جامعـــــــــــة دمشـــــــــــق

كليـــــة الطـــــب البشـــــــري

قســـــم الأمـــــراض الباطنـــــــة

دور البروكالسيتونين في الكشـف البـاكر عن الخمج عند مرضى حمى نقص العدلات

The role of Procalcitonin in the early diagnosis of sepsis in patients with febrile neutropenia

بحث علمي أعد لنيل إجازة الماجستير في الأمراض الخمجية والمعدية

برئاسة

الأستاذة الدكتورة

ميسون قدسي

بإشراف

الأستاذ الدكتور

نزار الضاهر

إعداد

د.حسام العمر

دمشق/ 2016

الإهداء

- إلى منارتي في هذه الحياة الذي أخذ بيدي و أرشدني لكي أكون طبيبا ً يقدم للإنسانية أفضل ما لديه

والدي الحبيب

- إلى التي علمتني دروس الحياة و أحبتني كل الحب ، و زرعت في نفسي حب الآخرين

والدتي الحبيبة

- إلى الذين خصوني بفائق حبهم و رعايتهم ، و مدوا لي يد المساعدة في اجتياز الصعوبات

إخوتي الأعزاء

- إلى زملائي طلاب الدراسات العليا الذين عشت معهم سنوات عمل جميلة ستبقى ذكرى عطرة في حياتي ، و أخص بالذكر الدكتور محمد سلمان ، الذي كان لي خير سند و عون في اقتباس العلم و المعرفة

كلمـــــــــة شكـــــــــر

في بداية هذا البحث الذي أنهي به خمس سنوات قضيتها في اكتساب العلوم و المهارات في مجال الأمراض الإنتانية و المعدية أود أن أقدم خالص عرفاني و امتناني لأساتذة و مشرفي هذا القسم.

و أخص بالذكر الأستاذة الدكتورة ميسون قدسي رئيسة قسم الامراض الباطنية و الأستاذ الدكتور نزار الضاهر رئيس الشعبة الخمجية والمعدية لإشرافه على هذه الرسالة و الأستاذ الدكتور محمد وحيد رجب بيك أستاذ الأمراض الخمجية والمعدية والأستاذ الدكتور غسان عزير أستاذ أمراض الدم لما بذلوه من جهد و ما قدموه من نصائح أغنت هذا البحث.

فهرس المحتويات:

أولا: الدراسة النظرية

١) تعريف الحمى المترافقة بنقص العدلات
٢) العوامل المؤهبة
٣) العوامل الممرضة
٤) الجراثيم
٥) الفطور
٦) الفيروسات

ثانياً: التشخيص

١) تقييم الخطورة
٢) المعالجة
- الأدوية المضادة للجراثيم
- الأدوية المضادة للفطور
- الأدوية المضادة للفيروسات
- المعالجة بالصادات الحيوية
- معالجات أخرى
  - نقل المحببات
  - إستخدام حاثات النقي (csf)

ثالثاً: متابعة الحالات وتدبيرها

١) إيقاف المعالجة بالصادات الحيوية وإنهاء الاستشفاء
٢) دور الوقاية من الإنتانات في مرضى نقص العدلات
٣) البيئة المحيطة
٤) إعاضة الغلوبيولين المناعي
٥) الإستخدام الوقائي للصادات الحيوية
٦) التمنيع عند مرضى السرطان

رابعا : مقدمة عن البروكالسيتونين

١) الإستخدامات السريرية للبروكالسيتونين
٢) طريقة قياس البروكالسيتونين
٣) المواد المتداخلة في قياس البروكالسيتونين
٤) مصادر الخطأ في قياس البروكالسيتونين
٥) القيم المرجعية للبروكالسيتونين

٦) بعض الدراسات التي أثبتت فائدة البروكالسيتونين في تشخيص الأخماج وخاصة الجرثومية حسب قيم البروكالسيتونين.

٧) أسباب النتائج غير الطبيعية للبروكالسيتونين

٨) ملاحظات هامة

٩) الإنجازات والنتائج

خامساً: الدراسة العملية :

١) عنوان البحث

٢) هدف البحث

٣) أهمية البحث

٤) المواد والطرائق

٥) معايير قبول المرضى

٦) معايير استبعاد المرضى

٧) متابعة الحالات

٨) الفترة الزمنية للدراسة

٩) النتائج والمناقشة

١٠) دور البروكالسيتونين في الكشف الباكر عن الخمج عند مرضى حمى نقص العدلات .

١١) إيجاد قيمة حدية تميز مرضى حمى نقص العدلات بوجود انتان من عدم وجوده مع حساب الحساسية والنوعية لهذه القيمة.

١٢) المقارنة مع الدراسات العالمية المماثلة

١٣) خلاصة النتائج والتوصيات

١٤) الدراسات والمراجع المعتمدة

سادساً: المختصرات العلمية الواردة في الدراسة (حسب تسلسل ورودها):

الاختصار	المعنى (باللغة العربية)
ISDA	الجمعية الأمريكية للأمراض الإنتانية
ANC	تعداد العدلات المطلق
MM	الورم النقوي العديد
ALL	ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد
PCP	المتكيس الرئوي الكاريني
CNS	(جرثوم) العنقوديات سلبية المخثراز
HSV	فيروس الحلأ البسيط
CMV	الفيروس المعرطل للخلايا
EBV	فيروس إبيشتاين بار
HHV6	فيروس الحلأ الانساني -٦
RSV	الفيروس المخلوي التنفسي
ESR	سرعة التثفل
CRP	البروتين Cالارتكاسي
IL	إنترلوكين
PCT	بروكالسيتونين
PCR	التفاعل التسلسلي المبلمر
HRCT	التصوير الطبقي المحوري عالي الدقة
MASCC	الجمعية الدولية للعناية الداعمة للسرطان
COPD	الداء التنفسي الساد المزمن
MRSA	العنقوديات المذهبة المقاومة على الميتيسيللين
VRE	المكورات المعوية المقاومة للفانكومايسين
CDC	مركز السيطرة على الأمراض
CSF	العوامل الحاثة النقي
CLL	ابيضاض الدم المزمن اللمفاوي
IVIg	الغلوبولين المناعي الوريدي
TMP-SMX	ترايميتوبريم–سلفاميتوكسازول

أولا: الدراسة النظرية :

تضمنت الدراسة النظرية مراجعة منهجية Systematic review للنقاط الأساسية في مقارنة مريض الحمى المترافقة بنقص العدلات Neutropenia fever/Febrile neutropenia وشملت على النقاط التالية :

- تعريف الحمى المترافقة بنقص العدلات
- العوامل المؤهبة
- العوامل الممرضة (الجراثيم ، الفطور ، الفيروسات)
- التشخيص
- تقييم الخطورة
- المعالجة
- متابعة الحالة وتدبيرها
- إيقاف المعالجة بالصادات الحيوية وتخريج المريض من المستشفى
- دور الوقاية من الإنتانات في مرضى نقص العدلات
- كما أتبعت بملحق شمل على جداولIDSA-2010 ملخصة للتعامل مع حمى نقص العدلات منذ البداية وحسب تطورها.

١) تعريف الحمى المترافقة بنقص العدلات :

تعرف الحمى المترافقة بنقص العدلات بارتفاع الحرارة الفموية ≤38.3 درجة مئوية لمرة واحدة أو 38درجة مئوية لمرتين بفاصل ساعة على الأقل وذلك عند مريض لديه تعداد العدلات المطلق (ANC) أقل أو يساوي 500/مم3 أو أقل من1000/مم3 مع توقع انخفاض هذا التعداد إلى أقل من 500/مم3 بسرعة خلال ٤٨ساعة (1) .

ومع ذلك فقد لا ترتفع الحرارة كارتكاس للإنتان عند بعض مرضى نقص العدلات ولاسيما المسنين عند إصابتهم بالإنتان ، حيث قد يراجع هؤلاء بحالة عامة سيئة ،أو صدمة أو هبوط حرارة الجسم،وهنا يجب التعامل كما لو أن الحمى موجودة.(2)

ويكتسب هذا الموضوع أهميته من معدلات المراضة والوفيات العالية المرافقة ، سيما وأن 75% من الوفيات في مرضى الحمى المترافقة بنقص العدلات تعزى للإنتان (3)

ملاحظة : يتم حساب تعداد العدلات المطلق وفق المعادلة التالية :

تعداد العدلات المطلق (ANC) = نسبة العدلات x تعداد الكريات البيض

٢) العوامل المؤهبة :

يحدث نقص العدلات في مرضى السرطانات عموماً نتيجة الإرتشاح النقوي أو العلاج الكيماوي أو الشعاعي ، وينتشر أكثر في مرضى الابيضاض وبشكل أقل في مرضى اللمفوما والورم النقوي العديد MM ، كما يكون انتشار نقص العدلات في الأورام الصلبة أقل منه في الأورام الدموية (4،5)

علماً أن نقص العدلات قد يحدث في الحالات غير سرطانية تشمل الأدوية(صادات حيوية ، الأدوية المضادة للاختلاج ، إضافة للأدوية المضادة للسرطان) ، الأمراض المناعية ، الأمراض الاستقلابية إضافة لحالات نقص الكريات البيض المزمن السليم .

وتزداد معدلات حدوث الإنتان عند مرضى نقص العدلات بوجود مؤهبات عديدة تشمل (6):

١- شدة نقص العدلات : وهو من أهم العوامل حيث تكون خطورة الإنتان عالية بتعداد عدلات مطلق أقل من 500 كرية/مم3 ، وتزداد أكثر بتعداد عدلات مطلق أقل من 100 كرية/مم3 ، بينما تكون الخطورة منخفضة بتعداد عدلات مطلق أكثر من 500 كرية/مم3 .
٢- الهبوط السريع في تعداد العدلات .
٣- طول فترة نقص العدلات (>7-10 أيام).
٤- وجود أمراض مشاركة يحتاج تدبيرها إلى استشفاء .
٥- إستخدام القثاطر الوريدية المركزية .
٦- التهاب المخاطيات التالية للعلاج الكيماوي .
٧- المعالجة بالأضداد وحيدة النسيلة .

إضافة لما سبق هناك عوامل خطورة للإنتان تتبع الخباثة وما يرافقها من خلل مناعي ،ويمكن تلخيصها بما يلي (7) :

١. في حالات إستئصال الطحال : تكثر الإنتانات بالجراثيم ذات المحفظة (العقديات الرئوية ، المستدميات النزلة ، النيسيريات السحائية) والبابسية Babesia (8) .
٢. في داء هودجكن : يترافق نقص المناعة الخلوية (بسبب خلل في الخلايا التائية) مع الإنتانات بالعوامل الممرضة داخل الخلايا مثل الليستيريا ، السالمونيلا ، المستخفيات المحدثة ، والمتفطرات السلية
٣. في إبيضاض الدم اللمفاوي الحاد (ALL) وأورام الجملة العصبية المركزية المعالجة بجرعات عالية من الستيروئيدات القشرية تزداد خطورة الإصابة بالمتكيس الرئوي الكاريني (PCP).

٣) العوامل الممرضة :

عموماً، لا يكشف مصدر الإنتان عند مرضى الحمى المترافقة بنقص العدلات إلا في أقل من 30% من الحالات ، وغالباً ما يكون تجرثم الدم هو الدليل الوحيد المكتشف على هذا الإنتان (9) والذي يكشف في أقل من 25% من المرضى (10)، ويعتقد أن من الإنتانات تكون بسبب عضويات من النبيت الجرثومي (Flora) في الجلد والأمعاء (7).

أ. الجراثيم :

تاريخياً: شكلت العصيات سلبية الغرام المسببات الأشيع للإنتان في مرضى نقص العدلات قبل عام 1980م ، حيث أن الإنتانات بالإيشريشيا كولي والكيبسيلا والزوائف الزنجارية كانت تشكل معظم الإنتانات المسجلة لدى هؤلاء المرضى (11)، ولكن هذا التوزع في العوامل الممرضة تغير مع الوقت بشكل مهم حيث أجريت دراسات حول العوامل الممرضة المسببة للإنتان عند مرضى نقص العدلات بينت هذه التغيرات ، وأوضحت أن المكورات إيجابية الغرام التي كانت قد انتشرت في الخمسينات وأوائل الستينات من القرن المنصرم قد عادت ثانيةً لتصبح أكثر انتشاراً منذ أواسط الثمانينات ، وقد شملت هذه الجراثيم العنقوديات سلبية المخثراز (CoNS) مثل العنقوديات البشروية S–Epidermis والعنقوديات المذهبة والمكورات المعوية والعقديات الحالة للدم ألفا (12،13، 14).

من جهة أخرى بينت الدراسات أن الجراثيم إيجابية الغرام كانت العضويات المسيطرة في حالات تجرثم الدم عند مرضى نقص العدلات ، في حين سيطرت الجراثيم سلبية الغرام والعوامل الممرضة المتعددة في مواضع أخرى من الجسم (15،16).

ويعلل تزايد الإنتان بالجراثيم إيجابية الغرام قي مرضى نقص العدلات بالأمور التالية (15) :

١. وجود القثاطر الوريدية ، لفترة ليست قصيرة ، قبل حدوث نقص العدلات .
٢. التغطية التجريبية بالصادات الحيوية والتي تغطي الزوائف الزنجارية .
٣. التغطية الوقائية بالصادات الحيوية والتي تغطي بشكل أساسي الجراثيم سلبية الغرام مثل الكينولونات المفلورة .

ومع ذلك لا يزال من الضروري اللجوء للتغطية بالصادات الحيوية واسعة الطيف والتي تشمل الجراثيم سلبية الغرام لما لها من خطورة عالية وما قد يرافقها من مراضة ووفيات علاوة على أن الجراثيم سلبية الغرام تشكل معظم العوامل الممرضة المكتشفة في المواقع خارج الدم (في الجهاز التنفسي أو الطرق الصفراوية أو السبيل البولي أو الجلد)(15،19) .

أما بالنسبة للجراثيم اللاهوائية فلم تسجل حالات تجرثم الدم به إلا في أقل من 5% من مرضى الحمى المترافقة بنقص العدلات ، وهذه النسبة لم تتغير خلال السنوات الثلاثين الأخيرة ، وبقيت أكثر ما تشاهد خارج المجرى الدم في الحالات التالية (19).

١. التهاب مخاطيات نخري
٢. التهاب جيوب أو خراج حول الأسنان
٣. التهاب نسيج خلوي أو خراج حول الشرج
٤. الإنتان الحوضي أو داخل البطن
٥. التهاب الأعور النخري (Typhlitis)

ويجب دوماً تذّكر عودة التدرن عند المرضى المثبطين مناعياً أو المعالجين بالستيروئيدات القشرية لفترات مديدة ، ولاسيما في الحالات التي تطول فترة معالجتها بالصادات الحيوية دون استجابة (1).

ب. <u>الفطور :</u>

تعتبر الإنتانات الفطرية من الإنتانات الشائعة في مرضى نقص العدلات ،وغالباً ما تشاهد في سياق نقص العدلات المديد والتغطية بالصادات (7) . وتكون غالبية الحالات المسجلة خفيفة وغير مهددة للحياة ، ولكن الإنتان الفطري الغازي (الجهازي) يمثل أحد الأسباب الأساسية للمراضة والوفيات الناجمة عن الإنتان في مرضى الخباثات الدموية المعالجين كيماوياً (17) .

حيث أن أشيعها المبيضات البيض والاسبرجيلوس (7).

وتساهم عدة عوامل في جعل الإنتان بالمبيضات إنتان غازي جهازي لمرضى نقص العدلات ، وتشمل هذه العوامل : إصابة المخاطيات ، المعالجة بالصادات الحيوية ،إستخدام الستيروئيدات في بروتوكلات المعالجة الكيماوية الموجهة ضد السرطان ، ووجود إنتانات جرثومية .

كما أن خطر الإنتان بالأسبرجيلوس يتماشى مع فترة نقص العدلات بشكل مباشر ،حيث يمكن توقع الإصابة به في مريض نقص عدلات مديد عند إيجابية زروع مسحات البلعوم الأنفي (7).

ويجب أن لا ننسى احتمال عودة تفعيل بعض الفطور المتوطنة أيضاً مثل داء النوسجاتHistoplasmose ، الفطار البرعميBlastomycose ،والفطار الكرواني Coccidioidomycosis .

ج .الفيروسات :

تعد فيروسات الحلأ البسيط (HSV) أشيع الفيروسات المسببة للإنتان لدى مرضى نقص العدلات ، وتتنوع الإصابات الناتجة عنها بين إصابة جلدية والحمامى عديدة الأشكال ، التهاب دماغ ،التهاب سحايا ، التهاب عضلات ،التهاب مري ، ذات رئة ،التهاب كبد ،إصابة عينية .

وهناك فيروسات أخرى قد تصيب مرضى نقص العدلات تضم فيروس الحلأ البسيط الذي يتظاهر بإصابة لا نموذجية، فيروسات حلئية أخرى (الفيروس العرطل للخلايا CMV ، فيروس إبيشتاين بار EBV ،الفيروس الحلئي الإنساني نمط HHV6) فيروسات الإنفلونزا ، والفيروس المخلوي التنفسي Respiratory Syncytial virus (RSV) (10) .

٤) التشخيص :

يجب أن تكون مقاربة مرضى حمى نقص العدلات مقاربة دقيقة وفق الخطوط الأساسية التالية وذلك للحصول على أفضل النتائج في التشخيص والمعالجة :

- قصة مرضيّة مفصلة وفحص سريري دقيق لا يغفل أية منطقة في الجسم .
- صورة صدر بسيطة خلفية أمامية .
- فحص بول وراسب .
- فحوص مخبرية دموية كاملة تشمل تقييم كبدي وكلوي مع التعداد والصيغة والصفيحات.
- مشعرات مخبرية تدل على الإنتان (سرعة التثفل ESR ،البروتين C الارتكاسي CRP ، الإنترلوكينات IL 1-6-8 ، البروكالسيتونينPCT) تساعد في التشخيص ومتابعة الاستجابة للمعالجة .
- زرع دم وتحسس (حيث يتم إجراء زرعين Two setes بفاصل ساعة على الأقل ، ويستخدم في كل زرع أنبوب هوائي وأنبوب لا هوائي.
- زرع بول وتحسس (خاصة عند وجود اضطراب في فحص البول والراسب أو عند وجود أعراض أو قصة بولية سابقة)
- زرع المفرزات في أية بؤرة مشتبهة .
- يجرى بزل السائل الدماغي الشوكي فقط عند الشك بالتهاب سحايا ، وأهم الفحوص التي تجري عليه تلون غرام ،الزرع والتحسس ،وPCR للفيروسات).

يستطب تصوير طبقي محوري عالي الدقة HRCT للصدر عند وجود أعراض أو علامات صدرية وصورة صدر طبيعية (19).

وتبقى النقطة الأهم في مقاربة مرضى الحمى المترافقة بنقص العدلات هي أن لا تنتظر نتائج ما سبق من فحوص مخبرية وشعاعية لتبدأ بمعالجة المريض وإنما ابدأ فوراً بالعلاج التجريبي .

من ناحية أخرى يجب دوماً تذّكر بعض الحقائق والنقاط الخاصة بحالة الحمى المترافقة بنقص العدلات من ناحية التشخيص وبالتالي المعالجة وهي:

١- في مرضى التثبيط النقوي التالي للمعالجة الكيماوية ونتيجة لاضطراب الاستجابة المناعية فإن العلامات التقليدية للإنتان غالبا ما تكون غائبة(31،34 ،35)، وتبقى الحمى العلامة الوحيدة الأكثر تواجدا في هذه الحالات ويجب الاعتماد عليها في بدء المعالجة بالصادات الحيوية وتقييم الاستجابة السريرية (35).

٢- غالبا ما يكون السعال جافا عند مرضى نقص عدلات مصاب بإنتان تنفسي ، وهنا قد يكون من الضروري في بعض الحالات القيام بإجراءات غازية مثل التنظير القصبي و خزعة الرئة المفتوحة لتحديد العامل الممرض (7) .

٣- عند قراءة التحاليل المخبرية لفحص البول والقشع والسائل الدماغي الشوكي لمريض الحمى المترافقة بنقض العدلات من المهم جدا أن تتذّكر أنها قد تكون طبيعية رغم وجود الإنتان ، وذلك بسبب نقص العدلات ، وهذا لا يستبعد الإنتان(8) .

٤- بالنسبة للمشعرات التي قد تدل على وجود الإنتان فقد أجريت دراسات حديثة عديدة حول كل من البروتين C والانترلوكينات IL 1،6،8 والبروكالسيتونينPCT تتلخص نتائجها في ما يلي :

- البروتين C الارتكاسي CRP ، وهو بروتين يرتفع خلال 24 ساعة من بداية معظم الإنتانات الجرثومية ، وهو مشعر حساس لكن نوعيته منخفضة مما يعيق استخدامه في هذا المجال (23).
- الإنترلوكينات IL1،6،8 هي ذات عمر نصفي أقل من البروتين C الارتكاسي ، وقد دعمت الدراسات المجراة عليها دورها في الدلالة على تجرثم الدم بحساسية و نوعية عاليتين (24، 25، 26).
- البروكالسيتونينPCT، هو طليعة هرمون الكالسيتونين ، وهو ينتج من الخلايا C في الغدة الدرقية ويخضع لتنظيم فائق من قبل الوحيدات والخلايا الكبدية وذلك بتحريض من الذيفانان الداخلية والسيتوكينات ،حيث يرتفع عياره في المصل بشكل واضح في الإنتانات(37) ، وعياره المنخفض له قيمة تنبوئية عالية لغياب الإنتان(37،38)،وقد أجريت دراسات عديدة على دور البروكالسيتونين في تشخيص الأخماج سواء عند الأصحاء أو المثبطين مناعيا مع خصوصية للمثبطين مناعيا وخاصة مرضى حمى نقص العدلات .

ففي دراسة أجريت على دور البروكالسيتونين في تشخيص الأخماج الجرثومية عند مرضى حمى نقص العدلات بسبب الأورام كان للبروكالسيتونين دور كبير في تمييز الحرارة الورمية عن الخمجية مع حساسية ونوعية عالية. بالمقابل بينت دراسة مجراة على مرضى اغتراس الخلايا الجذعية أن قيمته منخفضة في التمييز بين الإلتهاب والإنتان (29) مما يدعو لوجود دراسات أكثر حول البروكالسيتونين عند المرضى المثبطين مناعيا عموماً.

٥- بالنسبة لزرع الدم وأهميته في التشخيص ومتابعة المعالجة عند مرضى الحمى المترافقة بنقص العدلات يمكن تلخيص نتائج الدراسات العالمية المجراة حوله بالنقاط التالية :

- بالاعتماد على الدراسات الكبرى والمعتمدة على نتائج الزروع فإن زرع الدم هو الخطوة الأهم التي يمكن أن تبنى عليها المعالجة ، أما الزروع السطحية من الجلد والمخاطيات فقد تكون مضللة (7) .
- كثيراً ما تعتمد نتائج عزل الجراثيم والفطور من الدم على أنظمة الزرع المستخدمة (30) من جهة وعلى حجم العينة من جهة أخرى (31) .
- دراسات حديثة بينت زيادة معدلات تجرثم الدم بين مرضى الحمى المترافقة بنقص العدلات بالمقارنة مع الماضي (32،34) .
- هناك عدم توافق على إعادة زرع الدم لدى مرضى الحمى المترافقة بنقص العدلات بعد البدء بالمعالجة بالصادات الحيوية ، فبينما يجري البعض زرعاً واحداً يومياً ، فإن آخرين يؤجلون إعادة زرع الدم إلى ما بعد 72 ساعة في حال استمرار الحرارة (34).
- حالات تجرثم الدم الاختراقي Breakthrough bacteremia ، هو إيجابية زرع الدم رغم المعالجة بالصادات الحيوية ، في مرضى الحمى المترافقة بنقص العدلات هي حالات ليست نادرة ، وأشيع مصادر الإنتان في هذه الحالات هي الأجهزة الوريدية المركزية ، وأشيع الجراثيم المسجلة فيها هي العنقوديات سلبية المخثراز CoNS والعنقوديات المذهبة والزوائف الزنجارية ، علاوةً على أن معدلات الوفيات بين هذه الحالات هي أعلى منها بين مرضى لديهم زرع دم سلبي بعد البدء بالمعالجة بالصادات الحيوية (35).

