

## بررسی ارتباط سطح پروتئین C واکنش فاز حاد و مرگ و میر در بخش مراقبت‌های ویژه

دکتر سمانه حاتمی: بیمارستان رسول اکرم(ص)، بخش داخلی ایران، تهران (\*نویسنده مسئول) shmr89@yahoo.com

دکتر سید علی جواد موسوی: دانشیار و فوق تخصص ریه دانشگاه علوم پزشکی ایران

تاریخ پذیرش: ۹۳/۵/۱۱

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۰/۴

### چکیده

**زمینه و هدف:** هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط سطح پروتئین C و مرگ و میر در بخش مراقبت‌های ویژه می باشد. **روش کار:** این مطالعه، یک مطالعه گذشته نگر می باشد که بر روی پرونده ۱۵۰ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه انجام شده است. در این مطالعه سن، جنس، بیماری زمینه‌ای، ارگان دچار اختلال و سطح CRP مورد ارزیابی و با میزان مورتالیته بیماران مقایسه شد. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS vs 18 و تست فیشر جهت تعیین ارتباط متغیرها صورت گرفت. و  $p < 0.05$  معنی دار بود. **یافته‌ها:** میانگین سنی بیماران،  $36/6 \pm 15/4$  سال بود.  $47,3\%$  (۷۱ نفر) بیماران را مردان و  $52,7\%$  (۷۹ نفر) بیماران را زنان تشکیل می دادند. شایعترین اختلال عامل بستری در بیماران، بیماری‌های عفونی بود.  $47,3\%$  (۷۱ نفر) میزان مرگ و میر بیماران مورد مطالعه  $64,7\%$  (۹۷ نفر) بود. در این مطالعه، نشان داده شد که سطح سرمی CRP با میزان مورتالیته بیماران ارتباط معنی داری دارد ( $p < 0.001$ ). **نتیجه گیری:** در این مطالعه نشان داده شد که سطح سرمی CRP با میزان مورتالیته ارتباط مستقیم و مستقل دارد. لذا سنجش سطح سرمی آن در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در تعیین پیش آگهی آنها کمک کننده است، هرچند برای تأیید مطلب فوق نیاز به مطالعات گسترده تری در این زمینه است.

کلیدواژه‌ها: پروتئین C، مورتالیته

### مقدمه

تروما یا بیماریست. CRP به طور مشخص در طول ساعت‌ها بعد از شروع عفونت و (یا) التهاب افزایش می یابد. این پروتئین به عنوان بخشی از پاسخ فاز حاد محسوب می‌شود که منحصراً به علت تحریک کبد توسط سیتوکین‌های مختلف شامل اینترلوکین ۱ بتا (IL-1)، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNF)، و اینترلوکین ۶ (IL6) تولید می‌شود. این سیتوکین‌های التهابی توسط سلول‌های مختلفی تولید می‌شود ولی مهم‌ترین آن‌ها ماکروفاژها و مونوسیت‌های موجود در محل التهاب می‌باشد؛ ظهور، افزایش یا کاهش مقدار هر یک از پروتئین‌های مرحله حاد در طول یک بیماری، متفاوت و مستقل از یکدیگر می‌باشد. به عنوان مثال، CRP ۶ تا ۸ ساعت پس از یک ضایعه در سرم ظاهر می‌شود و پس از ۴۸ تا ۷۲ ساعت به حداکثر خود می‌رسد. از طرفی مقدار CRP در طول ضایعه بافتی، همچنان بالا باقی می‌ماند و

به پروتئین‌هایی که در اثر عواملی همچون التهاب، نکروز، عفونت‌های باکتریایی و ویروسی و بدخیمی‌ها، مقدارشان در پلاسما و سرم خون انسان و حیوانات خونگرم تغییر می‌یابد، پروتئین‌های فاز حاد (APP: Acute Phase Proteins) گویند. نقش اکثر این پروتئین‌ها، کاهش ضایعات التهابی در بافت‌ها می‌باشد، به این ترتیب که آن‌ها، سبب دفع عامل التهاب، خارج کردن و از بین بردن قطعات بافتی صدمه دیده و در نهایت ترمیم بافتی می‌شوند. این پروتئین‌ها جزء سیستم ایمنی ذاتی بوده و قبل از ایمنی اختصاصی شروع به فعالیت می‌کنند. پروتئین C (C reactive protein [CRP]) یک پروتئین واکنش دهنده فاز حاد است که در طی پروسه‌های التهابی ساخته می‌شود. فعال شدن سیستمی پروسه التهابی پاسخ مناسب بدن به

بیماری های زمینه ای، نوع اختلال عامل بستری در بخش مراقبت های ویژه؛ طول مدت بستری در بخش مراقبت های ویژه؛ میزان سطح هوشیاری؛ نوع ارگان دچار اختلال عملکرد؛ میزان پروتئین C واکنش فازحاد و Outcome بیمار(فوت شده-ترخیص شده).

