیمار مبتلا به تب و نوتروپنی انجام دادند (۱۰) میزان متوسط پروکلسی‌تونین در گروه باکتری می ۸/۲۳ نانوگرم در میلی‌لیتر و در گروه عفونت باکتریال لوکالیزه ۰/۸۶ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. در بیماران مبتلا به سپسیس شدید این اندکس ۲/۶۲ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. با بدتر شدن بیماری میزان پروکلسی‌تونین افزایش می‌یافت. از نقاط قوت این تحقیق بالا رفتن میزان پروکلسی‌تونین در بیماران مبتلا به باکتری می و سپسیس شدید بود که چشم‌انداز جدیدی از کاربرد پروکلسی‌تونین را بعنوان یک وسیله تشخیص شدت بیماری و نیاز به تغییر رژیم آنتی‌بیوتیکی ترسیم می‌کند.

در مطالعه von Lilienfeld-Toal در سال ۲۰۰۴ که بر روی ۳۱ بیمار تب‌دار نوتروپنیک در طی ۵۳ حمله انجام شد (۱۱)، میزان پروکلسی‌تونین در گروه باکتری می ۰/۸ نانوگرم در میلی‌لیتر و NPV آن به میزان ۸۴٪ بود. عیب این مطالعه کم بودن تعداد نمونه‌ها بود. در این مطالعه ویژگی پروکلسی‌تونین بالاتر از CRP و حساسیت و ویژگی پروکلسی‌تونین به ترتیب ۷۲٪ و ۷۷٪ گزارش شده است.

یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد تست سریع و نیمه‌کمی پروکلسی‌تونین با حساسیت ۹۰٪ و ویژگی ۸۰/۴٪ در موارد اورژانس روش تشخیصی مناسبی برای ارزیابی ابتدایی ابتلا به عفونت باکتریال در بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی در زمینه بدخیمی است. این یافته‌ها با نتایج مطالعه von Lilienfeld-Toal تا حدودی مطابقت دارد (۱۱).

در مطالعه حاضر، کل تعداد موارد کشت مثبت خون ۵ مورد (۸/۹٪) بود که در این بین دو مورد باکتری‌های گرم منفی گزارش شد. میزان پروکلسی‌تونین در آنها بالاتر از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر گزارش شد. در دو مورد دیگر با کشت خون مثبت با استافیلوکوک اورئوس و اپیدرمیدیس میزان پروکلسی‌تونین در حد ۵-۲ نانوگرم در میلی‌لیتر و تنها در یک

مورد با کشت خون مثبت میزان پروکلسی‌تونین کمتر از ۰/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. ۵ مورد عفونت باکتریال موضعی با کشت E.Coli وجود داشت که ۳ مورد آن مربوط به عفونت ادراری، یک مورد آبسه پری آنال و یک مورد اسهال بود. میزان پروکلسی‌تونین در ۲ مورد ۱۰-۲ نانوگرم در میلی‌لیتر و در ۳ مورد ۰/۵-۲ نانوگرم در میلی‌لیتر بود.

نسبت تعداد کشت خون مثبت (۸/۹) در مطالعه حاضر تفاوت زیادی با مطالعات دیگران (۳۳٪) در مطالعه ون لین فلد دارد که علت آن را می‌توان در مصرف آنتی‌بیوتیک قبل از نمونه‌گیری و یا اشکالات نمونه‌گیری دانست.

نکات ضعف این تحقیق تعداد نمونه کم از نظر کشت مثبت (۱۸٪) بود. این امر می‌تواند مسئله مثبت بودن را مخدوش نماید. شاید به همین دلیل میزان پیش‌بینی مثبت تست (PPV) فقط ۵۰٪ بدست آمد حال آنکه تعداد نمونه منفی ۴۶ مورد و ارزش پیش‌بینی منفی (NPV) ۹۷٪ بود که جنبه مهم و با ارزش این تحقیق است.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد میزان پروکلسی‌تونین با ارزش پیش‌بینی مثبت (PPV) ۵۰٪ و ارزش پیش‌بینی منفی (NPV) ۹۷٪ در تشخیص عفونتهای باکتریال قابل اتکا باشد. با توجه به قیمت ارزان این تست، بکارگیری آن همراه با سایر روشهای تشخیصی توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

این کار تحقیقاتی نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی است. بدین وسیله از همکاری ارزشمند آن معاونت محترم و از تمامی پرسنل ارجمند بخش هماتولوژی-آنکولوژی بیمارستانهای شهدا تجریش، الزهرا و سید الشهداء اصفهان تشکر و قدردانی می‌نمایم.

REFERENCES

1. Kallo R, Surcet HM, Blolgu A, Syrjalla H. C-reactive protein, procalcitonin and interleukin in the primary diagnosis of infections in cancer patients. *Eur J Cancer* 2000;36(7):889-94.
2. Love LJ, Schimpff SC, Schiffer CA, Wiernik PH. Improved prognosis for granulocytopenic patients with gram-negative bacteremia. *Am J Med* 1980;68(5):643-8.

3. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, Browne M, Commers J, Cotton D, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986;315(9):552-8.
4. Geven H. Diagnosis value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med* 2002;20(3):202-6.
5. Casado Flores J, Blanco Quirós A. Procalcitonin. A new marker for bacterial infection. *An Esp Pediatr* 2001;54(1):69-73.
6. Dominique G, Josette R. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon alpha for differentiation of bacterial vs. viral infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:875-81.
7. 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(2):206-17.
8. Gendrel D, Assicot M, Carsin H. High serum procalcitonin concentration with sepsis and infection. *Lancet* 1993;(27):515-8.
9. Gendrel D, Assicot M, Rsymond J. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996;128:570-73.
10. Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, Anargyrou K, Katsilambros N, Giamarellou H. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;32(12):1718-25.
11. von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(7):539-44.