٦- غالباً ما تكون صورة الصدر البسيطة طبيعية لدى مرضى حمى نقص العدلات حتى بوجود ذات رئة . وهنا قد يظهر التصوير الطبقي المحوري الصدر مع الحقن وجود ضخامات عقدية قد تشير لإنتان فطري (36).

٧- وقد يظهر الطبقي المحوري عالي الدقة HRCT علامات لذات رئة في أكثر من نصف مرضى نقص العدلات مع صورة بسيطة طبيعية والذين استمرت لديهم الحمى بعد 48 ساعة من بداية التغطية التجريبية بالصادات ، ويتوقع أن إجراء HRCT يوفر خمسة أيام تأخير عن كشف العامل الممرض عند هؤلاء المرضى ولكن ذلك لا يحسن البقيا (37).

٨- هناك العديد من الإجراءات التشخيصية غير الغازية التي يمكن اللجوء لها في التشخيص حسب القصة المرضية والفحص السريري، مثل تلوين القشع لتحري المتكيس الرئوي الكاريني ، الاختبارات المصلية للمستخفيات ، الاختبارات لليجيونيلا(38).

٥) تقييم الخطورة :

أصبح من المؤكد أن حالات الحمى المترافقة بنقص العدلات لا ينضوي ضمن مجموعة واحدة متجانسة ، ولا تتسم بنفس الخطورة لتطور اختلاطات مهددة للحياة . لذلك أصبح تقييم الخطورة الشخصية لكل مريض ركناً أساسياً في وضع خطة المعالجة له (37،10).

وقد اعتمدت المراكز المختلفة لمعالجة السرطان بروتوكولات مختلفة لتقييم هذه الخطورة (10)، ومن أحدث البروتوكولات الذي وضعته الجمعية متعددة الجنسيات لدعم مرضى السرطان MASCC والذي وضع في العام 2000م وأعيدت المصادقة عليه في العام 2004م دون تعديل (55،45،25) والجدول التالي يبين مضمون هذا البروتوكول :

الجدول (1) مشعر الخطورة لتحديد المريض منخفض الخطورة عند بدء الحمى المترافقة بنقص العدلات حسب MASCC(25).

العوامل الإنذارية	العلامة
شدة المرض	
لا أعراض	5
أعراض خفيفة	5
أعراض متوسطة	3
لا هبوط ضغط شرياني	5
لا COPD	4
لا إصابة فطرية سابقة	4
لا تجفاف	3
مريض عيادة عند بدء الحمى	3
العمر<60سنة	2
الخطورة منخفضة في المجموع	**≥21**

٦) المعالجة (7،1) :

ترتكز كافة البرويوكولات المستخدمة في معالجة الحمى المترافقة بنقص العدلات على نقاط أساسية يمكن تلخيصها فيما يلي :

- في الساعة (٠) : يجب البدء بصادات حيوية واسعة الطيف تغطي كلاً من الجراثيم إيجابية الغرام والجراثيم سلبية الغرام بما فيها الزوائف . وفي مثل هذه الحالات من غير المفيد البدء بالأمينوغليكوزيدات أو غيرها من الصادات الحيوية والتي تغطي الجراثيم سلبية الغرام فقط (مثل السيبروفلوكساسين أو الأزيترونام)
- في الساعة (72) : إن لم تنخفض الحرارة ولم نجد مصدر الإنتان نضيف صاداً حيوياً يغطي طيفاً أوسع من الجراثيم إيجابية الغرام ولا سيما العنقوديات المذهبة المعندة على الميتسللين MRSA ، وهنا يعطى الفانكومايسين أو التايكوبلانين .

- في الساعة (120) : إن لم تنخفض الحرارة ولم نجد مصدراً محدداً للإنتان نضيف مضاد فطور على أن يغطي الأسبرجيلوس ، ونعمد إلى إيقاف الفانكومايسين (أو التايكوبلانين) ما لم نجد ما يدعم الاستمرار به وذلك لتخفيف المقاومة على هذه الأدوية (45).
- في الساعة (168) إن لم تنخفض الحرارة ولم نجد مصدر للإنتان يمكن إضافة دواء مضاد للفيروسات .
- يجب دوماً البدء بالتغطية الإنتانية وفقاً لمعطيات القصة المرضية ، السوابق التحسسية ، الأعراض والعلامات، سوابق الصادات التي يتناولها المريض مؤخراً إضافة لوبائيات المقاومة الدوائية في المستشفى ،ويجب متابعة توجيه هذه المعالجة وفق نتائج الزروع المخبرية واختبارات التحسس المجراة ، كما ويجب أن تعكس هذه التغطية الوبائيات والمقاومة الدوائية في المستشفى.

وفي ما يلي بعض الملاحظات الجوهرية على الخطوط العريضة لمرضى الحمى المترافقة بنقص العدلات :

الأدوية المضادة للجراثيم :

- أظهرت الدراسات تماثل فعالية المعالجة التجريبية بصاد حيوي واحد مقابل المعالجة بصادين حيويين كخط أول في تدبير الحمى المترافقة بنقص العدلات مع أفضلية المعالجة بدواء واحد لجهة تقليل التأثيرات الجانبية .
- إذا كان الإنتان ناجما عن جراثيم سلبية الغرام محددة (مثل الزوائف الزنجارية) فيجب متابعة المعالجة بصادين حيويين متآزرين (بيتا لاكتام يغطي الزوائف مع أمينوغليكوزيد).
- لا تمثل إضافة الكينولونات خياراً جيداً في التغطية الثنائية ، كما أنها قد تؤدي لسمية إضافية وتأثيرات جانبية أكثر (7).
- إذا تم تحديد مصدر الإنتان (ذات رئة ، إنتان بولي ...) فيجب مراعاة أن تكون الصادات المختارة تغطي هذا المصدر بقوة إضافية إلى أن تكون واسعة الطيف لتشمل كل الجراثيم المتوقعة عند مريض نقص العدلات (45).
- نظراً للخطورة الكبيرة للVRE فقد أوصت مراكز السيطرة على الأمراض CDC بالاستخدام الحذر للفانكومايسين وعدم اللجوء إليه بغياب مبرر قوي وواضح (42)، وعليه فقد حددت تعليماتIDSA-2010 استطبابات المعالجة بالفانكومايسين أو التايكوبلانين من الساعة (٠) لبدء الحمى المترافقة بنقص العدلات بالحالات التالية (1):

١- في حال توفر معلومات عن تواجد العنقوديات المقاومة للميتيسللينMRSA أو العقديات المقاومة للسيفالوسبورينات في المستشفى .،
٢- المريض في حالة صدمة وعدم الإستقرار القلبي الوعائي أو ذات رئة.
٣- وجود خط وريدي مركزي .
٤- عزل جراثيم إيجابية الغرام من الزروع المجراة .

كما أوصت باستخدامه بشكل تجريبي في الساعة (72) في حال عدم تحسن الحمى وعدم تحديد سبب الإنتان على أن يتم إيقافه بعد(48-72)ساعة ما لم يظهر مبرر قوي سريري أو مخبري لمتابعة المعالجة به .

وقد أضافت بعض المراكز إلى الحالات السابقة حالتين لوحظ فيهما زيادة احتمال الإصابة بعوامل ممرضة إيجابية الغرام ، وهاتان الحالتان هما (42) :

٥- أذية الجلد والانسجة الرخوة والمخاطيات .

٦- تناول الكينولونات المفلورة بشكل وقائي قبل بدء الحمى.

- ومن الأمور الهامة والأساسية في تدبير الحمى المترافقة بنقص العدلات اللجوء لمقاربة منهجية للارتشاح الرئوية التي تبديها صورة الصدر البسيطة حيث يتم تصنيفها تحت عنوانين كبيرين (7):

١- ارتشاح رئوي عقدي : وهذا يدل على إصابة رئوية فطرية (أسبرجيلوس أو الفطار العفن Mucormycosis)

٢- ارتشاحات رئوية منتشرة : توحي بذات رئة فيروسية أو إنتان بالمتكيس الرئوي الكاريني .

وبناءً على ذلك يتم توجيه التغطية التجريبية بالصادات الحيوية ريثما تستكمل الإجراءات التشخيصية الضرورية لإثبات التشخيص . مع الانتباه دائماً إلى بعض الأدوية الكيماوية قد تسبب ارتشاحات رئوية مثل البليومايسين والسيكلوفوسفاميد والكلورامبوسيل والميتوتريكسات والهيدروكسي يوريا (7).

الأدوية المضادة للفطور :

عند نشر قواعد 2010-IDSA لتدبير الحمى المترافقة بنقص العدلات لم تكن هناك دراسات منتهية ووافية حول مضادات فطور عديدة ذات طيف واسع ولاسيما الفوريكونازول (Voriconazole) والكاسبوفانغين (Caspofungin) والإيتراكونازول (Itraconazole) ، لذلك أوصت هذه النشرة باستخدام الأمفوتريسين– ب كمضاد فطور في بروتوكولات تدبير الحمى المترافقة بنقص العدلات

- وما يشجع على الإضافة التجريبية للأمفوتريسين– ب(ليبوسومال) ذات سمية أقل ولكن تكلفته العالية تحول دون استخدامه روتينياً في هذه الحالات ويترك لمرضى لم يستجيبوا على الجرعات المعيارية من الأمفوتريسين– ب
- لقد أظهرت الدراسات الحديثة تكافؤ الفعالية بين مضادات الفطور المذكورة جميعها بل وأظهرت أفضليتها على الأمفوتريسين–ب من حيث كونها أقل سمية من جهة (56،55) ومن جهة أخرى فبعضها (كالفوريكونازول) يغطي الأسبرجيلوس في مناطق يفشل علاجها بالأمفوتريسين–ب كإنتانات الجملة العصبية المركزية (7).
- أما الفلوكونازول فلا يوصى به لأنه أقل فعالية بالمقارنة مع الأدوية السابقة من جهة ، ومن جهة أخرى فهو غير فعال ضد عدة فطور تضم الأسبرجيلوس ونوعين من المبيضات البيض الكروزية (Krusei) والمبيضات البيض غلابراتا(glabrita) (7).

الأدوية المضادة للفيروسات :

- على الرغم من أن معظم الممارسات السريرية تعاملت مع الأسيكلوفير (سواء في المعالجة أو الوقاية) في تدبير مرضى نقص العدلات إلا أن العديد من المشتقات الدوائية الحديثة المضادة للفيروسات تحمل فوائد كبيرة.

المعالجة بالصادات الفموية :

كثرت الدراسات والأبحاث الحديثة التي تقارن بين التغطية الفموية والوريدية بالصادات الحيوية في حالات الحمى المترافقة بنقص العدلات نظراً لكلفتها المنخفضة وما ينجم عنها من تخفيض فترة الإقامة في المستشفى واستخدام القثاطر واختلاطاتها (10) .

وقد أجمعت مجمل هذه الدراسات على اعتماد التغطية الفموية فقط في الحالات منخفضة الخطورة للحمى المترافقة بنقص العدلات(53). وفي هذه الحالات تتم المعالجة بمشاركة السيبروفلوكساسين والأموكسيسيللين\كلافولينات .

علماً أن دراستين كبيرتين أجريتا في هذا المجال نشرتا في NEJM وكانت غالبية مرضى فيهما يعالجون لأورام صلبة،وكانت الفترة الوسطية لنقص العدلات لديهم لا تتجاوز3- 5 يوم (55،56).

معالجات أخرى :

- نقل المحببات : علاج غير مجد لأن العمر النصفي للمحببات قصير (ساعات)، إضافة لهشاشتها ، وما قد تسببه من اختلاطات بسبب عدم التوافق المناعي (53).

- استخدام حاثات النقي(CSF): بينت الدراسات العالمية أن هذه العوامل تقلل مدة نقص العدلات ومدة الحمى ومدة الاستشفاء . لكنها بالمقابل لا تقلل معدل الوفيات عند مرضى الحمى المترافقة بنقص العدلات (55)، وكان لاستخدامها تأثيراً إيجابياً في مرضى الخباثات الدموية وهذه النتيجة الأخيرة تأثرت بنتائج دراسة عالمية واحدة (55) .

وبناءً على ذلك لا تستخدم العوامل الحاثة للنقي روتينياً لدى هؤلاء المرضى وتترك للحالات الشديدة (10،56) كما لا يفيد تطبيقها وقائياً قبل ارتفاع الحرارة للتقليل من هذه الحالات أو إنقاص الوفيات (57) .

وفي دراسة محلية انتهت في العام 2010 أجريت على مرضى ابيضاض دم حاد نقوي يعالجون كيماوياً تبين أن حاثات النقي تنقص فترة نقص العدلات بحوالي يومين، وتنقص فترة الحمى المترافقة بنقص العدلات بحوالي 2-7 يوم، وتنقص فترة استخدام الصادات الحيوية بحوالي 1-46 يوم ، وتنقص فترة الاستشفاء بحوالي4-9 يوم (58) .

يمكن الحفاظ على القثطرة الوريدية خلال المعالجة بالصادات في معظم مرضى الحمى المترافقة بنقص العدلات ،ولكن يجب تبديلها ومتابعة المعالجة بالصادات الحيوية في الحالات التالية(45) :

١- في حال إنتان دم بالمبيضات أو تجرثم دم بإحدى الجراثيم التالية : العنقوديات المذهبة C .jeikeium ، الزوائف ، متفطرات لا نموذجية سريعة النمو ، Stenotrophomonas .
٢- تجرثم دم مستمر رغم المعالجة بالمعالجة بالصادات عبر القثطرة الوريدية.
٣- إنتان نفق القثطرة(في القثاطر المحمية)
٤- خثرة وريد مركزي أو صمة رئوية إنتانية أو إلتهاب شغاف .

٧) متابعة الحالات وتدبيرها :

- يجب متابعة مريض الحمى المترافقة بنقص العدلات يومياً بقصة وفحص دقيقين ، وتعاد التحاليل المخبرية الضرورية (التعداد العام والصيغة ، التقييم الكبدي والكلوي ، الشوارد) كل ثلاث أيام على أقل تقدير .
- يجب الانتباه لعدم نسيان الجلد والمخاطيات عند كل فحص سريري يجرى للمريض ، الناحية العجانية ، القثاطر .
- تعتمدالاستجابة للمعالجة وطول فترة هذه المعالجة على طبيعة الإنتان (مجهول أو محدد)، وعلى الخطورة (عالية أو منخفضة) (10) .وفي حال عدم الاستجابة بعد 2- 4 أيام من بدء المعالجة يجب التفكير بالأسباب المحتملة التالية :

١- إنتان بجراثيم معندة مثل المكورات المعوية المعندة على الفانكومايسين VRE .
٢- إنتان فطري أو فيروسي أو طفيلي (مقوسات قندية) أو من الأوالي (المتكيس الرئوي الكاريني)أو بسبب المتفطرات السلية.
٣- حمى دوائية أو ناجمة عن نقل مشتقات الدم .
٤- حمى ناجمة عن فعالية الخباثة المعالجة.

٨) إيقاف المعالجة بالصادات الحيوية وإنهاء الاستشفاء :

عند زوال الحمى وتحسن أعراض المريض والعلامات السريرية الدالة على الإنتان فيجب إعادة تقييم المريض سريرياً ومخبرياً بشكل دقيق .

فإن لم يتحدد مصدر الإنتان (أي حمى مجهولة السبب مترافقة مع نقص العدلات) فيمكن اللجوء لقطع الصادات الحيوية بعد 48 ساعة من زوال الحمى وذلك بغض النظر عن استمرار نقص العدلات (60) .

أما إذا تحدد مصدر الإنتان فيجب استمرار التغطية بالصادات الحيوية وفقاً لذلك فمثلاً تستمر المعالجة مدة 14 يوم في تجرثم الدم بالإيشيريا كولي بينما تستمر 10أيام في التهاب السحايا الجرثومي ، وعموماً تستمر التغطية لمدة لا تقل عن 7 أيام في حال زوال حالة نقص العدلات ولمدة تتراوح بين 7-14 يوم في حال استمرار حالة نقص العدلات (63،62،6).

وفي حال كانت الخطورة منخفضة لدى المريض فيمكن إنهاء الاستشفاء بعد 24 ساعة من زوال الحمى ومتابعة المعالجة بصادات فموية لا تقل عن 5 أيام (45) .

وقبل تخريج المريض من المستشفى يجب تثقيفه جيداً حول حالته ، إذ عليه مراجعة المشفى بسرعة عند تطور حمى أو ظهور أعراض إنتانية أو نزفية أو أية أعراض توحي بعدم تحمل الأدوية الفموية المعطاة له لمتابعة العلاج في المنزل .

٩) دور الوقاية من الإنتانات في مرضى نقص العدلات :

البيئة المحيطة (الهواء – المخالطون – الطعام والشراب –القثاطر الوريدية):

يؤكد ترافق خطر الإنتان بالأسبرجيلوس مع عدد الأبواغ على الحاجة الملحة لنظام تهوية عالي الفعالية في المستشفيات التي تضم أعداد كبيرة من مرضى نقص العدلات . وتلجأ بعض المراكز إلى إجراءات العزل العكسي Reverse isolation والذي يرتدي فيه أفراد الرعاية الطبية وزوار مريض نقص العدلات القفازات ورداء عازل gown في محاولة للوقاية من انتقال العوامل الممرضة بينهم وبين المريض (7).

ويجب غسل الأيدي من قبل أفراد الفريق الطبي الذي يتعامل مع مريض نقص العدلات لتقليل انتشار العوامل المقاومة (7).

أما بالنسبة للطعام والشراب فإن وجود عدد كبير من الجراثيم (خاصة الزوائف الزنجارية) في بعض الأطعمة ، ولاسيما الخضراوات الطازجة ، دفعت البعض للتوصية بتناول وجبات خاصة (قليلة الجراثيم)تتألف من طعام مطبوخ وطعام معلب يخضع لتعقيم متقن . ومع ذلك لا توجد دراسات تدعم هذا النمط من التغذية ، ولكن يوصى بتجنب المنتجات الطعامية غير المبسترة (7).

تترافق القثاطر الوريدية المزروعة تحت الجلد (PORT) بنسبة إنتانات أقل مقارنة مع القثاطر الوريدية المركزية التقليدية (62). ولكن بسبب كثرة اختلاط زرع قثطرةPORT بالنزف في مرضى الابيضاض الحاد لا يزال استخدام الخط الوريدي المركزي مفضلاً (63).

إعطاء الغلوبيولين المناعي (7،10) :

يحدث عوز yغلوبيولين الدم لدى العديد من مرضى الورم النقوي العديد (MM) أو الابيضاض اللمفاوي المزمن (CLL) وجميع مرضى زرع النقي الغيري Allogenic ولفترة بعد زرع النقي .

وقد تركت التوصيات الحديثة المعالجة بإعاضة الغلوبيولين المناعي للمرضى الذين لديهم عوز شديد (<400ملغ/دل) أو مديد في yغلوبولين الدم . بينما تبقى الصادات الوقائية فعالة وأقل كلفة في الوقاية من الإنتان لدى معظم مرضى الابيضاض اللمفاوي المزمن مع عوز yغلوبيولين الدم ، أما الاستخدام الروتيني للغلوبيولين المناعي الوريدي IVIg فهو غير مستطب

الاستخدام الوقائي للصادات الحيوية:

إن بعض الأطباء يستخدمون صادات أخرى واسعة الطيف مثل الكينولونات (ليفوفلوكساسين Levofloxacin) بسبب طول فترة نقص العدلات المترافق مع استخدام TMP-SMX . وكلا البروتوكولين يعطى فموياً ، وكلاهما له فوائد في تثبيط العضويات

اللاهوائية ، وبالتالي فإن أياً منها لا يخرب النبيت المعوي وبالتالي لا يشجع تكاثر جراثيم هوائية أو مبيضات (7).

أما بالنسبة لمضادات الفطور ، فبينما يكون الفلوكونازول قادراً على منع الإصابة بإنتانات فطرية سريعة التأثير (مثل المبيضات البيض)، فإنها قد تسبب زيادة في الإصابة بفطور معندة (المبيضات الكروزية)(7) . كما أظهرت الدراسات أنها تترافق بزيادة خطورة تجرثم الدم بشكل طفيف (62) لذلك فإن قرار استخدام مضاد فطور وقائي غير متفق عليه لكن الغالبية تلجأ له في حالات زرع الخلايا الجذعية ومرضى ابيضاض الدم الحاد ومتلازمات عسر تصنع النقي الذين يخضعون لحالات نقص عدلات تستمر أكثر من7-10 أيام ، ويتم تطبيق الوقاية لفترة نقص العدلات فقط (63).

وتعتبر الوقاية من المتكيس الرئوي الكاريني PCP أمر إلزامي لمرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد وللمرضى المعالجين بجرعات كيماوية تحوي على الستيروئيدات (7).

التمنيع عند مرضى السرطان (7) :

عموماً تكون استجابة المرضى المعالجين كيماوياً للقاحات أقل من الناس الطبيعين ، واحتياجهم أكثر للقاحات يخلق معضلة في معالجتهم .

ولا تعد اللقاحات غير الحية والبروتينات المنقاة مضاد استطباب لدى هؤلاء المرضى، ويجب إعطاؤها لهم حتى أثناء العلاج الكيماوي . مثل لقاح الدفيتريا– الكزاز (DT) ، ولقاح الأنفلونزا العضلي .

وعندما يكون اللقاح مستطباً (مثل لقاح الأنفلونزا) فإنه يجب أن يعطى بعيداً عن الأدوية المضادة للاستقلاب والتي تمنع الاستجابة المناعية .

كما يجب إعطاء لقاح الرئويات ولقاح السحائيات قبل استئصال الطحال إن أمكن ، ويجب تطبيق لقاح المستدميات النزلية– ب (H-flu type B) لجميع المرضى مستأصلي الطحال .

ولا يجوز إعطاء لقاحات الفيروسات أو الجراثيم الحيّة خلال المعالجة الكيماوية بسبب خطورة حدوث إنتان منتشر .