زنان باردار و افرادی که در ۲۴ ساعت اول فوت می کنند از این مطالعه خارج می شوند. میزان CRP در بدو ورود بستری در ICU به صورت کمی (برحسب میلی گرم بر دسی لیتر) اندازه گیری میشود: بدین صورت که در آزمایشگاه از کیت آزمایشگاهی که حاوی آنتی بادی ضد CRP است برای تشخیص CRP در سرم استفاده میشود. متغیرها در یک چک لیست ثبت شده و چک لیست تهیه شده با استفاده از اطلاعات موجود در پرونده بیماران تکمیل خواهد شد. روش نمونه گیری به صورت سرشماری بوده و تمام افرادی که از سالهای ۱۳۹۱ تا ۱۳۹۲ در بخش مراقبت های ویژه بستری شده اند، وارد مطالعه خواهند شد. حجم تخمینی نمونه با استفاده از اطلاعات موجود در بایگانی بیمارستان ۱۵۰ نمونه بوده است. معیارهای ورودی مطالعه افراد بستری در بخش مراقبت های ویژه میباشند. پرونده های ناقص و پرونده هایی که بیش از ۲۰ درصد اطلاعات مورد نیاز این مطالعه در آن ها ثبت نشده است از مطالعه خارج می شوند. در انتها پس از جمع آوری داده ها، آنالیز با استفاده از نرم افزار SPSS صورت خواهد گرفت.

اطلاعات در نرم افزار SPSS وارد میشود و برای تحلیل آماری از روش آماری T Test، مقایسه میانگین ها و روش کای دو (Chi square) استفاده می شود.

### یافته ها

در این مطالعه ۱۵۰ بیمار بستری در بخش مراقبت های ویژه مورد ارزیابی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران  $63.6 \pm 15.4$  سال و دامنه سنی آنها بین ۲۳ تا ۹۱ سال بود. ۴۷،۳٪ (۷۱ نفر) بیماران مورد مطالعه را مردان و ۵۲،۷٪ (۷۹ نفر) بیماران را زنان تشکیل

بلافاصله پس از ترمیم بافت، به سرعت کاهش یافته و دیگر در سرم قابل اندازه گیری نمی باشد. از بین پروتئین های فاز حاد، اندازه گیری CRP به علت افزایش سریع آن در آغاز ضایعه بافتی و کاهش سریع آن به محض بهبودی، بهترین راه تشخیص ضایعات بافتی است. علاوه بر این به نظر می رسد بین شدت ضایعه و مقدار پروتئین های فاز حاد در جریان خون، رابطه وجود دارد. CRP عموماً برای شناسایی و مونیتورینگ پیشرفت فرآیند های التهابی ناشی از عفونت استفاده می شود (۴ و ۱).

از طرف دیگر سطح CRP میتواند به عنوان مارکری برای بیماری های سخت غیر عفونی استفاده شود؛ به عنوان مثال در تحقیق آقای Michel و همکاران نشان داده شد افزایش سطح CRP در بیماران با سرطان مری با پیشرفت تومور همراهی می شود (۵)، همچنین در تحقیقات دیگری نقش پروگنوستیک در سرطان های دستگاه گوارش (۶) یا تخمدان نشان داده شد (۱،۷).

همچنین Wullstein و همکارانش از CRP برای مانیتور کردن پس زدن پیوند استفاده کردند (۸). Werner و همکارانش نیز نشان دادند شدت پانکراتیت با افزایش سطح CRP همراهی می شود (۹). در بیماران ICU سطح CRP غالباً با میزان بستری مجدد و Outcome ضعیف ارتباط دارد (۱۰).

با توجه به اینکه بیماران که در ICU بستری هستند از بیماری های سخت عفونی و غیر عفونی رنج میبرند، میزان مرگ و میر در آن ها بالاست، هدف از این پژوهش بررسی ارتباط سطح CRP با مرگ و میر بیماران بستری در ICU می باشد.