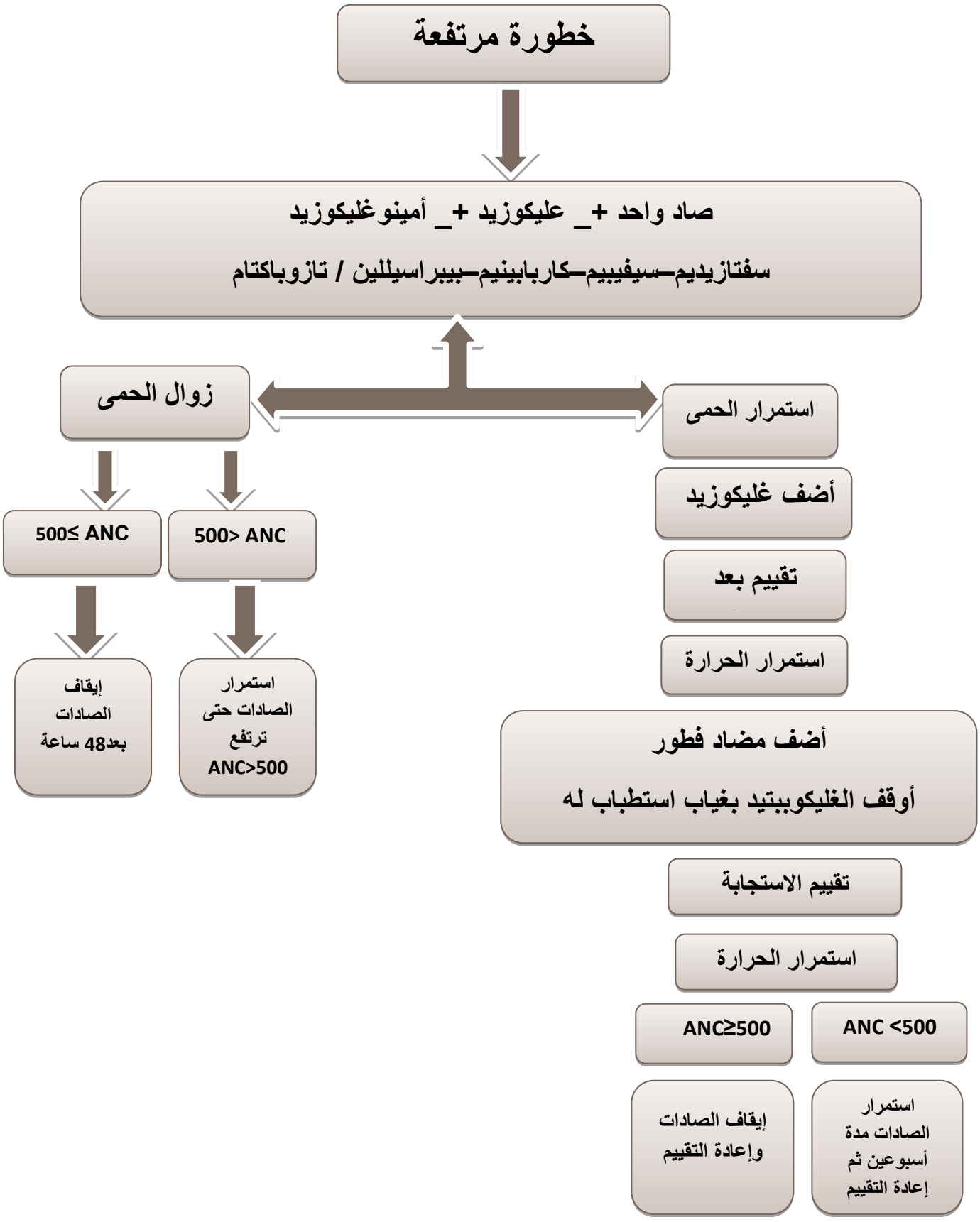
الجدول (2): خلاصة قواعد ISDA-2010 لمعالجة مريض الحمى المترافقة بنقص العدلات [1]

المعالجة الأولية بالصادات : **<u>بدواء واحد :</u>** **Carbapenem أو Ceftazidime أو Cefepime** **<u>بدوائين :</u>** **أمينوغليكوزيد + بيتا لاكتام مضاد للزوائف** **(Cefepime ، Ceftazidime ، Carbapenem)** **يجب إضافة الفانكومايسين فقط بوجود حالات معينة (راجع النص ص 13)** **المعالجة الفموية : (للحالات منخفضة الخطورة فقط)** **سبيروفلوكساسين + أموكسيسللين / كلافولينيك أسيد**
زوال الحمى خلال 2-4 أيام من بدء المعالجة : **إذا تحدد المصدر : يستمر تدبيره بالشكل المناسب** **إذا لم يتحدد المصدر :** **- خطورة منخفضة : يحول إلى معالجة فموية** **(سيبروز + كلافوكلاسيل للبالغين ، Cefixime للأطفال)** **- خطورة عالية : استمر بنفس المعالجة .**
استمرار الحمى خلال 2 – 4 أيام من بدء المعالجة : **إعادة التقييم في اليوم الثالث :** **لا تبدل : تابع المعالجة ، أوقف الفانكومايسين إذا كانت الزروع سلبية** **تدهور الحالة : بدل الصادات الحيوية** **استمرار الحمى بعد 4 أيام : أضف مضاد فطور .**

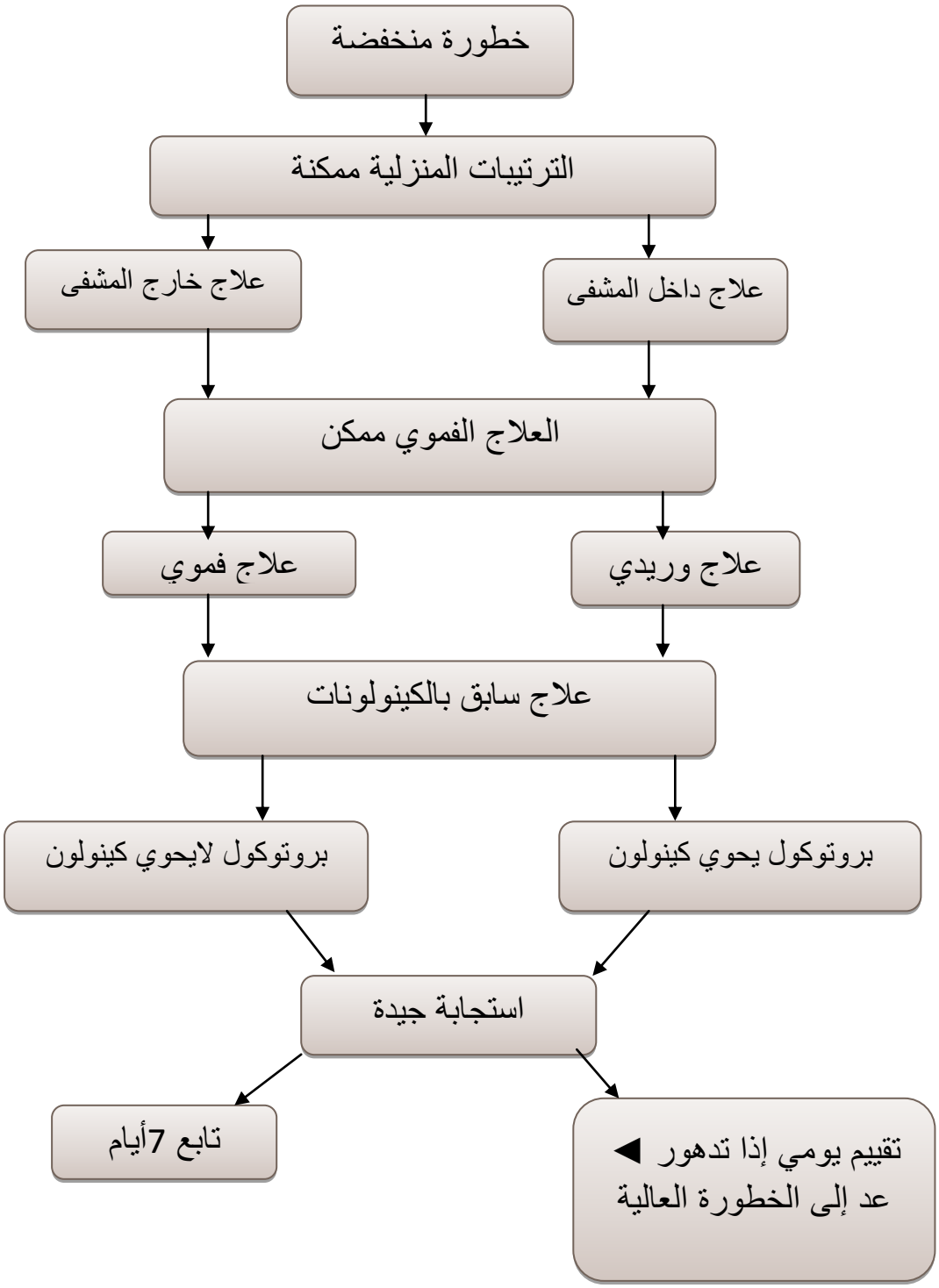
تتمة جدول رقم (2) خلاصة قواعد IDSA-2010 لمعالجة مريض الحمى المترافقة بنقص العدلات .

مدة المعالجة بالصادات الحيوية :
زوال الحمى في قبل اليوم الثالث :
ANC ≥500 /مم3 لمدة 48 ساعة :
أوقف الصادات الحيوية بغياب مصدر إنتاني وزروع عقيمة
ANC <500 /مم3 حتى اليوم السابع :
خطورة منخفضة : أوقف الصادات الحيوية بعد 5-7 أيام من زوال الحمى.
خطورة عالية : تابع المعالجة بالصادات الحيوية .
استمرار الحمى :
ANC ≥500/مم3 : أوقف الصادات الحيوية بعد 4-5أيام من ارتفاع العدلات .
ANC <500/مم3 : تابع الصادات الحيوية حتى أسبوعين ثم أعد التقييم وأوقف الصادات في حال غياب أي مصدر إنتاني .
استخدام مضادات الفيروسات : غير روتيني
استخدام العوامل الحاثة للنقي : غير روتيني
نقل المحببات : غير روتيني
الوقاية من الحمى المرافقة لنقص العدلات باستخدام الصادات :
غير روتيني ، إلا للمتكيس الرئوي الكاريني .
تترك الوقاية باستخدام مضاد الفطور كالفلوكونازول ، ومضاد الفيروسات كالأسيكلوفير أو الغانسيكلوفير للمرضى الذين يخضعون لزراعة الخلايا الجذعية .

مخطط رقم (1) يبين مقاربة مريض الحمى مجهولة السبب المترافقة بنقص العدلات ذو الخطورة المرتفعة



مخطط رقم (2) يبين مقاربة مريض الحمى مجهولة السبب المترافقة بنقص العدلات ذو الخطورة المنخفضة



جداول تلخص كيفية مقاربة حمى نقص العدلات حسب IDSA-2010:

الجدول رقم (3) مقاربة مريض حمى نقص العدلات عند قدومه إلى الاسعاف

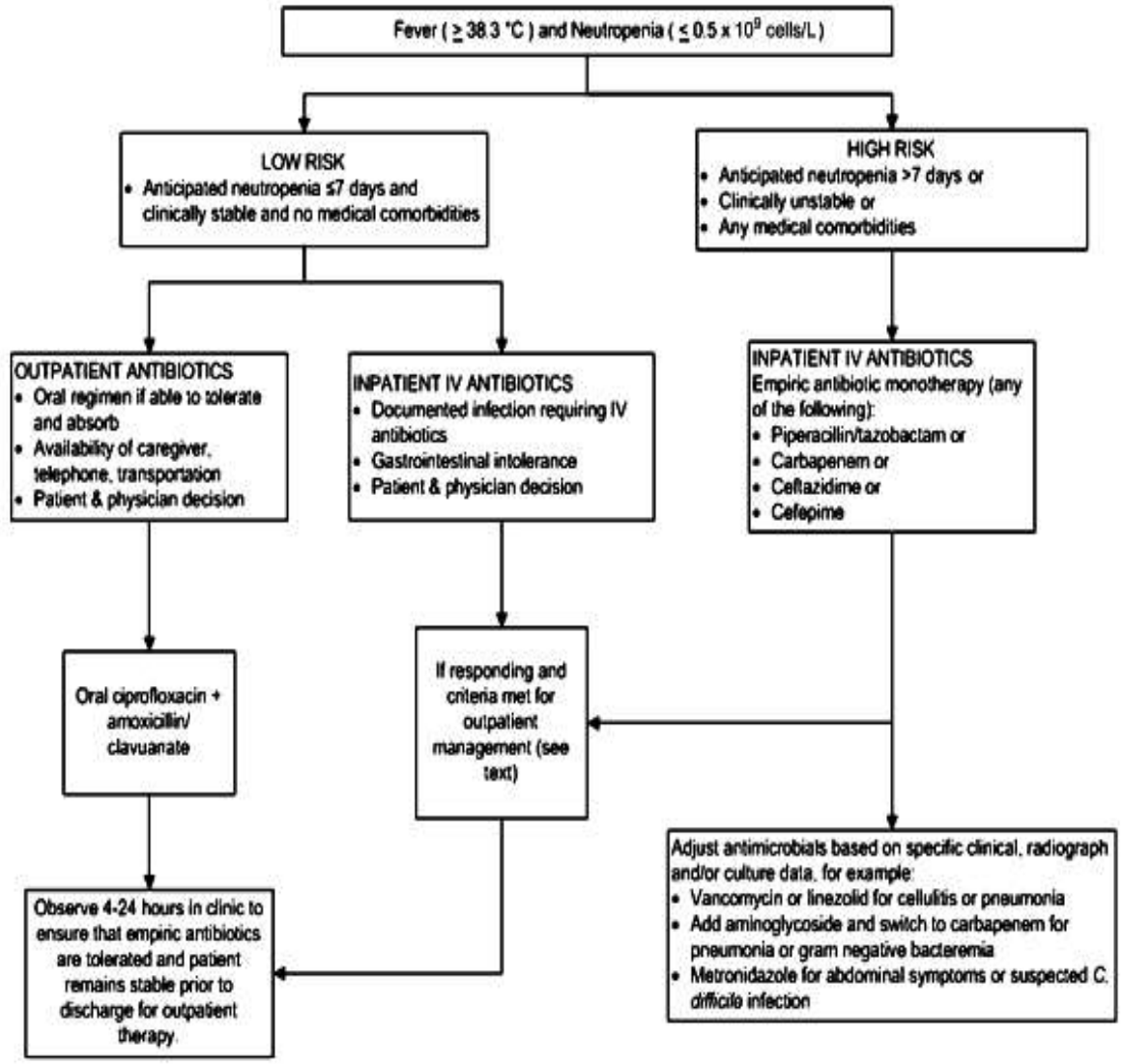


Figure 1. Initial management of fever and neutropenia. *Limited data to support recommendation. ANC, absolute neutrophil count; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging.

متابعة الجدول رقم (3) في تقييم مريض حمى نقص العدلات بعد ٢-٤ يوم

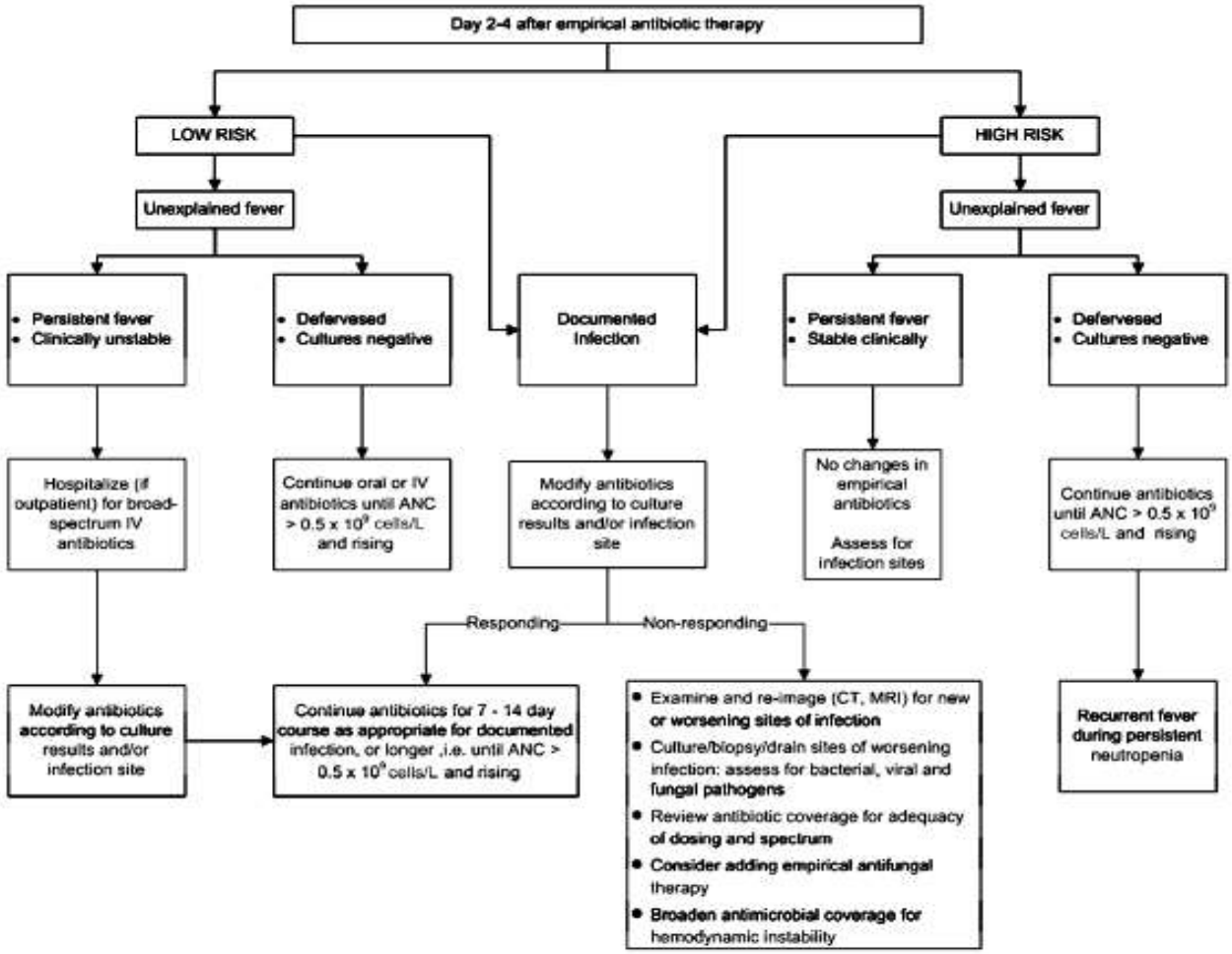


Figure 2. Reassess after 2-4 days of empirical antibiotic therapy. ANC, absolute neutrophil count; CT, computed tomography; IV, intravenous; MRI, magnetic resonance imaging.

متابعة الجدول رقم (3) في تقييم مريض حمى نقص العدلات بعد أكثر من ٤ يوم

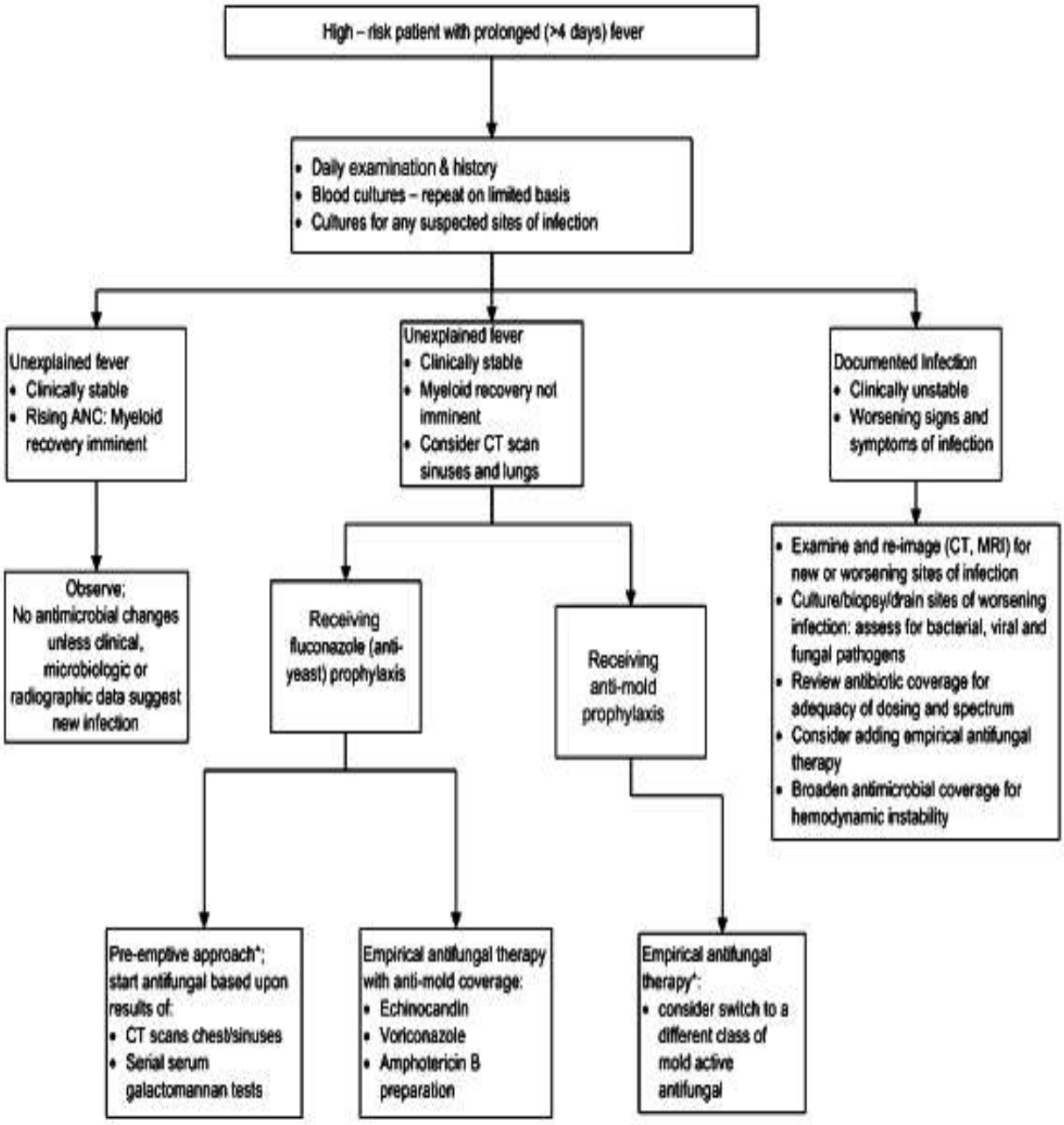
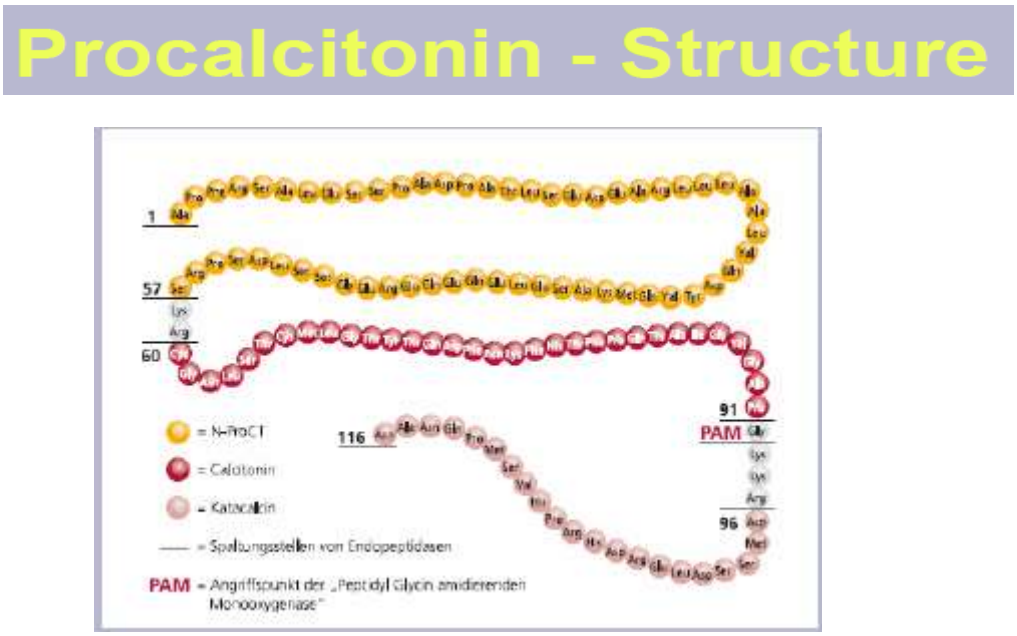


Figure 3. High-risk patient with fever after 4 days of empirical antibiotics. *C. difficile*, *Clostridium difficile*; IV, intravenous.

تعريف البروكالسيتونين:(16،20،21)

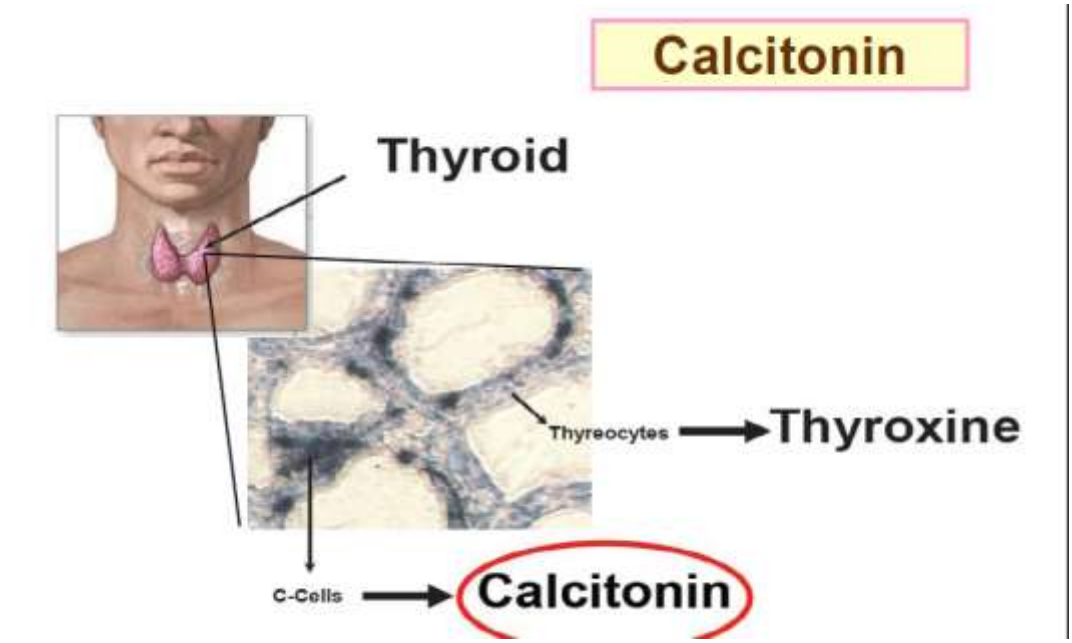
عديد ببتيد يتألف من ١١٦ حمض أميني **وهو طليعة هرمونية للكالسيتونين (23).**

صورة (١) يظهر أن البروكالسيتونين يتألف من ١١٦ حمض أميني وأن الكالسيتونين يتألف من ٣١ حمض اميني .

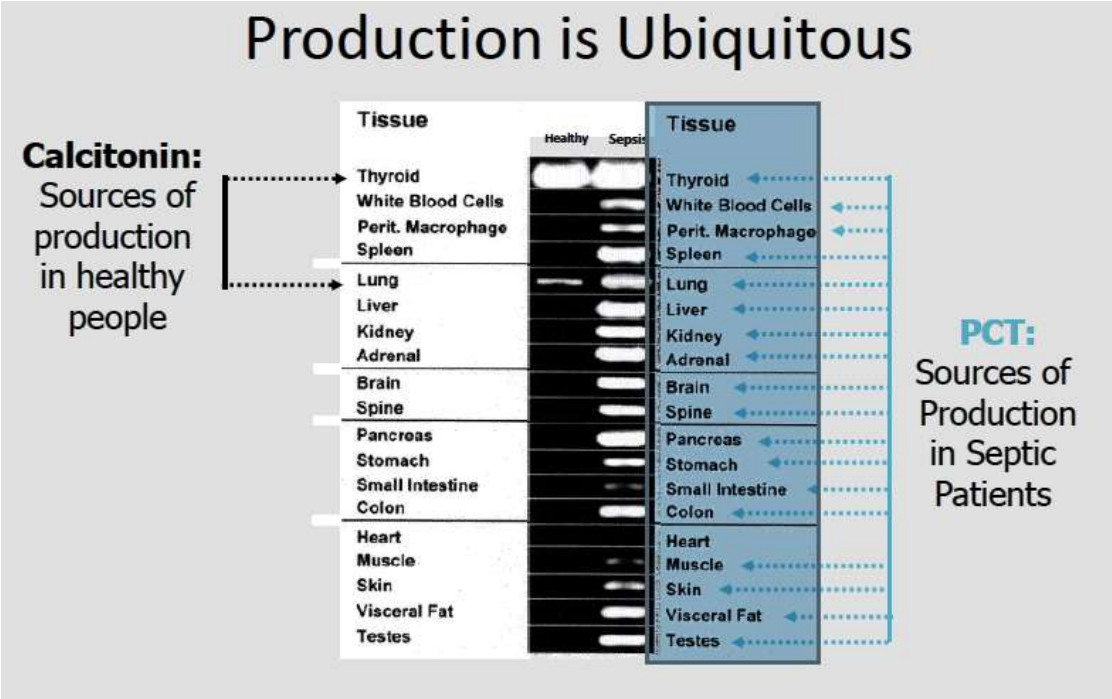


في الظروف الاستقلابية الطبيعية يفرز البروكالسيتونين ببطء من الخلايا C في الخلايا اللبية للدرق و الخلايا الغدية في الرئة.

صورة (٢) تظهر إفراز البروكالسيتونين من الخلايا c في الغدة الدرقية عند الانسان السليم.



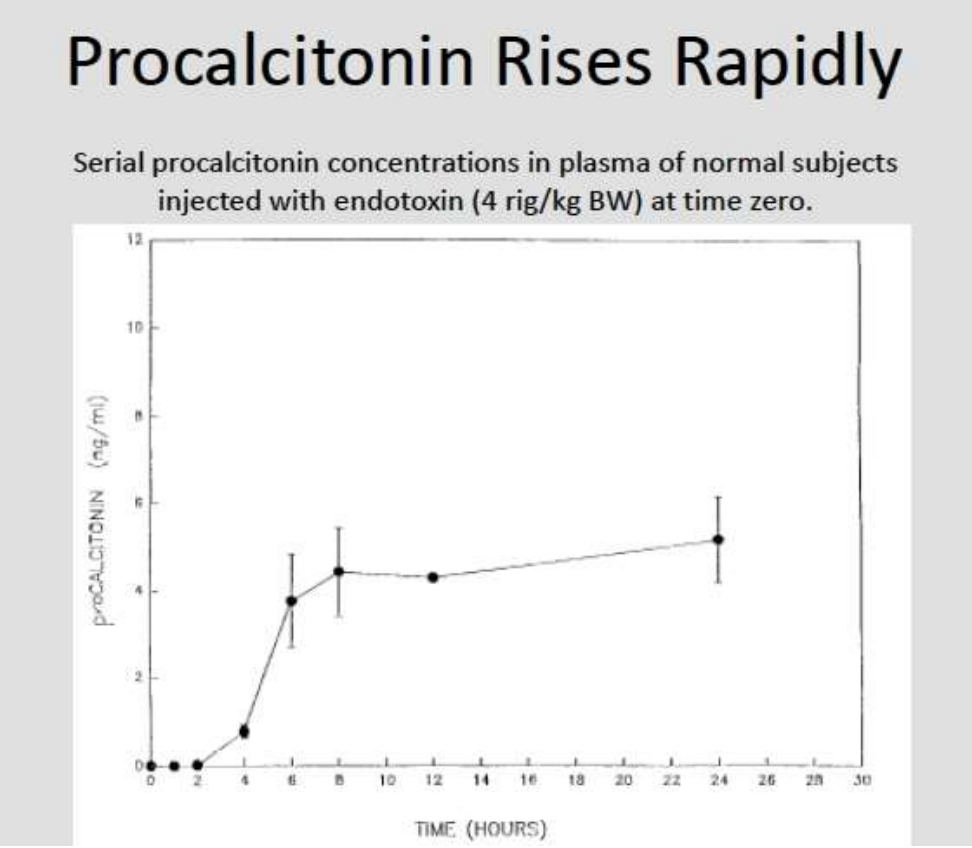
صورة (٣)تظهرأماكن إفرازالبروكالسيتونين عند الانسان السليم والانسان المصاب بخمج .



كما يظهر من الصورة (٣) أن البروكالسيتونين عند الانسان السليم يفرز من خلايا الغدة الدرقية والخلايا الغدية في الرئة أما في حالة الخمج فإن البروكالسيتونين يفرز من جميع انسجة وخلايا الجسم تقريبا (الدرق _الخلايا الدموية البيضاء_الطحال _ الكبد_البنكرياس _ القلب ٠٠٠٠٠)

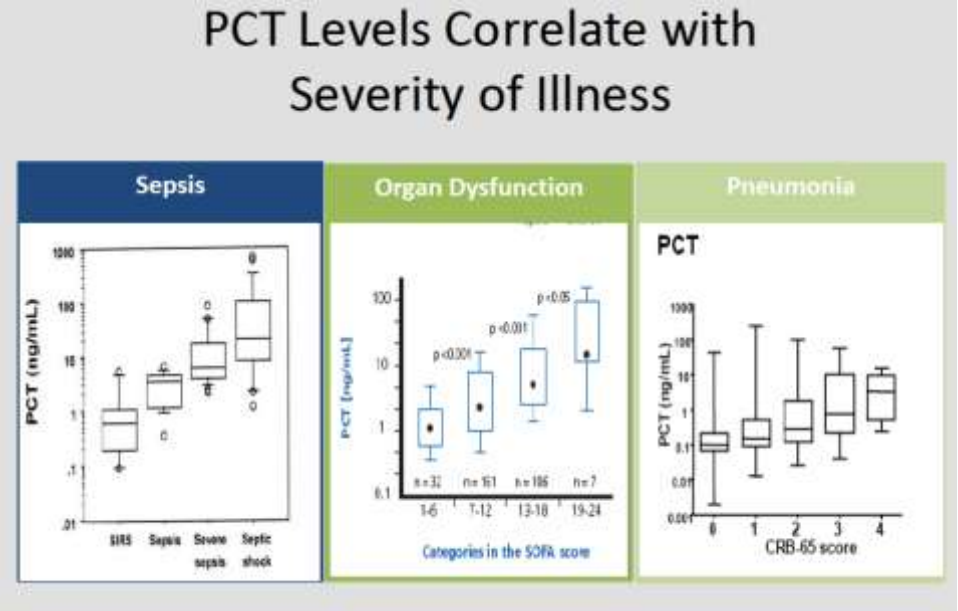
- مستويات البروكالسيتونين تبدأ بالارتفاع خلال ٢ – ٣ ساعات إلى مستويات قابلة للقياس وتصل لمستويات عالية خلال ٦ – ١٢ ساعة وهو يملك نوعية أعلى للمنشأ الجرثومي للخمج ويتناسب ارتفاعه مع شدة الخمج(٢٣) .

الشكل (١) يظهرارتفاع مستويات البروكالسيتونين مع الوقت بعد حقن endotoxin .



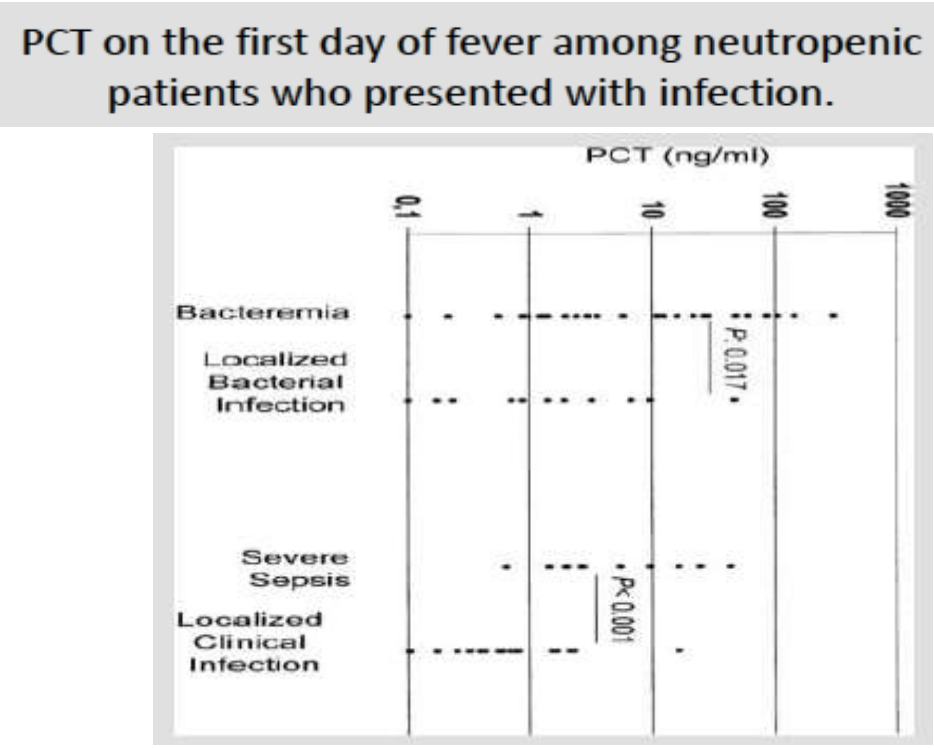
كما يظهر من الشكل (١) أن البروكالسيتونين يبدأ بالإرتفاع بعد ٢ ساعة من حقن الإندوتوكسين ويصل للذروة بعد ٨ ساعات من الحقن .

صورة (٤) تظهر علاقة مستويات البروكالسيتونين مع شدة المرض.



كما يظهر من الصورة (٤) أنه كلما كان الإنتان أشد كلما كان رقم البروكالسيتونين أعلى . كما تظهر أنه يرتفع في ذوات الرئة لقيم أعلى بارتفاع أرقام مشعر CURP-65 .كما تظهر الصورة أيضا أنه يرتفع مع سوء وظيفة الاعضاء.

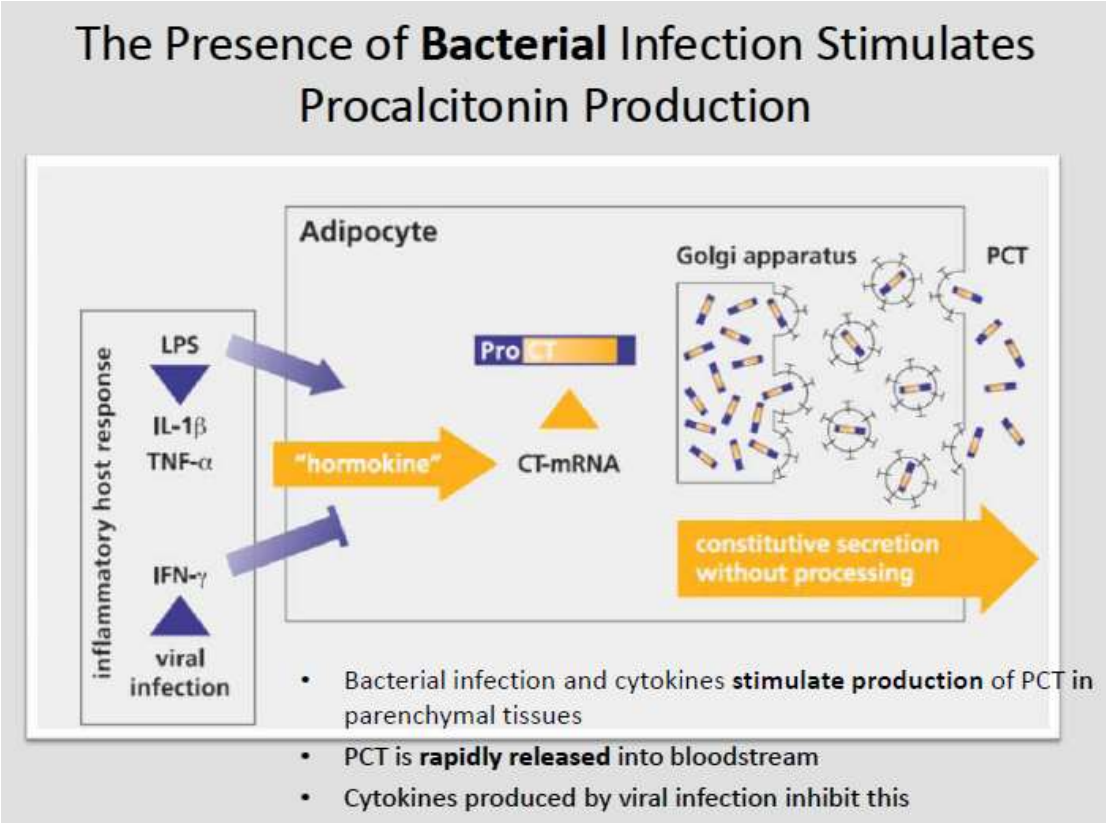
الشكل (٢)يظهر مستوى البروكالسيتونين في اليوم الأول عند مريض حمى نقص عدلات مع خمج.



كما هو مبين في الشكل (٢) أن البروكالسيتونين متعلق بشدة الخمج في اليوم الأول لحمى نقص العدلات حيث في حالة خمج موضعي كان الرقم مرتفع لحد معين بينما في حالة الإنتان الشديد أو تجرثم الدم كانت الأرقام للبروكالسيتونين عالية أكثر بشكل ملحوظ.

- نصف العمر الحيوي للبروكالسيتونين من ٢٥ – ٣٠ ساعة ،لايتعلق بوظائف الكلية .
- يعمل البروكالسيتونين كمشعر إلتهابي حيث يحرض هجرة وحيدات الخلية والخلايا البرانشيمية الى موقع الإلتهاب كما أنه يؤثر على الاستجابة المناعية بواسطة تعديل السيتوكينات قبل الإلتهابية(40-41-42) .

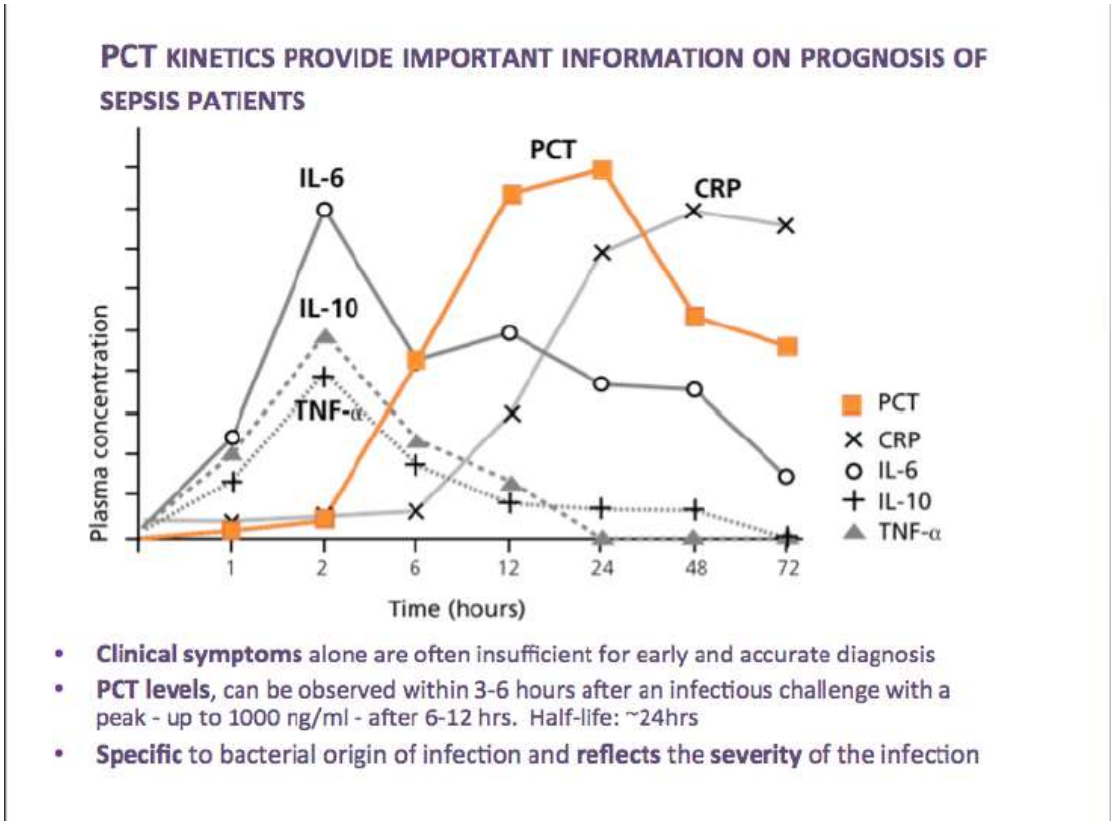
الشكل (٣)علاقة البروكالسيتونين مع الخمج الجرثومي والفيروسي.



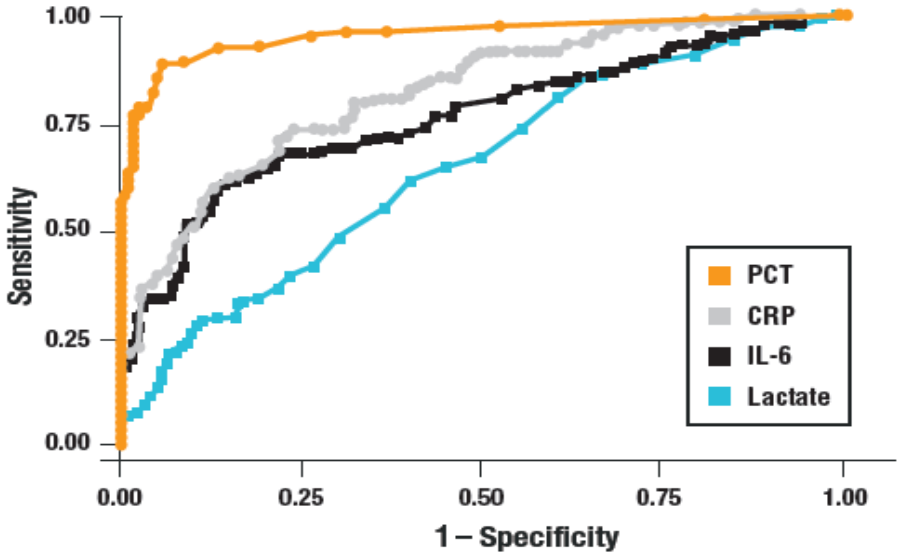
كما هو مبين في الشكل (٣) أن البروكالسيتونين يتحرض ويفرز بوجود سيتوكينات محرضة من قبل خمج جرثومي بينما السيتوكينات المفرزة من خمج فيروسي لاتحرض إفراز البروكالسيتونين.

البروكالسيتونين هو الأكثر نوعية بين المشعرات الالتهابية التي تتحرض نتيجة الخمج وخاصة الجرثومي.

الشكل رقم (٤)علاقة المشعرات الإلتهابية مع الإنتان.