### روش کار

پژوهش حاضر، یک مطالعه مقطعی بوده که در آن جمعیت مورد مطالعه عبارتند از افراد بستری شده در بخش مراقبت های ویژه (داخلی-جراحی) بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) و متغیرهای مورد مطالعه در این پژوهش عبارتند از: مشخصات دموگرافیک بیماران از جمله سن و جنس، نوع

جدول ۱- فراوانی بیماری های زمینه ای در بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه

بیماری های زمینه ای	تعداد	درصد
CVA	۴۱	۲۷,۳
HTN	۲۷	۱۸
کانسر	۲۰	۱۳,۳
IHD	۱۶	۱۰,۷
کورپولمونل	۱۰	۷,۵
CRF	۷	۴,۷
ESRD	۲	۱,۳
COPD	۵	۳,۳
لوپوس	۵	۳,۳
دیابت	۹	۶
ایپی لپسی	۴	۲,۷
جمع	۱۵۰	۱۰۰

جدول ۲- فراوانی انواع اختلال عامل بستری در بیماران مورد مطالعه

اختلال عامل بستری	تعداد	درصد
عفونت	۷۴	۴۷,۳
واسکولار	۵۴	۳۶
متابولیک	۱۲	۸
انعقادی	۷	۴,۷
بدخیمی	۶	۴
جمع	۱۵۰	۱۰۰

مطالعه، ۹۷ بیماران ۶۴,۷٪، بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه فوت نمودند. فراوانی موارد CRP بالاتر از حد نرمال: در این مطالعه ۸۳,۳٪ (۱۲۴ نفر) بیماران دارای CRP بالاتر از حد نرمال ۶ میلی گرم بر دسی لیتر بودند. و ۱۶,۷٪ (۲۵ نفر) بیماران سطح سرمی CRP نرمال داشتند.

ارتباط سطح سرمی CRP با میزان مورتالیتی بیماران بستری در مراقبت های ویژه: در این مطالعه نشان داده شد که در بین بیماران فوت شده ۹۲,۸٪ آن ها دارای سطح CRP بالاتر از حد نرمال بودند. در حالی که در بیماران ترخیص شده ۶۶٪ بیماران دارای سطح CRP بالاتر از حد نرمال بودند. از نظر آماری این تفاوت معنی دار بود. ( $p < 0,001$ ).

بررسی عوامل مخدوش کننده بر میزان مورتالیتی بیماران: در این مطالعه با استفاده از آنالیز رگرسیون لجستیک به بررسی عوامل جنس، ارگان دچار اختلال، اختلال عامل بستری،

می دادند.

در مورد نوع بیماری زمینه ای بیماران مورد مطالعه، همان طور که در جدول شماره (۱) آمده است شایع ترین بیماری زمینه ای، شامل CVA "۲۷,۳٪" (۴۱ نفر)، افزایش فشار خون HTN "۱۸٪" (۲۷ نفر) و سرطان "۱۳,۳٪" (۲۰ نفر) بودند.

از لحاظ فراوانی ارگان دچار اختلال عملکرد، در بیماران مورد مطالعه، شایعترین ارگان های درگیر، شامل مولتی ارگان ۵۶,۷٪ (۸۵ نفر) و ریه ۲۳,۳٪ (۳۵ نفر) بود.

در مورد نوع اختلال عامل بستری در بیماران مورد مطالعه، همان طور که در جدول شماره (۲) آمده است، شایع ترین علل شامل: عفونت ۴۷,۳٪ (۷۴ نفر) و واسکولار ۳۶٪ (۵۴ نفر) بود.

در مورد GCS بیماران مورد مطالعه: میانگین و میانه آن در بیماران مورد مطالعه به ترتیب  $9/7 \pm 3/7$  و ۱۰ بود.

در مورد میزان مرگ و میر در بیماران مورد

جدول ۳- ارتباط سطح سرمی CRP با میزان مورتالیتی در بیماران مورد مطالعه

مقدار احتمال	جمع	سطح سرمی CRP		گروه
		کمتر از ۶ میلی گرم بر دسی لیتر	بالتر از ۶	
<۰,۰۰۱	۹۷	۷	۹۰	بیماران فوت شده
	%۱۰۰	۷,۳	%۹۲,۷	
	۵۳	۱۸	۳۵	بیماران ترخیص یافته
	۱۰۰	%۳۴	%۶۶	

جدول ۴- بررسی عوامل مخدوش کننده در میزان مورتالیتی بیماران مورد مطالعه

فاکتورها	p	exp(B)
سن	۰,۴۲۵	۰,۵۳ (۱,۴ تا ۰,۲۱)
جنس	۰,۶۳۲	۰,۸۲ (۲,۱ تا ۰,۳۶)
ارگان دچار اختلال	۰,۵۸۷	۲,۱ (۳,۹ تا ۱,۴)
اختلال عامل بستری	۰,۰۲۷	۳,۲ (۵,۱ تا ۱,۸)
CRP	<۰,۰۰۱	۱,۳ (۲,۴ تا ۰,۶)

جهت cut of point سدر این مطالعه با توجه به کیت آزمایشگاهی بیمارستان ۶ میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شد.