كماهو مبين من الشكل (٤) أن البروكالسيتونين هو الأكثر حساسية ونوعية في علاقتها مع الإنتان الجرثومي.



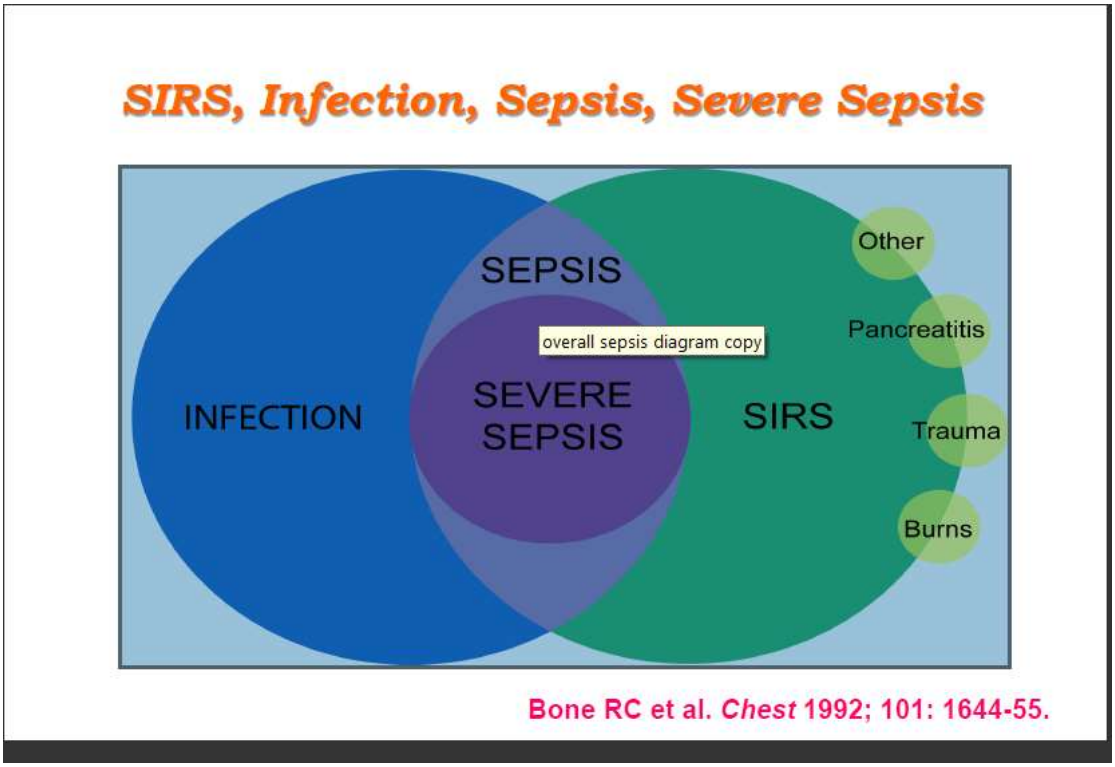
- يلعب البروكالسيتونين دور في التقلص الوعائي حيث يثبط أو يحرض إنتاج تصنيع NO.
- عينات البروكالسيتونين المسحوبة يجب أن تكون منعزلة ويتم تحليلها خلال ٤ ساعات من سحبها.
- يجب حفظ العينات في درجة من ٢ – ٨ درجة مئوية إذا أردنا الاحتفاظ بها لمدة ٢٤ ساعة ويجب تجميدها بدرجة- ٢٠ درجة مئوية في حال الإحتفاظ بها لمدة ٤٨ ساعة .
- جميع العينات يجب تثفيلها قبل التحليل للتأكد من خلوها من الفيبرين والمواد الجزيئية.

الإستخدامات السريرية للبروكالسيتونين: (38،41،54)

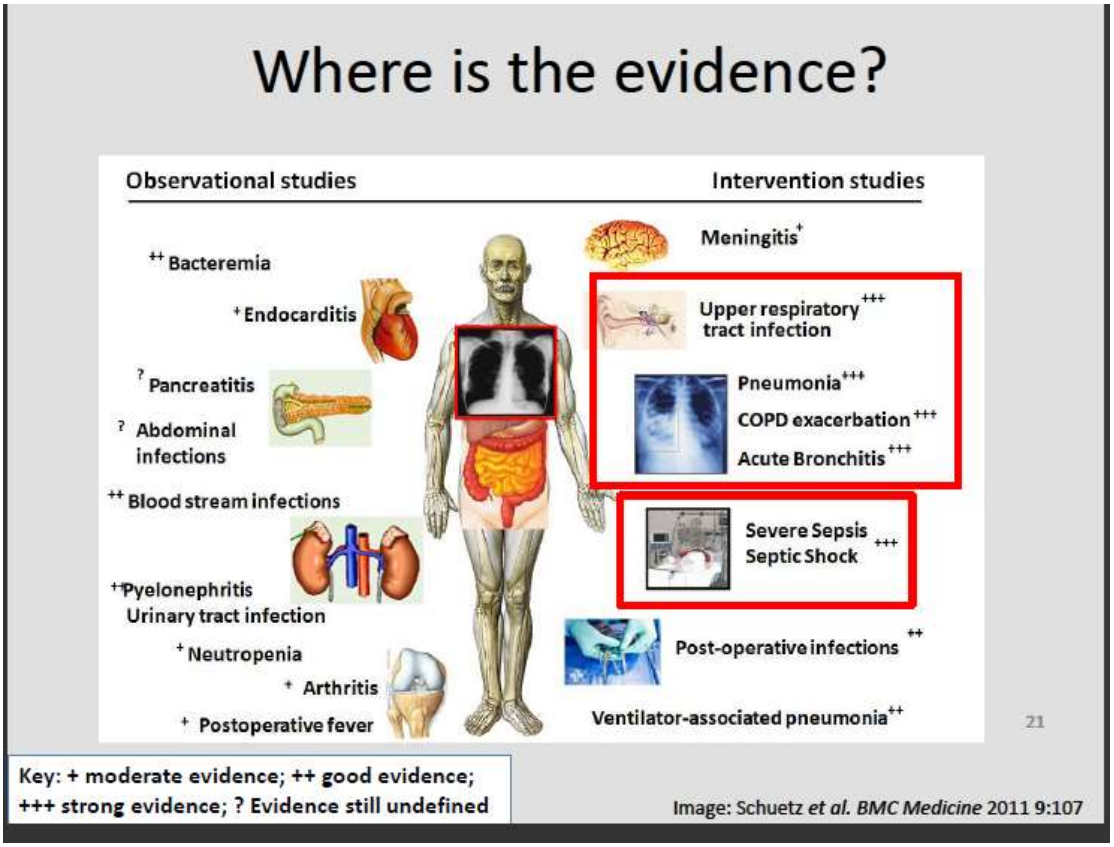
- تشخيص أخماج السبيل التنفسي السفلي والإنتان والتمييز بين الأخماج الجرثومية والفيروسية.
- التمييز بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي .
- مراقبة تطور الإنتان والإستجابة للعلاج
- إعطاء القرار بالبدء بالعلاج بالصادات أو تغييره أو قطع العلاج في الأخماج الجرثومية وخاصة في قسم الإسعاف ووحدة العناية المشددة.
- تشخيص الأخماج المشفوية كذات الرئة المشفوية
- تشخيص أخماج الوليد مع العلم أن قيم بروكالسيتونين أعلى من ١٠ يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار والإعتناء بالوليد حتى بغياب الخمج.
- تشخيص الخمج في مرضى حمى نقص العدلات وخاصة الجرثومي.
- تشخيص الخمج في التهابات المفاصل الإنتانية .
- تشخيص الأخماج الثانوية الجهازية بعد الجراحة أو بعد زرع الأعضاء أو بعد الحروق أو بعد الرضوض .
- البروكالسيتونين يظهر نوعية للأخماج الجرثومية وفي بعض الظروف يصل لمستويات عالية جدا كالصدمة الإنتانية ورغم ذلك فان البروكالسيتونين يمكن أن يرتفع نتيجة تحريض ما قبل التهابي {الجراحة وخاصة جراحة البطن – رض -أخماج فيروسية شديدة

– أخماج فطرية – حرق شديد- أذية كبدية حادة –متلازمة قصور الأعضاء المتعدد – التهاب بنكرياس شديد} لذلك من الضروري أن تستخدم جميع المعلومات السريرية المتاحة التي تتقاطع مع نتائج البروكالسيتونين (24،39،44).

الصورة (٤)مراحل الخمج من المتلازمة الإستجابية الإلتهابية الجهازية الى الصدمة الإنتانية.



الصورة (٥)مستوى فائدة البروكالسيتونين حسب مكان الخمج وحسب نوع الدراسة.



طرق قياس البروكالسيتونين:

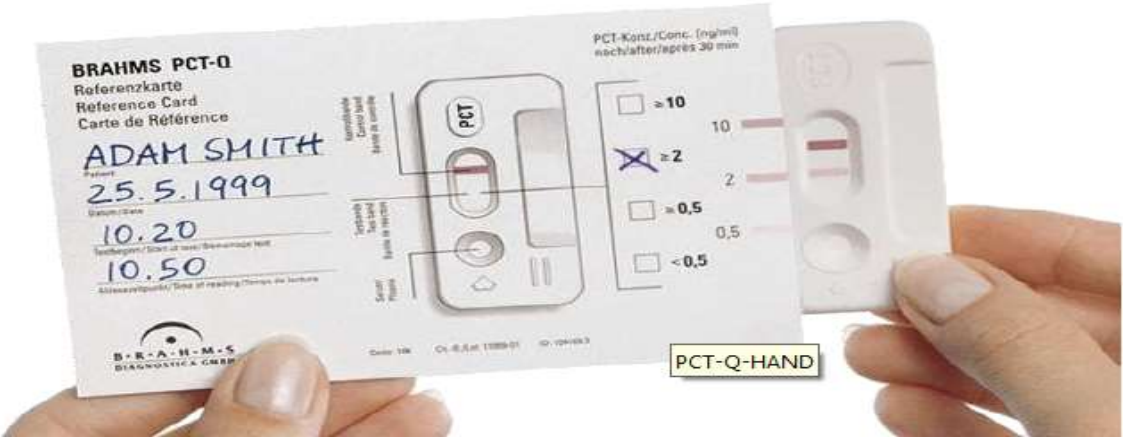
جميع طرق القياس الكمي للبروكالسيتونين تعتمد على المقايسة المناعية .

يتراوح الوقت المطروح منذ بداية طريقة التحليل حتى صدور النتائج بين ١٨ دقيقة و٢.٥ ساعة حسب الطريقة المستخدمة.

الطريقة الأصلية لقياس البروكالسيتونين التي تطورت هي المقايسة المناعية بفائقة اللومينوميتريك اللتي تستخدم نظام الأنابيب المغلقة مع اثنين من الأضداد وحيدة النسيلة وفائقة اللومينوميتريك .

الصورة (٦) الجهاز الإلكتروني لقياس البروكالسيتونين مع إعطاء قيم محددة.

الصورة (٧) الطريقة اليدوية لقياس البروكالسيتونين مع إعطاء مجال دون رقم محدد.



يوجد أيضا العديد من الطرق الأوتوماتيكية التي تطورت أيضا مثل

{Timeresolved Amplified Creptate Emission }TRACE

{Enzeme Linked FloreresentAssay }EIF

لا يوجد إلى الوقت الحالي طرائق مرجعية متفق عليها للبروكالسيتونين .

على أية حال جميع الطرق الأوتوماتيكية تطورت وتمت مقارنة نتائجها وتوثيقها .

المواد المتداخلة في قياس البروكالسيتونين: (50-51)

إنحلال الدم – اليرقان – إرتفاع شحوم الدم ويجب أن تكون عيانية حتى تتداخل في القياس.

مصادر الخطأ في قياس البروكالسيتونين: (54)

وجود الفيبرين أو مواد جزيئية في العينة قد يقود الى نتائج خاطئة ولكن بشكل منخفض.

القيم المرجعية للبروكالسيتونين: (52-61)

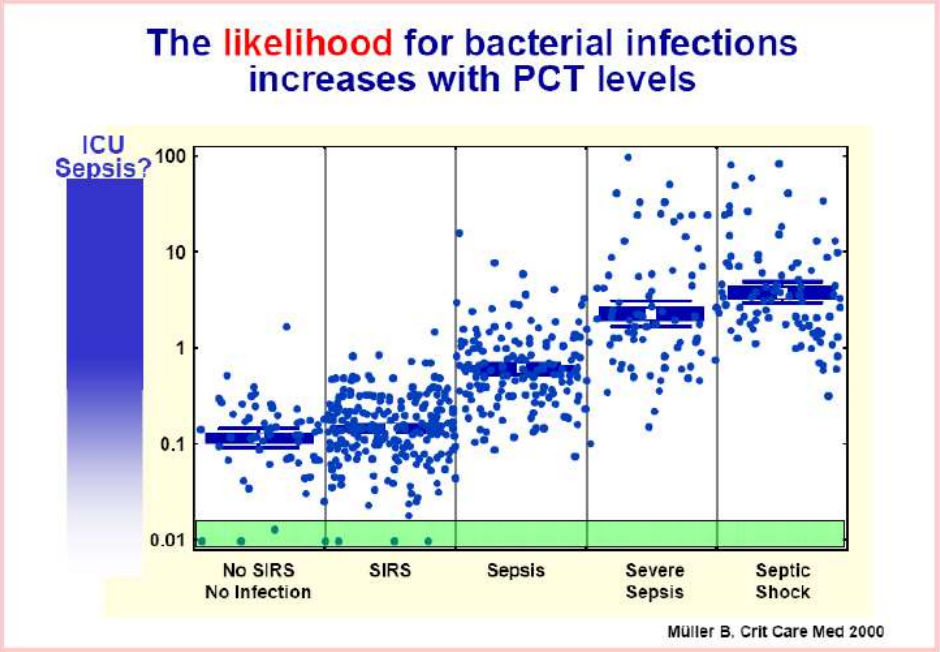
الجدول (٤) قيم البروكالسيتونين العالمية عند الانسان السليم و المريض وعلاقة مستويات البروكالسيتونين مع شدة الخمج.

The optimal cut-off values ranges of Procalcitonin (PCT) are

PCT <0.05 µg/L	
Healthy individuals	Determination of normal values with a high sensitive assay revealed normal values to be below 0.05 µg/L.
PCT <0.5 µg/L	
Systemic infection (sepsis) is not likely. Local bacterial infection is possible.	Low risk for progression to severe systemic infection (severe sepsis). **Caution:** PCT levels below 0.5 µg/L do not exclude an infection, because localized infections (without systemic signs) may be associated with such low levels. Also if the PCT measurement is done very early after a following bacterial challenge (usually < 6 hours), these values may still be low. In this case, PCT should be re-assessed 6-24 hours later.
PCT ≥0.5 – <2 µg/L	
Systemic infection (sepsis) is possible, but various conditions are known to induce PCT as well.[1]	Moderate risk for progression to severe systemic infection (severe sepsis). The patient should be closely monitored both clinically and by re-assessing PCT within 6-24 hours.
PCT ≥2 – <10 µg/L	
Systemic infection (sepsis) is likely, unless other causes are known.[1]	High risk for progression to severe systemic infection (severe sepsis).
PCT ≥10 µg/L	
Important systemic inflammatory response, almost exclusively due to severe bacterial sepsis or septic shock.	High likelihood of severe sepsis or septic shock.

يظهر الجدول (٤) أن مستويات البروكالسيتونين ترتفع بارتفاع شدة الخمج ففي حالة الأخماج الموضعية تكون قيم البروكالسيتونين اقل من ٠.٥ ميكرو غرام/ليتربينما في حالة الخمج الشديد والصدمة الإنتانية يصل لمستويات أعلى من ١٠ ميكرو غرام/ليتر.

الشكل (٥) إرتفاع مستويات البروكالسيتونين بارتفاع شدة الخمج.



- يجب مراقبة البروكالسيتونين بشكل لصيق خلال ٦ -٢٤ ساعة .
- يوجد العديد من الحالات اللتي ترفع البروكالسيتونين مع أسباب غير جرثومية : (48،44)
  ١- الوليد خلال ال ٤٨ ساعة الأولى من الولادة {ارتفاع فيزيولوجي}
  ٢- اليوم الأول بعد جراحة كبرى – حرق شديد
  ٣- سرطان الرئة صغير الخلايا
  ٤- سرطان الخلايا C اللبية في الدرق
  ٥- صدمة قلبية مطولة وشديدة
  ٦- الملاريا وبعض الأخماج الفطرية
- قيم البروكالسيتونين المنخفضة ليس دائما تشير الى غياب الخمج الجرثومي مثال
  ١- الطور الباكر من الإنتان
  ٢- التهاب شغاف تحت حاد

أسباب النتائج غير الطبيعية للبروكالسيتونين:

١- القيم العالية: (49،39)
- خمج جرثومي
- رض
- جراحة وخاصة جراحة بطنية
- متلازمة قصور الاعضاء المتعدد الشديد
- التهاب بنكرياس شديد
- أذية كبدية شديدة
- حرق شديد

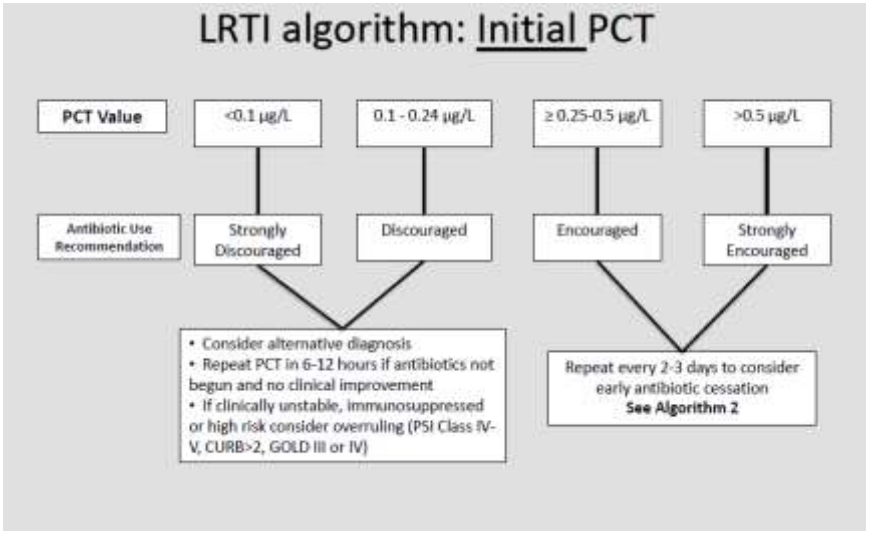
- أخماج فطرية شديدة
- اليوم الأول من الولدان
- سرطان الخلايا الصغيرة في الرئة
- سرطان الخلايا cفي الغدة الدرقية

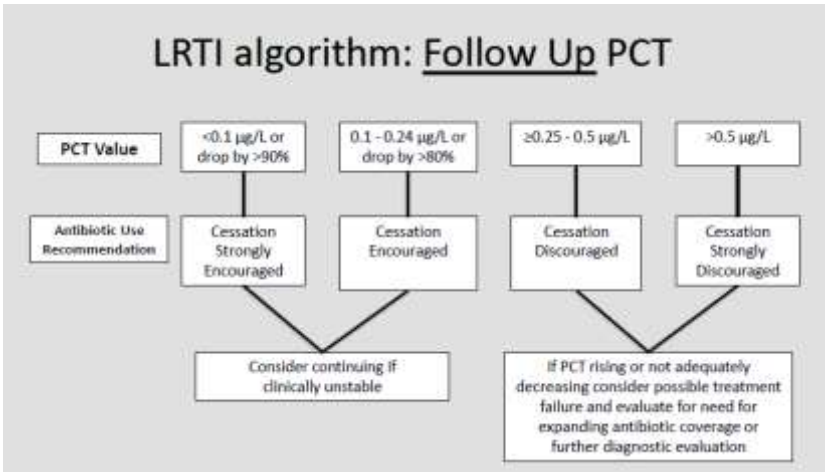
٢- القيم المنخفضة للبروكالسيتونين غير قابلة للتطبيق .

٧- بعض الدراسات اللتي أثبتت فعالية البروكالسيتونين في تشخيص الخمج والبدء بالصادات حسب قيم البروكالسيتونين .(38،20)

١ – أخماج السبيل التنفسي السفلي :

المخطط (٣) علاقة مستويات البروكالسيتونين في أخماج السبيل التنفسي السفلي بالبدء بالعلاج.





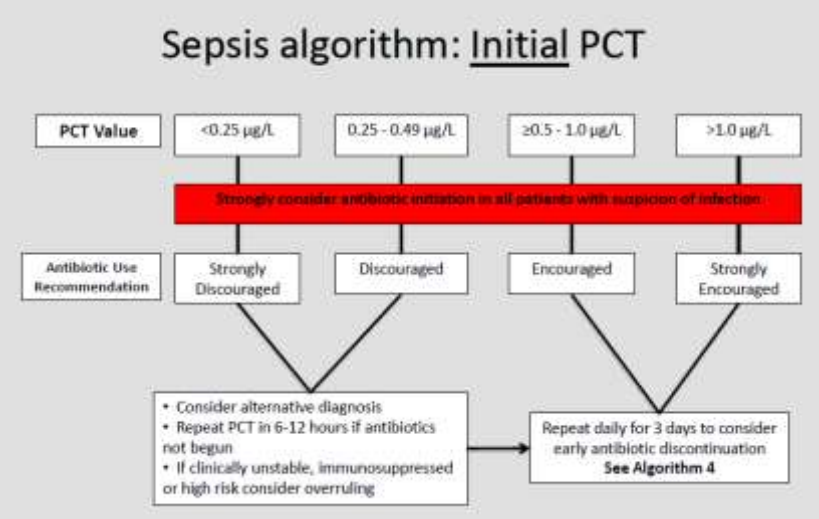
يظهر المخطط رقم (٣) أنه في أخماج السبيل التنفسي السفلي في حال كانت أرقام البروكالسيتونين البدئية اقل من ٠.١ او بين ٠.١-٠.٢٤ ميكرو غرام/ليتر لا ينصح بالبدء بالصادات والمراقبة فقط ويعاد البروكالسيتونين بعد ٦ – ١٢ ساعة في حال عدم البدء بالصادات او عدم التحسن . اما في حال كانت قيم البروكالسيتونين البدئية بين ٠.٢٥ -٠.٥ أو

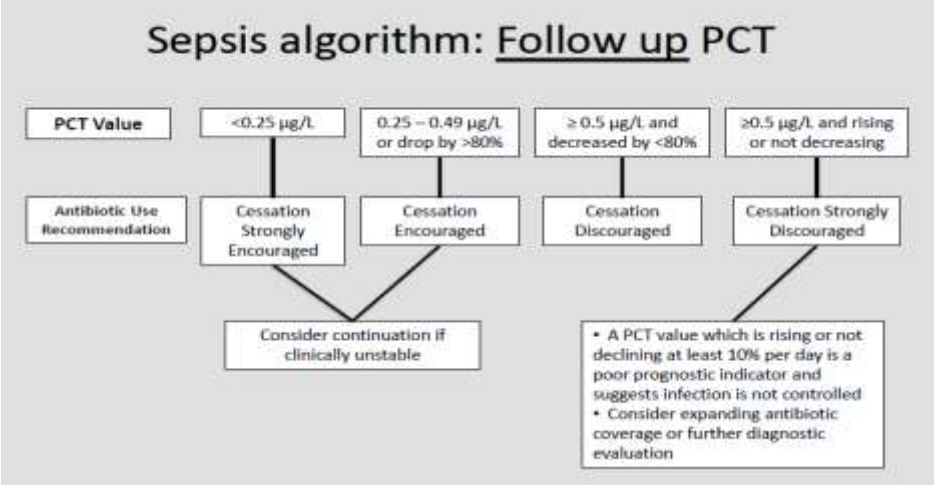
أكثر من ٠.٥ يجب البدء بالتغطية بالصادات ويعاد كل ٢-٣ ايام لإيقاف الصادات الباكر عند نزوله.

وفي حال إعادة البروكالسيتونين بعد ٦-١٢ ساعة وكانت القيم أقل من ٠.١ أو بين ٠.١ -٠.٢٤ ميكرو غرام/ليتر فلا تعطى الصادات أبدا وفي حال اتجه المريض للأسوء سريريا يطلب إعادة التقييم الكامل .أما في حال كانت أرقام البروكالسيتونين أكبر من ٠.٢٥ – ٠.٥ او أكبر من ٠.٥ تعطى الصادات بقوة وفي حال استمرار إرتفاع البروكالسيتونين او عدم نزول مستوياته فيعزى ذلك لفشل العلاج والتقييم لتوسيع التغطية.

٢- دراسة على إنتان الدم :

المخطط (٤)علاقة البروكالسيتونين مع إنتان الدم .





يظهر المخطط رقم (٤) أنه في حال وجود إنتان دم وكانت أرقام البروكالسيتونين البدئية أقل من ٠.٢٥ أو بين ٠.٢٥ -٠.٤٩ ميكرو غرام/ليتر لايشجع وضع المريض على صادات . أما في حال أرقام البروكالسيتونين البدئية أكثرأو تساوي ٠.٥ يشجع وضع

المريض على صادات مع الإنتباه الى أنه في حال الشك بوجود إنتان دم جرثومي توضع التغطية بالصادات بغض النظر عن رقم البروكالسيتونين البدئي .

بمتابعة أرقام البروكالسيتونين في حال كانت أقل من ٠.٢٥ او هبطت بمقدار أكثر من ٨٠% لايشجع اعطاء الصادات بقوة. أما في حال المتابعة وكانت أرقام البروكالسيتونين أكثر من ٠.٥ ميكرو غرام/ليتر وهبطت بمقدار أقل من ٨٠% تستطب المراقبة فقط . أما في حال كانت أرقام البروكالسيتونين بالمتابعة أكتر من ٠.٥ وأخذة بالارتفاع ولم تهبط فالمراقبة غير مستطبة وإعطاء الصادات واجب وفي حال عدم الإستجابة وهبوط أرقام البروكالسيتونين يطلب إعادة التقييم وتوسيع التغطية .

ملاحظات هامة: (19،43، 54)

- البروكالسيتونين غير مستطب كإجراء مسحي روتيني في الخمج .
- في المرضى المشخص لهSIRS وغير معروف السبب يمكن استخدام البروكالسيتونين لنفي أو البدء بالعلاج بالصادات .
- نتائج البروكالسيتونين تستخدم لمساعدة وتوجيه الطبيب باتجاه استراتيجيات التشخيص والعلاج المناسبة .
- العلاج يجب عدم الأخذ به بناء على نتائج البروكالسيتونين فقط .

النتائج والإنجازات:

-المشاهدات الحديثة لعدد من الدراسات الاستقصائية أظهرت ان البروكالسيتونين كمشعر التهابي يملك حساسية ٨٨% ونوعية ٨١%في الأخماج الجرثومية بالمقارنة مع الأسبا ب غير الجرثومية .

- تركيز بروكالسيتونين> ٢ ml/ng يملك حساسية ٩٤%ونوعية ٩٣%لتشخيص أمراض النايسيريا السحائية عند الاطفال.
- البروكالسيتونين يملك حساسية ٩١% ونوعية ٩٦% في تحديد كارسينوما السرطان اللبي في الدرق .
- تركيز البروكالسيتونين>٠.٤ ml/ng يملك حساسية ٧٥% ونوعية ٧٥% في هجمات شديدة لإلتهاب بنكرياس .
- ان استخدام ال CRP و PCT بالتوازي يعزز قيم الحساسية والنوعية في تشخيص الأخماج الجرثومية .
- PCT في اليوم الأول من حمى نقص العدلات الخمجية يختلف عن اليوم الثاني والثالث حيث يزداد بازدياد الخمج سوءا كما أن النقص التدريجي في قيم pct مشعر لبدء زوال الخمج الجرثومي .
- تطبيقات جديدة لمستويات الPCT في التجارب السريرية كمشعر في تشخيص الخمج الباكر في مرضى حمى نقص العدلات والحاجة لتغيير الخطة العلاجية بالصادات وهو موضوع دراستنا ايضا .

الدراسة العملية

١- عنوان البحث :

دور البروكالسيتونين في الكشف الباكر عن الخمج عند مرضى حمى نقص العدلات

٢- هدف البحث:

التعرف على أهمية البروكالسيتونين في الكشف الباكر عن الخمج والتمييز بين الحرارة الخمجية والورمية عند مرضى حمى نقص العدلات.

٣- أهمية وخلفية البحث:

الترفع الحروري عند مرضى نقص العدلات الناجم عن الارتشاح النقوي أو التثبيط النقوي بالعلاج الشعاعي أو الكيميائي يطرح مشكلة تشخيصية هامة إذ أنه في كثير من الحالات يصعب تحديد فيما إذا كانت الحرارة التي يعاني منها المريض إنتانية المنشأ أو ورمية بسبب الورم البدئي وخاصة أنه عند نقص العدلات فقد تغيب علامات الإنتان (قيح – احمرار- تورم .....} لذلك كان من الضروري البحث عن طريقة أو واسم مخبري يتم من خلاله معرفة التمييز بين الحرارة الورمية و الإنتانية المنشأ وقد طرحت واسمات عديدة أهمها البروتين الارتكاسي الالتهابي _الأنترلوكين 6 _البروكالسيتونين.

ويعتبر البروكالسيتونين طليعة لهرمون الكالسيتونين المفرز من الغدة الدرقية ،ويرتفع بعد ٣ ساعات من الخمج الجرثومي وإشارات العديد من الدراسات إلى قدرته على تحديد وجود الخمج بشكل باكر بحساسية ونوعية تفوق ٨٠%.

وسنقوم في دراستنا هذه في التعرف على أهمية البروكالسيتونين في التمييز بين الحرارة الورمية و الخمجية عند مرضى حمى نقص العدلات و قدرته على كشف الإنتان بشكل باكر عند هؤلاء المرضى بغية التوصل إلى توصيات معينة تحدد أهمية معايرة البروكالسيتونين عند هؤلاء المرضى .

٤- مواد وطرائق البحث:

أدخل في دراستنا المرضى الذين لديهم حمى نقص عدلات بسبب ورم دموي (ابيضاض نقوي أو لمفاوي حاد أو لمفوما) وجميع هؤلاء المرضى لم يكونوا قد تلقوا أي علاج بالصادات خلال ١٢ ساعة الماضية لقبولهم في المشفى.وقد تم إختيار مجموعتين مرضيتين الأولى لا دلائل لوجود خمج من خلال القصة والفحص السريري وزرع الدم والقشع والبول وصورة الصدر وأما المجموعة الثانية فقد تم اختيارها إستنادا لوجود خمج مثبت عبر الفحوصات السريرية والمخبرية والشعاعية.

معايير قبول مرضى الدراسة:

تم اعتماد المعايير والتعاريف التالية لقبول المرضى في الدراسة:

- العمر: ١٤ سنة أو أكثر
- الجنس : كلا الجنسين
- حمى نقص العدلات حسب التعريف السابق وبسبب ورمي فقط (3،2)

معايير استبعاد المرضى من الدراسة:

- الأعمار أقل من ١٤ سنة
- المريض مصاب بحمى دون نقص عدلات
- المريض مصاب بنقص عدلات دون حمى
- حمى نقص العدلات الدوائية أو بعد الجراحات
- المرضى المصابين بأذيات كبدية مرافقة أو سابقة
- المرضى اللذين تلقوا صادات خلال ١٢ ساعة قبل عيار البروكالسيتونين

الفترة الزمنية للدراسة:

جرت الدراسة على مدار ١٢ شهر في الفترة الواقعة بين أول شهر أيلول عام ٢٠١٤ م إلى أول شهر أيلول ٢٠١٥م.

مكان الدراسة:

مستشفى المواساة الجامعي ومستشفى الأسد الجامعي.

- **توزع مرضى الدراسة حسب العمر والجنس :**

بلغ عدد مرضى الدراسة الإجمالي ٦٣ مريضا تم إستبعاد سبعة مرضى لعدم استكمال البيانات المطلوبة للدراسة وبذلك يكون العدد النهائي لمرضى الدراسة ٥٦ مريضا ومريضة بنسبة ٥٧.١٤% للإناث و ٤٢.٨% للذكور.

الدراسة الاحصائية:

تم تقسيم مجموعة الدراسة إلى مجموعتين:

١. المجموعة الأولى تضمنت المرضى الذين لديهم حمى نقص عدلات بدون وجود مصدر إنتاني مع زروعات (دم وقشع وبول) سلبية وصورة صدر طبيعية مع استجواب وفحص سريري لا يبدي دلائل لخمج وتم تعريف هذه المجموعة بالمجموعة الأولى وفسرت الحرارة لديهم بأنها حرارة ورمية المنشأ بمعنى أنه أجري لجميع مرضى هذه المجموعة الاستقصاءات التالية (زرع دم-زرع بول-زرع قشع-صورة صدر-فحص بول وراسب) وكانت النتائج سلبية.

٢. المجموعة الثانية هم مرضى حمى نقص العدلات والتي فسرت الحرارة لديهم على أنها حرارة خمجية المنشأ و تضمنت المرضى الذين لديهم واحد مما يلي:

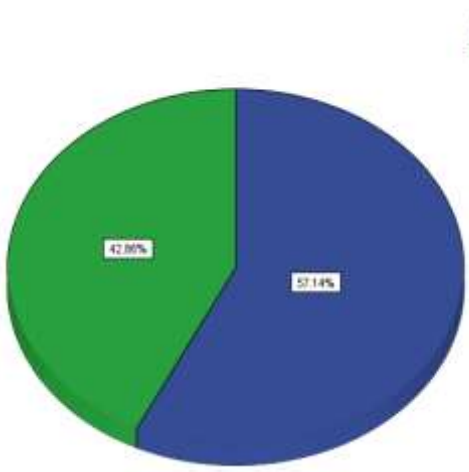
- ✓ مصدر إنتاني واضح (ذات رئة أو التهاب نسيج خلوي أو إنتان بولي أو خراجات أو إلتهاب نسيج خلوي) علما أنه تم الاستناد في التشخيص إلى القصة والفحص السريري والشعاعي والمخبري.
- ✓ زرع دم إيجابي مرة واحدة.
- ✓ زرع بول إيجابي مع أعراض بولية حتى بغياب الكريات البيضاء بفحص البول.

- تم حساب البروكالسيتونين و البروتين الالتهابي الارتكاسي CRP و ESR لكل مرضى الدراسة والمقارنة بين أرقام المشعرات الانتانية السابقة عند مجموعتي الدراسة ،هذه المقارنات تم الإعتماد على اختبار كاي مربع وحساب p value .

- بغرض إيجاد حد فاصل cutoff value بين مرضى الحرارة الخمجية والحرارة الورمية لكل من المشعرات الانتانية السابقة . تم تقسيم المرضى إلى مجموعات حسب كل الإحتمالات الممكنة ثم تم حساب الحساسية و النوعية و القيمة التنبؤية الإيجابية و السلبية لكل مجموعة كما تم تمثيل البيانات على منحني ROC (الحساسية مقابل النوعية) و حساب المساحة تحت المنحنى بغرض تحديد دقة الإختبار . تم حساب القيم السابقة إعتماداً على البرنامج الإحصائي spss .

بيانات مرضى الدراسة

الشكل (٦) نسبة الذكور الى الإناث في عينة الدراسة البالغ عددهم ٥٦ مريض.



كماهو مبين في الشكل (٦) بلغت نسبة الذكور في عينة الدراسة ٤٢.٨٦% بمقدار ٢٤ مريض ذكر أما نسبة الإناث في عينة الدراسة بلغت ٥٧.١٤% اي بمقدار ٣٢ مريضة من عينة الدراسة.

وبلغ المتوسط الحسابي لأعمار مرضى الدراسة ٣٠.٤٥ سنة بين الجنسين حيث بلغ المتوسط الحسابي عند الذكور ٣٠.٣٣ وعند الإناث ٣٠.٥٣ سنة.

الجدول (٤) المتوسط الحسابي لأعمار المرضى البالغ عددهم ٥٦ مريض .

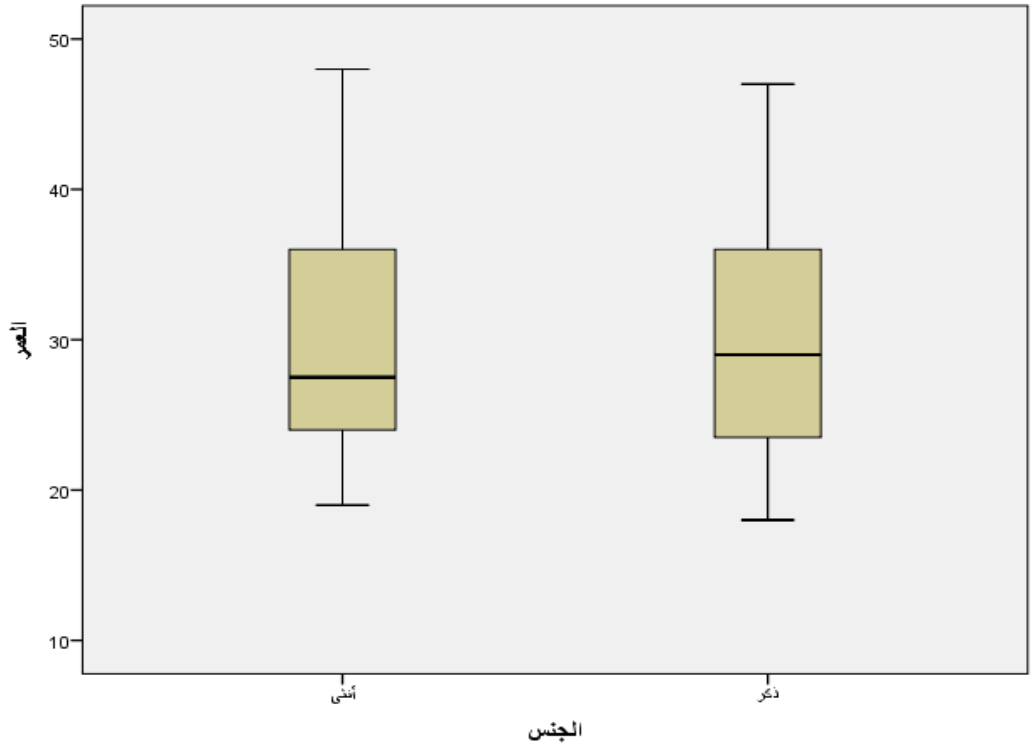
العمر		
N	Valid	56
	Missing	0
Mean		30.45
Std. Deviation		7.769

Report

العمر			
الجنس	Mean	N	Std. Deviation
أنثى	30.53	32	7.903
ذكر	30.33	24	7.755
Total	30.45	56	7.769

يظهر الجدول (٤) أن المتوسط الحسابي لأعمار مرضى الدراسة هو ٣٠.٤٥±٧.٧٦٠ حيث بلغ المتوسط الحسابي عند الذكور ٣٠.٣٣±٧.٧٥ وعند الإناث ٣٠.٥٣±٧.٩٠ سنة.

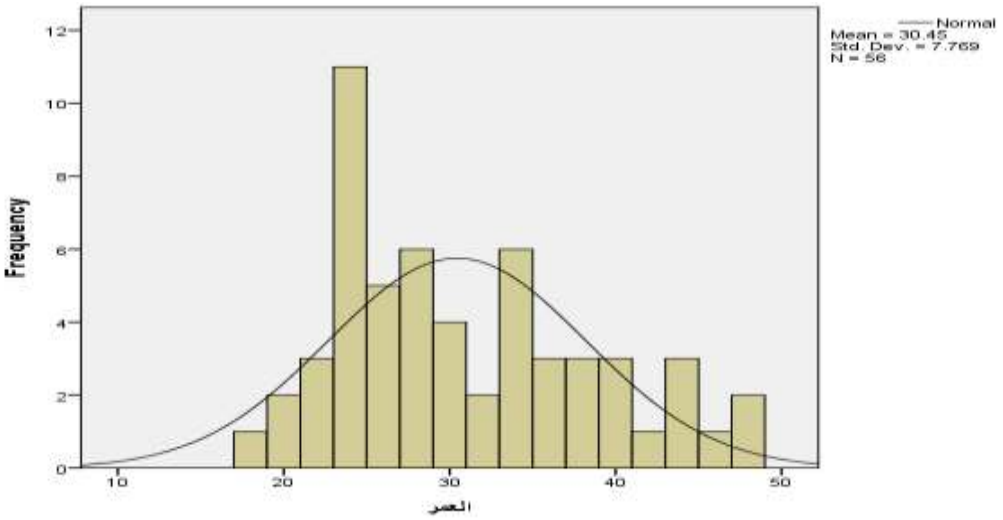
الشكل (٧) المتوسط الحسابي لأعمار المرضى



يظهر الشكل (٧) المتوسط الحسابي لأعمار المرضى البالغ ٣٠.٥٦ والمتوافقة مع الجدول (٤) .

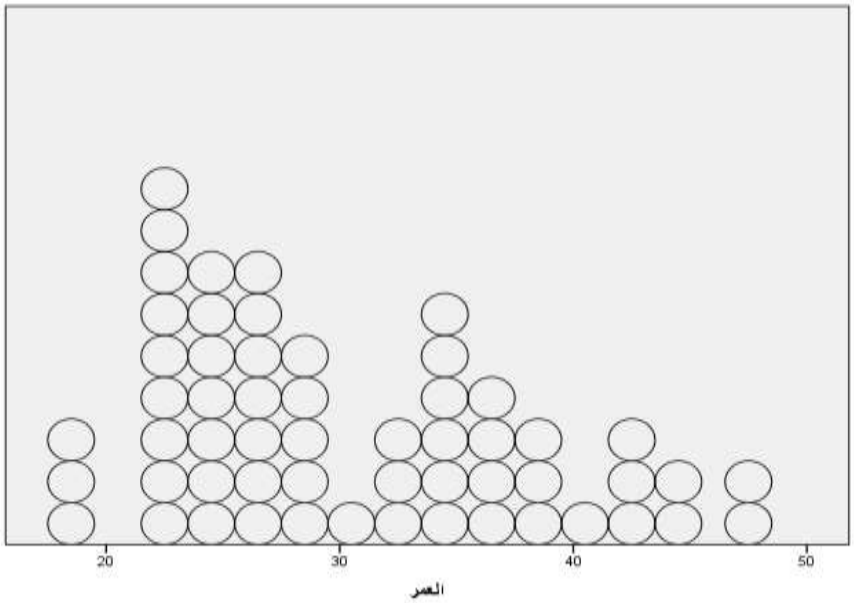
وقد تراوحت أعمار مرضى الدراسة وفق المخطط البياني التالي:

الشكل (٨) أعمار مرضى الدراسة.



كما يظهر الشكل (٨) أعمار مرضى الدراسة كانت بين ١٤-٥٠ عام .

الشكل (٩) أعمارمرضى الدراسة

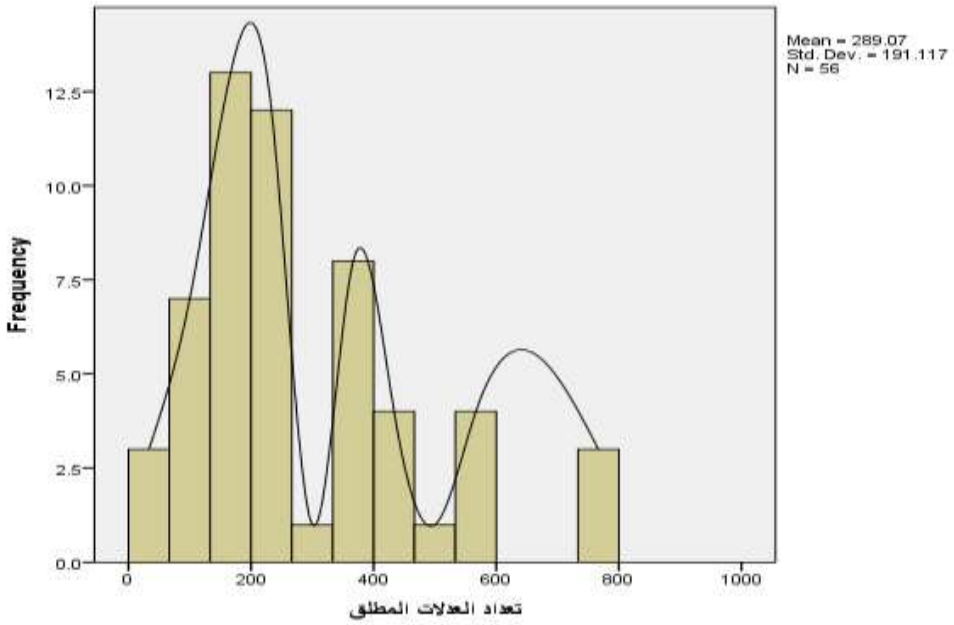


يظهر الشكل (٩) أعمار مرضى الدراسة بين ١٤ -٥٠ عام مع أكبر نسبة مرضى بين ٢٠ -٣٠ عام وأقل نسبة مرضى بين ٤٠ – ٥٠ عام.

- **توزع مرضى الدراسة حسب تعداد العدلات المطلق:**

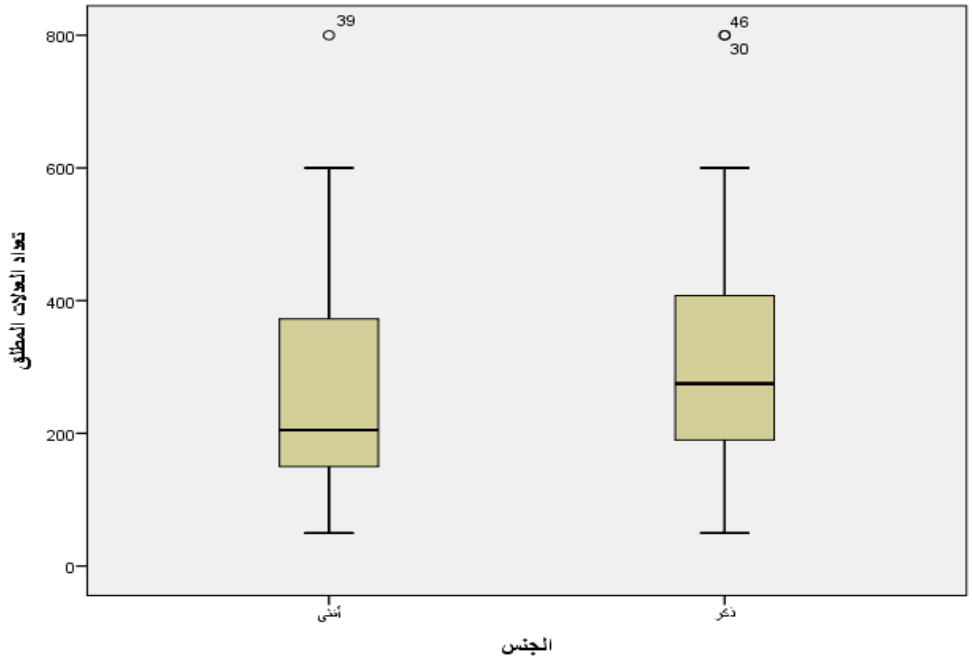
بلغ المتوسط الحسابي لتعداد العدلات المطلق ٢٨٩ مع انحراف معياري ١٩١ حيث بلغ المتوسط الحسابي عند الذكور ٣٣٥ وعند الإناث ٢٥٤.