در این مطالعه، پس از بررسی پرونده های ۱۵۰ بیمار بستری در بخش مراقبت های ویژه معلوم شد که ۹۷ بیمار (%۶۴,۷) فوت نمودند. و ۵۳ بیمار (%۳۵,۳) از بخش مراقبت های ویژه ترخیص یافتند. از بین بیماران فوت شده، ۹۰ بیمار (%۹۲,۷) دارای سطح سرمی CRP بالاتر از حد نرمال بودند که نسبت به بیماران ترخیص یافته (%۶۶) این میزان از نظر آماری معنی دار بود.

مطالعات مشابه نیز موید این مطلب می باشد. از جمله مطالعه ای که آقای Kosaku komiya در سال ۲۰۱۲ انجام داده بود. آن مطالعه، نشان داد که سطح سرمی CRP با مرگ و میر افراد مسن با آسیب حاد ریه ارتباط مستقیم دارد. یا در مطالعه ای که Michel در سال ۲۰۱۱ انجام داده بود نشان داد که سطح CRP یک عامل پیش بینی کننده مرگ و میر در بیماران بستری در بخش ICU می باشد. اما این مطالعه برخلاف مطالعه حاضر بر روی بیماران که تحت جراحی از فوفاژکتومی قرار گرفته بودند، انجام شده بود. همچنین مطالعه ای که Araújo در سال ۲۰۱۲ انجام داده بود نشان داد CRP بیش از ۶ میلی گرم در دسی لیتر بین افراد فوت شده وفوت نشده تفاوت معنی داری دارد که نشان می دهد CRP

سن و سطح CRP بر میزان مورتالیتی بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه پرداخته و مشاهده شد که CRP به عنوان یک عامل مستقل بر میزان مورتالیتی بیماران موثر می باشد. ( $p < 0,001$ )

به طوری که بیماران دارای سطح CRP بالاتر از ۶، میزان مورتالیتی آنها ۱,۳ برابر نسبت به بیمارانی که CRP آنها کمتر از ۶ است بیشتر است.

### بحث و نتیجه گیری

همان طور که ذکر شد هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط سطح پروتئین C و مرگ و میر در بخش مراقبت های ویژه می باشد. در این مطالعه، ۱۵۰ بیمار بستری در بخش مراقبت های ویژه مورد مطالعه قرار گرفتند. همان طور که در یافته ها ذکر شد، ۱۲۵ بیمار (%۸۳,۳) بیماران دارای سطح سرمی بالاتر از ۶ بودند. که در محدوده غیر طبیعی تلقی می شد.

CRP عموماً برای شناسایی و مونیتورینگ پیشرفت فرآیندهای التهابی ناشی از عفونت کاربرد دارد. اما در این مطالعه ارتباط سطح سرمی CRP با میزان مورتالیتی مورد بررسی قرار گرفته شد. از آنجا که این مطالعه به صورت گذشته نگر بود، پرونده های بیماران فاقد سطح سرمی CRP و ناقص از مطالعه خارج می شدند. میزان CRP