الشكل (١٠) المتوسط الحسابي والإنحراف المعياري لتعداد العدلات المطلق لعينة المرضى.



كما يظهر الشكل (١٠) بلغ المتوسط الحسابي لتعداد العدلات المطلق لعينة الدراسة البالغ عددهم ٥٦ مريض ٢٨٩ وبلغ الإنحراف المعياري ١٩١.١١٧ .

الشكل (١١) المتوسط الحسابي والإنحراف المعيارى لتعداد العدلات المطلق عند عينة الدراسة.



الجدول (٥) الإنحراف المعياري لتعداد العدلات المطلق عند مرضى الدراسة .

Report			
تعدادالعدلات المطلق			
الجنس	**Mean**	**N**	**Std. Deviation**
أنثى	254.47	32	173.418
ذكر	335.21	24	207.178
Total	289.07	56	191.117
قيمة P يساوي ٠.١١٩ أكبر من ٠.٠٥			

كما يظهر الجدول (٥) بلغت قيمة الإنحراف المعياري لتعداد العدلات المطلق عند مرضى الدراسة ١٩١,١١٧.

- **توزيع مرضى الدراسة حسب نوع الحرارة (خمجية أو ورمية):**

تم تقسيم مجموعة الدراسة إلى مجموعتين:

١. المجموعة الأولى تضمنت المرضى الذين لديهم حمى نقص عدلات بدون وجود مصدر إنتاني مع زروعات (دم وقشع وبول) سلبية وصورة صدر طبيعية مع استجواب وفحص سريري لا يبدي دلائل لخمج وتم تعريف هذه المجموعة بالمجموعة الأولى وفسرت الحرارة لديهم بأنها حرارة ورمية المنشأ بمعنى أنه أجري لجميع مرضى هذه المجموعة الاستقصاءات التالية (زرع دم-زرع بول-زرع قشع-صورة صدر-فحص بول وراسب) وكانت النتائج سلبية.

٢. المجموعة الثانية هم مرضى حمى نقص العدلات والتي فسرت الحرارة لديهم على أنها حرارة خمجية المنشأ و تضمنت المرضى الذين لديهم واحد مما يلي:

- ✓ مصدر إنتاني واضح (ذات رئة أو التهاب نسيج خلوي أو إنتان بولي أو خراجات أو إلتهاب نسيج خلوي) علما أنه تم الاستناد في التشخيص إلى القصة والفحص السريري والشعاعي والمخبري.
- ✓ زرع دم إيجابي مرة واحدة.
- ✓ زرع بول إيجابي مع أعراض بولية حتى بغياب الكريات البيضاء بفحص البول.

وبذلك بلغ عدد مرضى المجموعة الأولى (حرارة ورمية) ٣٠ مريضا بنسبة ٥٣.٦% من مرضى الدراسة كاملة وبلغ عدد مرضى المجموعة الثانية (حرارة خمجية) ٢٦ مريضا.

الجدول(٦) توزيع مرضى الدراسة حسب نوع الحرارة.

نوع الحرارة					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	خمجية	26	46.4	46.4	46.4
	ورمية	30	53.6	53.6	100.0
	Total	56	100.0	100.0	

يظهر الجدول (٦) تقسيم الحرارة في مرضى الدراسة الى حرارة ورمية ٣٠ مريض بنسبة ٥٣.٦% وحرارة خمجية ٢٦ مريض بنسبة ٤٦.٤%.

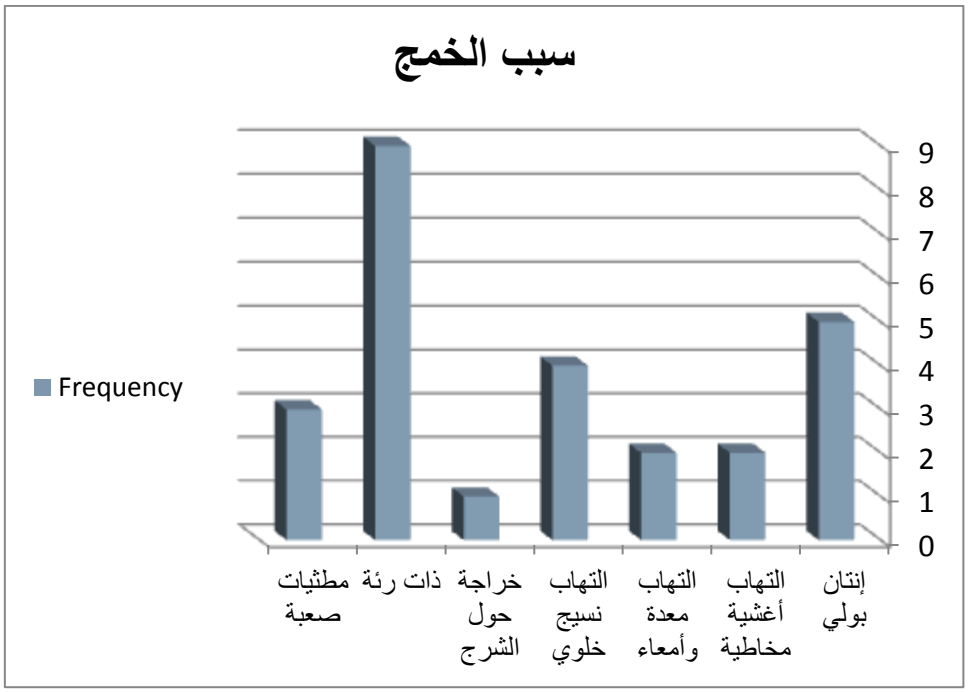
وفيما يتعلق بمصدر الخمج في المجموعة الثانية فقد تم تحديد المصدر الإنتاني وفق الجدول التالي:

الجدول (٧) أنواع الانتانات مع النسب المئوية في عينة مرضى الحرارة الخمجية

	Frequency	Percent
إنتان بولي	5	19.2
التهاب أغشية مخاطية فموية	2	7.6
التهاب معدة وأمعاء	2	7.6
التهاب نسيج خلوي بالأطراف	4	15.3
خراجة حول الشرج	1	3.8
ذات رئة	9	34.6
التهاب كولون غشائي كاذب	3	11.5
Total	26	100.0

يظهر الجدول (٧) أن عدد مرضى الإنتان البولي ٥ مرضى بنسبة ١٩.٢% وعدد مرضى التهاب الاغشية المخاطية ٢ بنسبة ٧.٦% وعدد مرضى التهاب المعدة والامعاء ٢ بنسبة ٧.٦% وعدد مرضى التهاب النسيج الخلوي ٤ بنسبة ١٥.٣% وعدد مرضى الخراجات حول الشرج ١ بنسبة ٣.٨% وعدد مرضى ذات الرئة ٩ بنسبة ٣٤.٦%وعدد مرضى الإنتان بالمطثيات الصعبة ٣ بنسبة ١١.٥%.

الشكل (١٢) توزع الإنتانات عند مرضى الدراسة بسبب حرارة خمجية.



يظهر الشكل (١٢) عدد المرضى في كل إنتان عند مرضى الحرارة الخمجية وهو مذكور سابقا في الجدول رقم (٧).

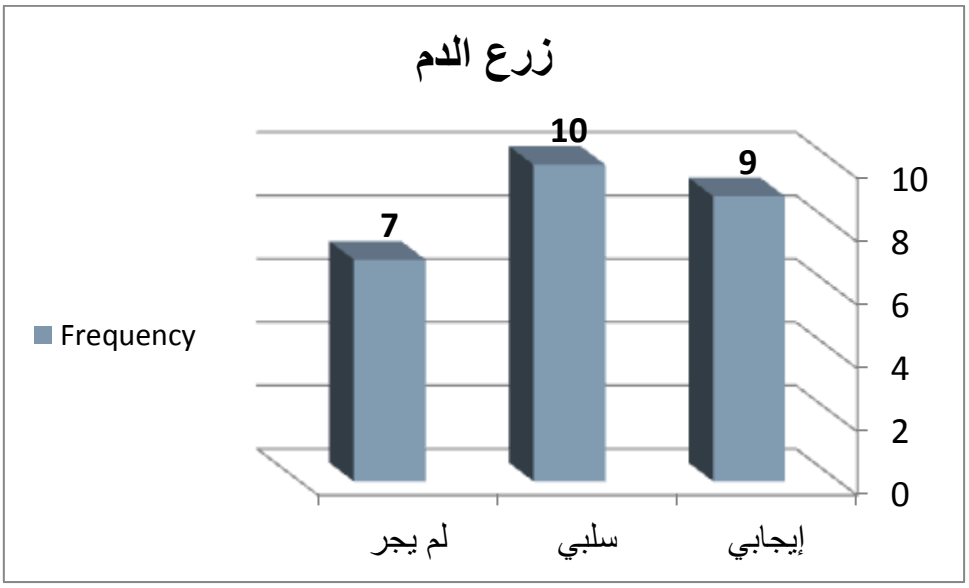
وقد بلغت إيجابية زرع الدم عند هذه المجموعة المرضية ٩ من أصل ١٩ مريض أجري له زرع أي بنسبة ٤٧.٤% في حين لم يجر الزرع عند ٧ مرضى أي بنسبة ٢٧% من المرضى الذين لديهم حرارة خمجية المنشأ.

الجدول (٨)توزع نسب زرع الدم عند مرضى الحرارة الخمجية.

زرع الدم	Frequency
إيجابي	9
سلبي	10
لم يجر	7
Total	26

يظهر الجدول (٨) عدد مرضى الحرارة الخمجية ٢٦ مريض وتم إجراء زرع دم ل ١٩ مريض منهم ولم يجر زرع الدم عند ٧ مرضى وكانت إيجابية زرع الدم إيجابية عند ٩ مرضى من اصل ١٩ مريض اي بنسبة ٤٧.٤%.

الشكل (١٣) نتائج زرع الدم عند مرضى الحرارة الخمجية.



يظهر الشكل (١٣) ان ١٩ مريض تم اجراء زرع دم لديهم من اصل ٢٦ مريض لديهم حرارة خمجية وان ٩ مرضى كان زرع الدم ايجابي و١٠ مرضى كانت نتائج زرع الدم سلبية في حين ٧ مرضى لم يجر زرع الدم لديهم .

وأما عن نسب نتائج زرع الدم فقد توزعت كما يلي:

الجدول (٩) النسبة المئوية لنتائج زرع الدم وعدم الزرع عند مرضى الحرارة الخمجية .

نتيجة زرع الدم	العدد	النسبة المئوية
إيجابي	9	%44,7
سلبي	10	%55.3
لم يجر	7	%27

يظهر الجدول (٩) أن النسبة المئوية لإيجابية زرع الدم لتسعة مرضى من أصل ١٩ مريض كانت ٤٤.٧%. بينما النسبة المئوية لسلبية زرع الدم عندعشرة مرضى من أصل ١٩ مريض كانت ٥٥.٣%. ولم يجر زرع الدم عند سبعة مرضى من اصل ٢٦ مريض بنسبة ٢٧%.

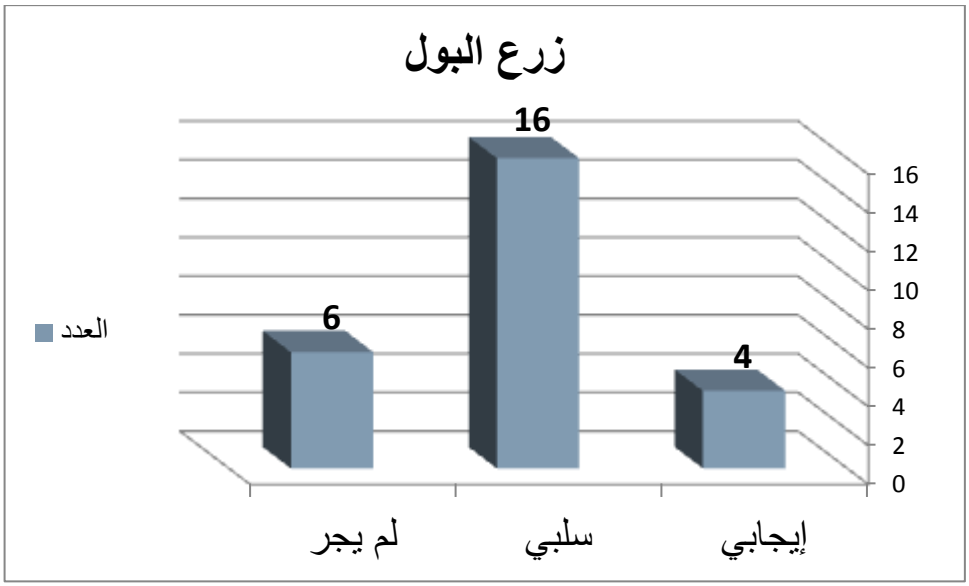
وأما عن زرع البول عند مرضى مجموعة الحرارة الخمجية المصدر فقد كان إيجابيا عند ٤ من أصل ٢٠ مريض أجري له زرع بول أي بنسبة ٢٠% في حين لم يجر عند ٦ مرضى بنسبة(٢٣%)و أحدهم كان لديه إنتان بولي مثبت بأعراض بولية تخريشية مع كريات بيضاء (٢٠٠ كرية) بفحص البول والراسب.

الجدول (١٠) توزع إيجابية وسلبية زرع البول عند مرضى الحرارة الخمجية.

زرع بول	Frequency
إيجابي	4
سلبي	16
لم يجر	6
Total	26

يظهر الجدول (١٠) أن ٢٠ مريض تم إجراء زرع بول لهم و٦ مرضى لم يجر زرع بول لهم من مرضى الحرارة الخمجية البالغ عددهم ٢٦ مريض وكان ٤ مرضى من أصل ٢٠ مريض اجري لهم زرع بول ايجابية في حين ١٦ مريض كان زرع البول سلبي .

الشكل (١٤) نتائج زرع البول عند مرضى الحرارة الخمجية .



يظهر الشكل (١٤) نتائج متوافقة مع الجدول (١٠) من حيث النتائج.

وتوزعت نسب نتائج زرع البول وفق الآتي:

الجدول (١١) النسب المئوية لزرع البول عند مرضى الحرارة الخمجية.

نتيجة زرع البول	العدد	النسبة المئوية
إيجابي	4	%20
سلبي	16	%80
لم يجر	6	%23

يظهر الجدول (١١) أن ٤ مرضى من أصل ٢٠ مريض تم إجراء بول لديهم كانت الزرع إيجابي أي بنسبة ٢٠% . بينما ١٦ مريض كانت نتائج زرع البول سلبي بنسبة ٨٠% في حين لم يجر زرع البول عند ٦ مرضى بنسبة ٢٣%.

وفيما يخص زرع القشع فقد أجري ل ١١ مريض من مرضى الخمج وقد كان إيجابيا عند ٤ مرضى (جميعهم لديهم ذات رئة) علما أن عدد مرضى ذات الرئة ٩ مرضى وبذلك تكون نسبة إيجابية زرع القشع عند مرضى ذات الرئة ٤٤.٤% :

الجدول (١٢) نتائج زرع القشع عند مرضى الحرارة الخمجية.

زرع القشع	Frequency
إيجابي	4
سلبي	7
لم يجر	15
Total	26

يظهر الجدول (١٢) أن ١١ مريض تم إجراء زرع قشع لهم و١٥ مريض لم يجر زرع القشع لهم . وكان ٤ مرضى لديهم إيجابية بزرع القشع من اصل ١١ مريض أجري لهم زرع قشع.

وأما عن نتائج زرع القشع فقد كانت وفق الآتي:

الجدول (١٣) النسب المئوية لزرع القشع عند مرضى الحرارة الخمجية.

نتيجة زرع القشع	العدد	النسبة المئوية
إيجابي	4	%44.4
سلبي	7	%53.6
لم يجر	15	%65.5

كما هو مبين في الجدول (١٣) بلغت ايجابية زرع القشع ٤ مرضى من أصل ١١ مريض تم إجراء الزرع لهم أي بنسبة ٤٤.٤%.في حين بلغت سلبية الزرع ٧ مرضى من أصل ١١ مريض تم إجراء الزرع عندهم أي بنسبة ٥٣.٦%. في حين لم يجر زرع القشع عند ١٥ مريض بنسبة ٦٥.٥%.

وبمقارنة المجموعتين (مجموعة مرضى الخمج ومجوعة مرضى اللاخمج) بين بعضهما من حيث العمر والجنس وتعداد العدلات المطلق نجد أنه لا يوجد اختلاف ذو أهمية إحصائية بين المجموعتين بمعنى أن المجموعتين متقاربتين من حيث العمر والجنس وتعداد العدلات المطلق وبالتالي فإن أي اختلاف في النتائج الإحصائية لاحقا لقيم البروكالستونين وبقية المتغيرات لن يكون سببه الاختلاف العمري أو الجنس أو تعداد العدلات المطلق باعتبار أن المجموعتين متجانستين من حيث العمر والجنس وتعداد العدلات المطلق كما هو موضح في الجداول والمخططات التالية :

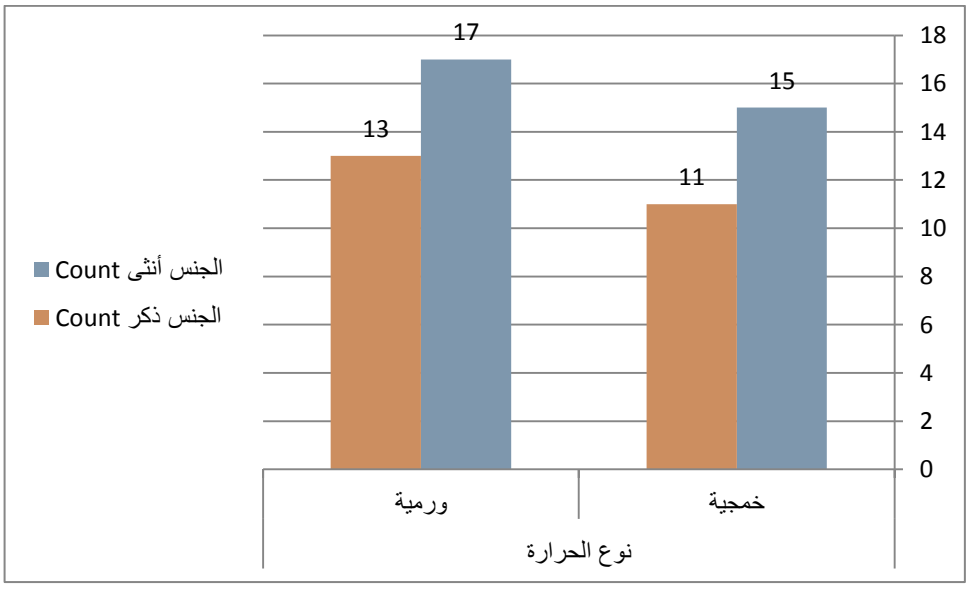
١. التجانس بين مجموعتي الدراسة من حيث الجنس

الجدول (١٤) تعداد مرضى الحرارة الورمية والخمجية من حيث الجنس.

		الجنس	
		أنثى	ذكر
		Count	Count
نوع الحرارة	خمجية	15	11
	ورمية	17	13

كما يظهر من الجدول (١٤) أن عدد ذكور الحرارة الورمية ١٣ مريض وعدد إناث الحرارة الورمية ١٧ مريضة .في حين عدد ذكور الحرارة الخمجية ١١ مريض وعدد إناث الحرارة الخمجية ١٥ مريضة .

الشكل (١٥) تعداد مرضى الحرارة الورمية والخمجية من حيث الجنس.



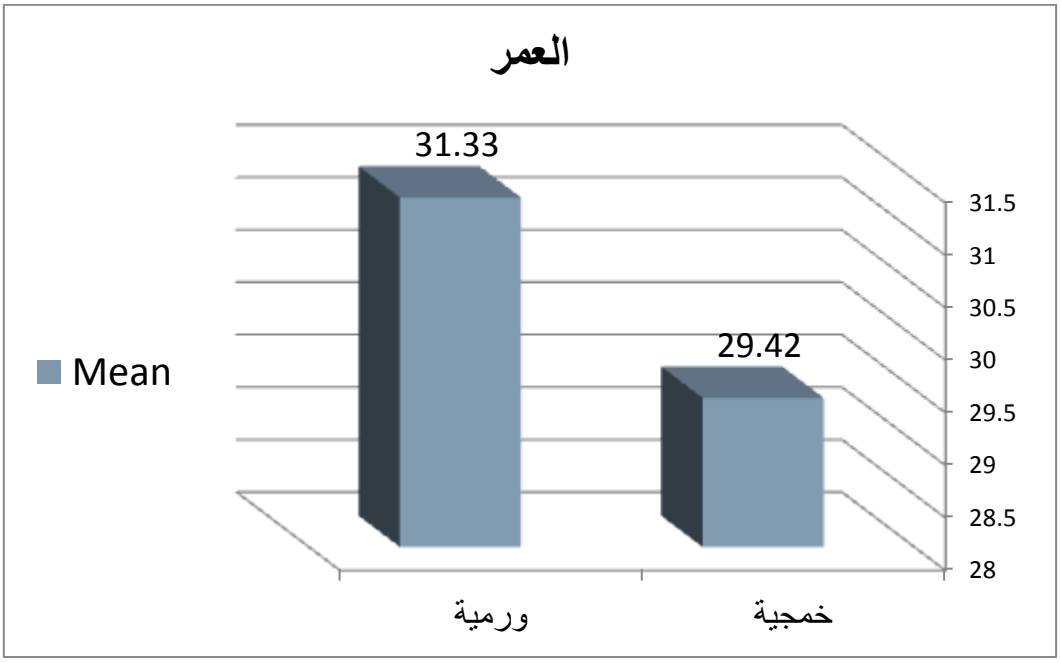
يظهر من الشكل (١٥) أن عدد ذكور الحرارة الورمية ١٣ مريض وعدد ذكور الحرارة الخمجية ١١ مريض في حين عدد إناث الحرارة الورمية ١٧ مريضة وعدد إناث الحرارة الخمجية ١٥ مريضة.

الجدول (١٥) التجانس بين مجموعتى الدراسة من حيث العمر

Report			
العمر			
نوع الحرارة	Mean	N	Std. Deviation
خمجية	29.42	26	7.495
ورمية	31.33	30	8.019
Total	30.45	56	7.769

يظهر الجدول (١٥) أن المتوسط الحسابي لأعمار مرضى الحرارة الخمجية ٢٩.٤٢ والمتوسط الحسابي لأعمار مرضى الحرارة الورمية ٣١.٣٣ .

الشكل (١٦) التجانس بين أعمار مرضى مجموعتي الدراسة الحرارة الورمية والخمجية كما هومبين في الجدول (١٥)



وباستخدام اختبار أنوفا للمقارنة بين المتوسطات نجد أنه لا اختلاف في قيمة متوسط الأعمار بين المجموعتين حيث بلغت قيمةP ٠.١٤٠ أكبر من ٠.٠٥ .