2. Brian O. d-Dimer and CRP levels are elevated prior to antiretroviral treatment in patients who develop IRIS ,*Clin Immunol.* 2010 Jul; 136(1): 42–50.
3. Silvestre J, Coelho L, Póvoa P. Should c-reactive protein concentration at icu discharge be used as a prognostic marker? *BMC Anesthesiology* 2010 10:17.
4. Lobo SM1, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients ,2003,Jun;123(6):2043-90.
5. Zingg U, Forberger J, Rajcic B, Langton C, Jamieson GG. Association of C-reactive protein levels and long-term survival after neoadjuvant therapy and esophagectomy for esophageal cancer. *J Gastrointest Surg* 2010;14:462-9.
6. de Mello J, Struthers L, Turner R, Cooper EH, Giles GR. Multivariate analyses as aids to diagnosis and assessment of prognosis in gastrointestinal cancer. *Br J Cancer* 1983;48:341-8.
7. Hefler LA, Concin N, Hofstetter G, Marth C, Mustea A, Sehouli J, et al. Serum C-reactive protein as independent prognostic variable in patients with ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:710-4.
8. Wullstein C, Drognitz O, Woeste G. High levels of C-reactive protein after simultaneous pancreas-kidney transplantation predict pancreas graft-related complications and graft survival. *Transplantation* 2004;77:60-4.
9. Werner J, Hartwig W, Uhl W, Müller C, Büchler MW. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003;3:115-27.
10. Ho KM, Dobb GJ, Lee KY, Towler SC, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of intensivecare unit readmission. *J Crit Care.* 2006 Sep;21(3):259-65.
11. Inês A, João GP, Teixeira S, Nazareth R, Silvestre J, Mendes V, et al. Assessment of risk factors for in-hospital mortality after intensive care unit discharge. *Informa healthcare.* 2012;17( 2):180-5.
12. Azevedo LCP, Ranzani OT, Prada LF, Zampieri FG, Pinaffi JV, Battaini LC, et al. C-reactive protein/albumin ratio at ICU discharge as a predictor of post-ICU death: a new useful tool, *PubMed.* 2011 June 22.

در مورتالیتته داخل بیمارستانی بعد از ترخیص از ICU نقش دارد. همچنین در سال ۲۰۱۱ در مطالعه Azevedo نشان داده شد CRP همراه سایر معیارهای کلاسیک نقش تعیین کننده در ترخیص از ICU دارد.

در مطالعه حاضر همان طور که ذکر شده، بیماران دارای سابقه عفونت های تنفسی، بیماری های عروقی، متابولیک و بدخیمی مورد ارزیابی قرار گرفتند. و از آنجا که صرفاً در گروه خاصی از بیماران انجام نشده بود، به قدرت مطالعه حاضر می افزاید زیرا اگر صرفاً بیماران مبتلا به بیماری های عفونی بستری در بخش مراقبت های ویژه مورد ارزیابی قرار می گرفتند، خود عفونت و درمان آن، با تغییرات سطح سرمی CRP، باعث مخدوش کردن اطلاعات مطالعه می شد. لذا برای از بین بردن اثرات فاکتورهای مخدوش کننده در این مطالعه، از آنالیز رگرسیون در تعیین پیش آگهی عوامل موثر بر مورتالیتی بیماران در بخش مراقبت های ویژه استفاده و باز مشاهده شد که سطح سرمی CRP به عنوان یک عامل مستقل در تعیین پیش آگهی بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه موثر می باشد. لذا اندازه گیری آن در بدو و طی بستری در بخش مراقبت های ویژه باعث شناسایی افراد پرخطر و در معرض مرگ و میر موثر بوده، و باعث می شود در این بیماران اقدامات درمانی بیشتری صورت گیرد.

در این مطالعه، نشان داده شد که سطح سرمی CRP به عنوان یک عامل مستقل در تعیین میزان مورتالیتی بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه موثر می باشد. لذا، مطالعه ای مشابه توصیه می شود که ارتباط بقای بیماران پس از ترخیص از بخش مراقبت های ویژه، با سطح سرمی CRP مورد بررسی قرار گیرد.

## منابع

1. van Genderen ME, Lima A, de Geus H, Klijn E, Wijnhoven B, Gommers D, van Bommel J, et al. Serum c-reactive protein as a predictor of morbidity and mortality in intensive care unit patients after esophagectomy ,*Erasmus Med.* 2011;14:1775-9.



## C-reactive protein levels correlate with mortality in critically ill patients

**Samaneh Hatami**

**Seyed Ali Javad Mousavi**, Associate Professor of Pulmonology Iran University of Medical Sciences

### Abstract

**Background:** The aim of this study was to investigate the relationship between CRP level and mortality in ICU patients.

**Methods:** In this retrospective cross-sectional study 150 critically ill patients in a university hospital were evaluated. Age, gender, organ failure and CRP level were evaluated. Then correlation between mortality and CRP level was measured.

**Results:** The mean age of patients was 64.7 years. 47.3% of patients were men and 52.7% of patients were women. Prevalence of mortality in this study was 64.7%.

In this study it was demonstrated that CRP concentration correlates with mortality ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** In this study it was revealed that CRP level was a prognostic factor for mortality in critically ill patients.

**Keywords:** C Protein, Mortality