الجدول (١٦) اختبار أنوفا للمقارنة بين المتوسطات الحسابية لأعمار المرضى.

ANOVA Table						
		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	P value
Between Groups	(Combined)	50.826	1	50.826	0.840	0.140
Within Groups		3269.013	54	60.537		
Total		3319.839	55			

يظهر من الجدول (١٦) أن P value بلغت ٠.١٤ وهي أكبر من ٠.٠٥ اي انه لايوجد إختلاف في قيمة المتوسط الحسابي لأعمار المرضى بين مجموعتي الدراسة .

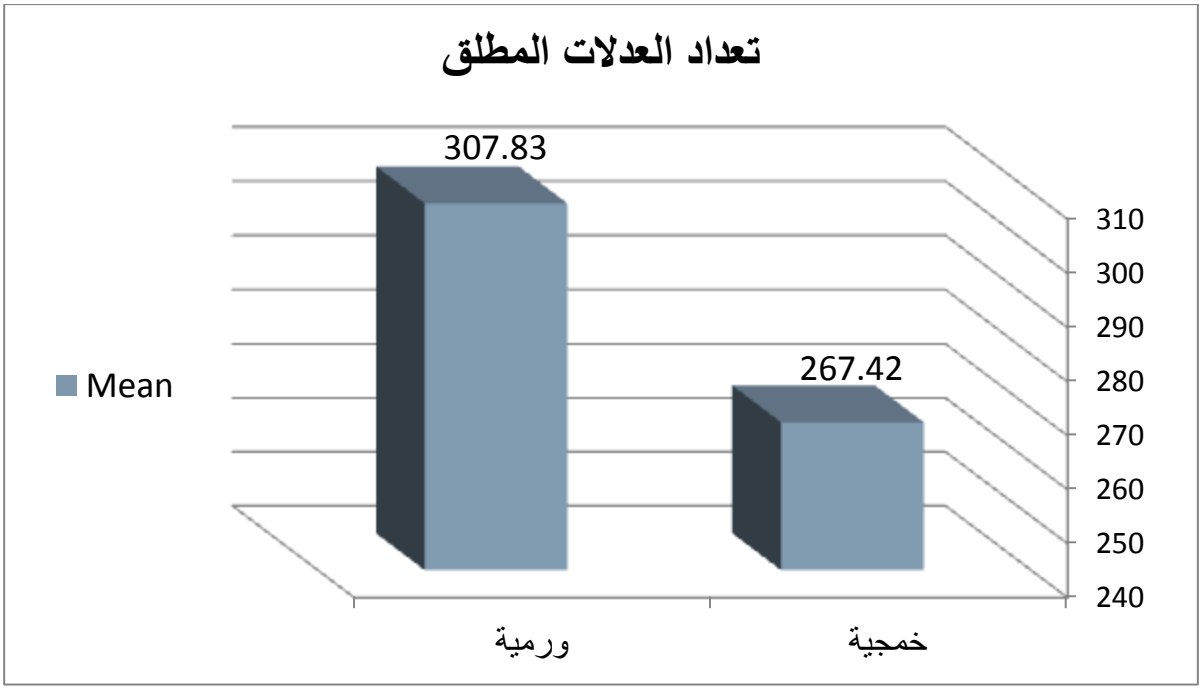
٢. التجانس بين المجموعتين من حيث تعداد العدلات المطلق

الجدول (١٧) التجانس بين مجموعتي الدراسة الحرارة الورمية والخمجية من حيث تعداد العدلات المطلق.

تعداد العدلات المطلق			
نوع الحرارة	Mean	N	Std. Deviation
خمجية	267.42	26	217.171
ورمية	307.83	30	166.825
Total	289.07	56	191.117

يظهر من الجدول(١٧) أن المتوسط الحسابي لتعداد العدلات المطلق عند مرضى الحرارة الخمجية هي ٢٦٧.٤و المتوسط الحسابي لتعداد العدلات المطلق عند مرضى الحرارة الورمية ٣٠٧.٨ .

الشكل (١٧) التجانس بين مجموعتي الدراسة من حيث عدد العدلات المطلق .



يظهر من الشكل(١٧) أن المتوسط الحسابي لتعداد العدلات المطلق عند مجموعة الحرارة الورمية ٣٠٧.٨٣ والمتوسط الحسابي لتعداد العدلات المطلق عند مرضى الحرارة الخمجية ٢٦٧.٤٢.

وباستخدام إختبار أنوفا للمقارنة بين المتوسطات نجد أنه لا اختلاف في قيمة متوسط تعداد العدلات المطلق بين المجموعتين حيث بلغت P value ٠.١٢ أكبر من ٠.٠٥ .

الجدول (١٨) إختبار أنوفا للمقارنة بين المتوسطات لتعداد العدلات المطلق عند مجموعتي الدراسة .

ANOVA Table

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	P value
Between Groups	**(Combined)**	22745.20	1	22745.21	0.618	0.12
Within Groups		1986170.5	54	36780.9		
Total		2008915.7	55			

يظهر من الجدول (١٨) أن P value للمتوسطات الحسابية لتعداد العدلات المطلق عند مجموعتي الدراسة هي ٠.١٢ وهي أكبر من ٠.٠٥ اي انه لايوجد اختلاف في قيمة المتوسطات الحسابية لتعداد العدلات المطلق بين المجموعتين.

أهمية البروكالسيتونين في التمييز بين الحرارة الورمية المنشأ والخمجية.

تراوحت قيم البروكالسيتونين وفق الجدول التالي:

Case Summaries

الجدول (١٩) مجال قيم البروكالسيتونين

N	Minimum	Maximum	Range	Std. Deviation	Mean
56	0	10	10	0.026	0.369

بلغ مجال قيم البروكالسيتونين كما يظهر الجدول (١٩) من ٠ نانوغرام/ميلي ليتر الى ١٠ نانوغرام/ميلي ليتر .

دون وجود إختلاف في التوزع بين الجنسين كما هو واضح في الجدول والشكل التاليين:

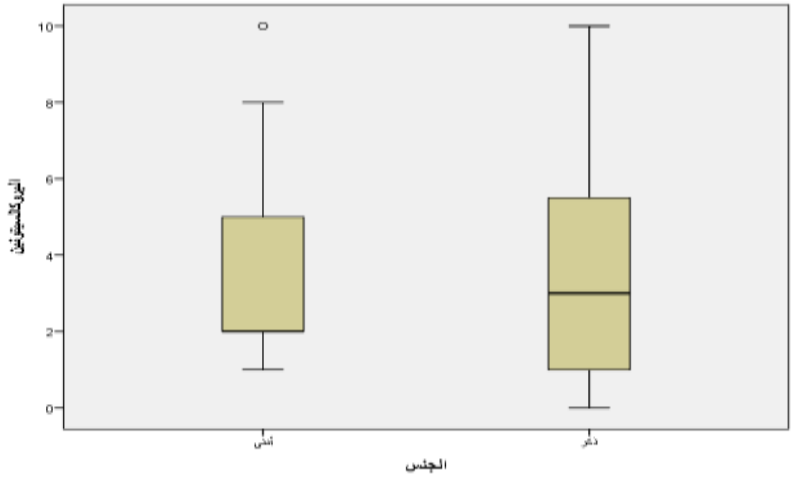
Report

الجدول (٢٠) المتوسط الحسابي لقيم البروكالسيتونين حسب الجنس.

الجنس	Mean	N	Std. Deviation
أنثى	0.361	32	0.024
ذكر	0.379	24	0.030
Total	0.369	56	0.026

يظهر من الجدول (٢٠) أن المتوسط الحسابي للبروكالسيتونين عند الإناث البالغ عددهم ٣٢ مريضة ٠.٣٦١ نانو غرام/ميلي ليتر والمتوسط الحسابي للبروكالسيتونين عند الذكور البالغ عددهم ٢٤ مريض ٠.٣٧٩ نانو غرام/ميلي ليتر.

الشكل (١٨) المتوسط الحسابي لأرقام البروكالسيتونين حسب الجنس وهي موافقة للجدول (٢٠)



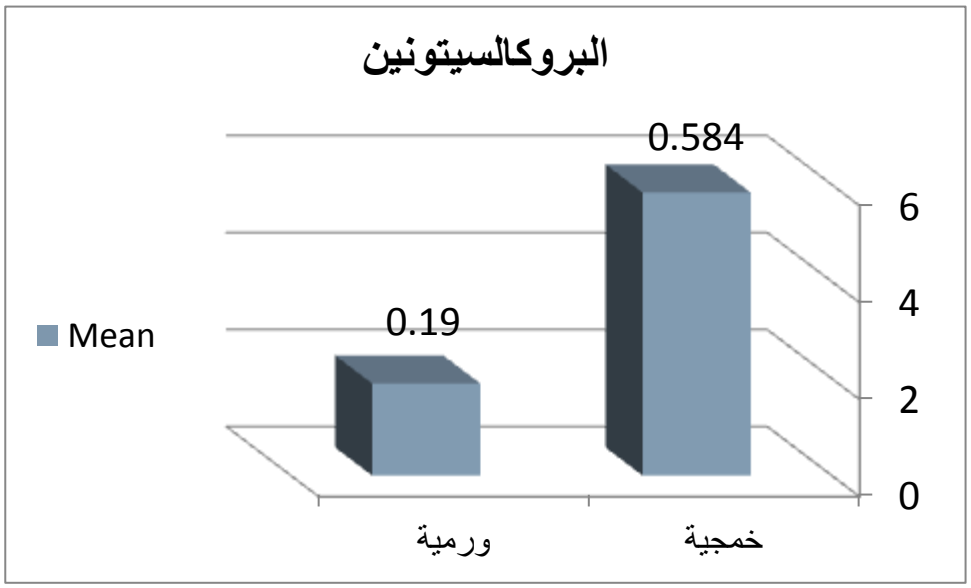
بداية تم حساب المتوسط الحسابي لقيم البروكالسيتونين عند مرضى المجموعتين ومن ثم مقارنة المتوسط الحسابي للبروكالسيتونين بين المجموعتين لمعرفة فيما إذا كان هناك اختلاف بين المجموعتين من حيث قيمة البروكالسيتونين:

الجدول (٢١) المتوسط الحسابي للبروكالسيتونين عند مجموعتي الدراسة (الحرارة الورمية والحرارة الخمجية)

Report			
البروكالسيتونين			
نوع الحرارة	Mean	N	Std. Deviation
خمجية	0.548	26	0.024
ورمية	0.190	30	0.009
Total	0.369	56	0.026

يظهر من الجدول (٢١) أن المتوسط الحسابي لأرقام البروكالسيتونين عند مرضى الحرارة الخمجية البالغ عددهم ٢٦مريض هو ٠.٥٤٨ نانوغرام/ميلي لتر والمتوسط الحسابي لأرقام البروكالسيتونين عند مرضى الحرارة الورمية البالغ عددهم ٣٠ مريض هو ٠.١٩ نانوغرام/ميلي لتر وبلغ المتوسط الحسابي لأرقام البروكالسيتونين عند جميع مرضى الدراسةالبالغ عددهم ٥٦ مريض ٠.٣٦٩ نانوغرام/ميلي لتر.

الشكل (١٩) المتوسط الحسابي لأرقام البروكالسيتونين عند مجموعتي الدراسة .



كمايظهر من الشكل (١٩) وبما يتوافق مع الجدول(٢١) بلغ المتوسط الحسابي لأرقام البروكالسيتونين عند مرضى الحرارة الخمجية ٠.٥٤٨ نانوغرام/ميلي لتر والمتوسط الحسابي لأرقام البروكالسيتونين عند مرضى الحرارة الورمية ٠.١٩ نانوغرام/ميلي لتر.

وباستخدام إختبار أنوفا للمقارنة بين المتوسطين نجد:

الجدول (٢٢)اختبار أنوفا للمقارنة بين المتوسطين الحسابيين لقيم البروكالسيتونين عند مجموعتي الدراسة .

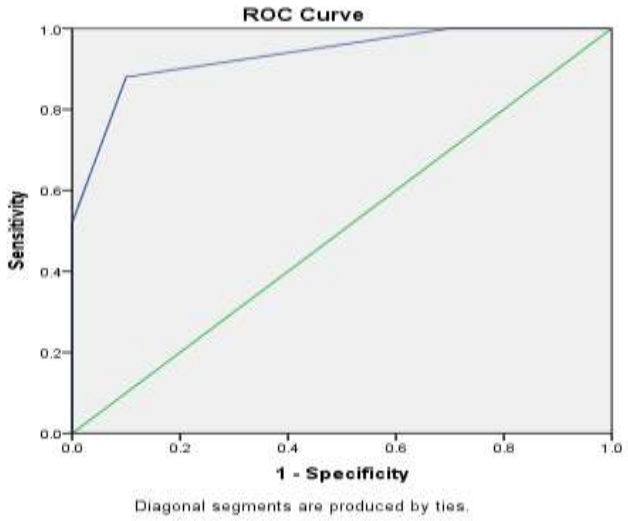
ANOVA Table

		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	P value
Between Groups	(Combined)	211.685	1	211.685	64.45	0.000
Within Groups		174.060	53	3.284		
Total		385.745	54			

كما يظهر من الجدول أن P value هي ٠.٠٠٠ وهي أقل بكثير من ٠.٠٥ ممايعني وجود إختلاف ذو اهمية احصائية بالغة بين المتوسطين الحسابيين لقيم البروكالسيتونين عند مجموعتي الدراسة .

بملاحظة الجدول(٢٢) والشكل(١٩) نجد أن قيمة المتوسط الحسابي للبروكالسيتونين عند مرضى المجموعة الأولى (الحرارة الورمية) تساوي ٠.١٩ نانوغرام/ميلي لتر وعند مرضى المجموعة الثانية(الحرارة الخمجية) ٠.٥٨٤ نانوغرام/ميلي لتر وباستخدام برنامج SPSS للمقارنة بين المتوسطين نجد أن P value أقل بكثير من ٠.٠٥ مما يعني وجود اختلاف ذو أهمية إحصائية بالغة بين المتوسطين الحسابيين. ولمعرفة قيمة البروكالسيتونين الحدية التي تميز بين الحرارة الورمية والخمجية تم رسم منحني روك باستخدام برنامج SPSS 20 والتوصل إلى النتائج التالية:

الشكل (٢٠) منحنى روك لإيجاد قيمة حدية للبروكالسيتونين بين مجموعتي الدراسة.



كمايظهر الشكل (٢٠) يتبين أن المساحة تحت منحني روك تساوي ٠.٩٣٤ وهي قريبة من قيمة الواحد مما يعني بأن البروكالسيتونين قادر وبدقة عالية على التمييز بين نوعي الحرارة الورمية والخمجية عند مجموعتي الدراسة.

الجدول (٢٣) جدول إحصائي لإيجاد قيمة حدية لقيم البروكالسيتونين عند مجموعتي الدراسة مع حساب الحساسية والنوعية لتلك القيمة .

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): البروكالسيتونين				
Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.934	0.033	0.000	0.868	1.000
The test result variable(s): البروكالسيتونين has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.				
a. Under the nonparametric assumption				
b. Null hypothesis: true area = 0.5				

الجدول (٢٤) جدول إحصائي لحساب الحساسية والنوعية للقيمة الحدية للبروكالسيتونين اللتي تفرق مجموعتي الدراسة.

Coordinates of the Curve		
Test Result Variable(s): البروكالسيتونين		
Positive if Greater Than or Equal To[a]	Sensitivity	Specificity
-1.00-	1.000	1.000
0.50	1.000	0.967
0.150	1.000	0.300
0.300	**0.880**	**0.900**
0.450	0.640	0.970
0.550	0.520	0.000
0.650	0.360	0.000
0.750	0.280	0.000
0.850	0.160	0.000
0950	0.120	0.000
0.1100	0.000	0.000
The test result variable(s): البروكالسيتونين has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group.		
a. The smallest cutoff value is the minimum observed test value minus 1، and the largest cutoff value is the maximum observed test value plus 1. All the other cutoff values are the averages of two consecutive ordered observed test values.		

وبمناقشة النتائج حسب الشكل (٢٠) والجدوليين (٢٣) (٢٤) يتبين أن المساحة تحت منحني روك تساوي ٠.٩٣٤ وهي قريبة من قيمة الواحد مما يعني بأن البروكالسيتونين قادر وبدقة عالية على التمييز بين نوعي الحرارة ومن المنحني والجدولين المرفقين نجد أن أفضل قيمة حدية للبروكالسيتونين تميز بين الحرارة الورمية والحرارة الخمجية المنشأ تساوي ٠.٣٠ نانوغرام/ميلي لتر بحساسية ٨٨% ونوعية ٩٠% .

وعند قيمة بروكالسيتونين تساوي ٠.١٥ نانوغرام/ميلي لتر فإن الحساسية تساوي ١٠٠% مع نوعية ٣٠% وعند قيمة بروكالسيتونين تساوي ٠.٤٥ نانوغرام/ميلي لتر تكون الحساسية ٦٤% مع نوعية ٩٧ % بمعنى كلما زادت قيمة البروكالسيتونين زادت النوعية وقلت الحساسية.

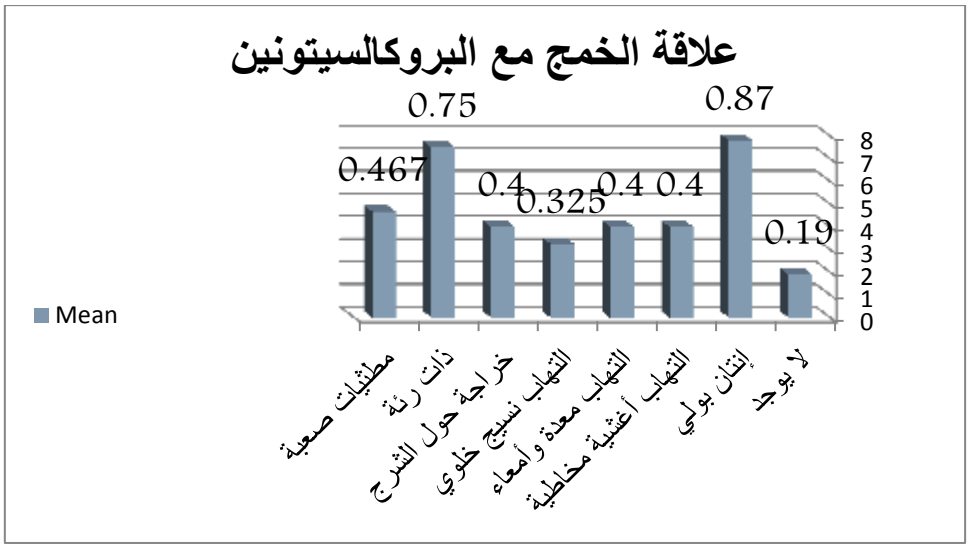
وأما حسب مصدر الخمج فقد توزعت قيم البروكالسيتونين وفق مايلي

المتوسط الحسابي لقيم البروكالسيتونين حسب مكان وجود الانتان او عدم وجوده.

مكان الخمج	Mean	N	Std. Deviation
لا يوجد	0.190	30	0.009
إنتان بولي	0.780	5	0.014
التهاب أغشية مخاطية فموية	0.400	2	0.000
التهاب معدة وأمعاء	0.400	2	0.000
التهاب نسيج خلوي بالأطراف	0.325	4	0.0150
خراجة حول الشرج	0.400	1	0.000
ذات رئة	**0.750**	**9**	**0.020**
التهاب كولون غشائي كاذب	0.467	3	0.025
Total	0.369	56	0.026

يظهر من الجدول (٢٥) أن المتوسط الحسابي لقيم البروكالسيتونين عند مجموعة الحرارة الورمية البالغ عددهم ٣٠ مريض هو ٠.١٩ نانوغرام/ميلي لتر والمتوسط الحسابي لأرقام البروكالسيتونين عند مرضى الانتان البولي البالغ عددهم ٥ مرضى من اصل ٢٦ مريض لديهم حرارة خمجية هو ٠.٧٨٠ نانوغرام/ميلي لتر والمتوسط الحسابي لأرقام البروكالسيتونين عند مرضى التهاب الاغشية المخاطية البالغ عددهم ٢ مريض هو ٠.٤٠٠ نانوغرام/ميلي لتر والمتوسط الحسابي عند مرضى التهاب المعدة والامعاء البالغ عددهم ٢ مريض هو ٠.٤٠٠ نانوغرام/ميلي لتر والمتوسط الحسابي عند مرضى التهاب النسيج الخلوي البالغ عددهم ٤ مرضى هو ٠.٣٢٥ نانوغرام/ميلي لتر والمتوسط الحسابي عند مرضى خراجة حول الشرج البالغ عددهم ١ مريض هو ٠.٤٠٠ نانوغرام/ميلي لتر والمتوسط الحسابي عند مرضى ذات الرئة البالغ عددهم ٩ مرضى هو ٠.٧٥٠ نانوغرام/ميلي لتر والمتوسط الحسابي عند مرضى المطثيات الصعبة البالغ عددهم ٣ مرضى هو ٠.٤٦٧ نانوغرام/ميلي لتر.

الشكل (٢١) المتوسط الحسابى لأرقام البروكالسيتونين عند مجموعتى الدراسة وحسب مكان الإنتان فى حال وجوه.



يظهر من الشكل (٢١) أن المتوسط الحسابي لقيم البروكالسيتونين كانت أعلى بشكل ملحوظ عند المرضى الذين لديهم ذات رئة وانتان بولي . ولكن لا يمكن الحكم على وجود إختلاف ذو أهمية إحصائية في قيم البروكالسيتونين حسب مكان الإنتان بسبب صغر حجم العينة.

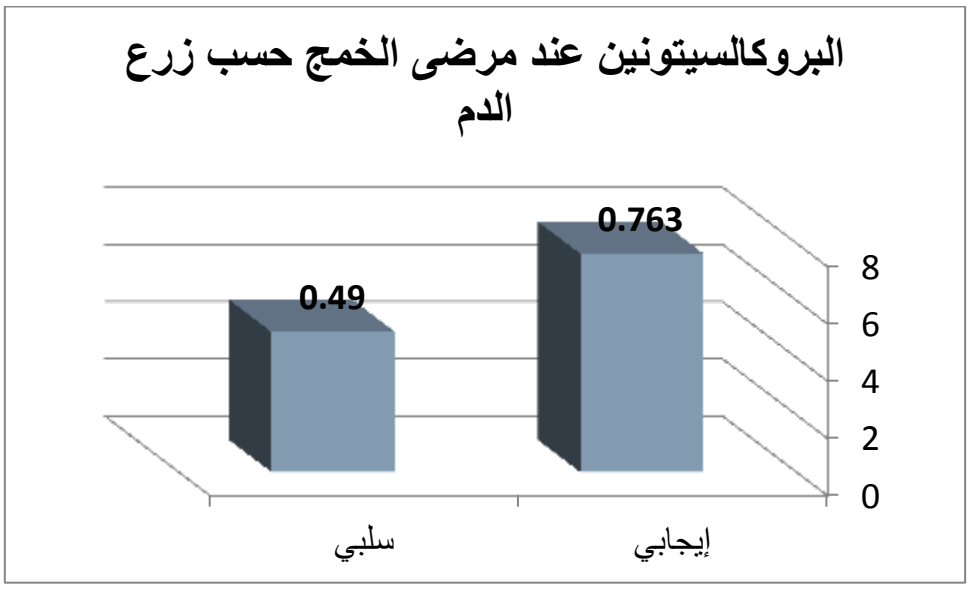
وبالمقارنة بين نتائج البروكالسيتونين حسب نتيجة زرع الدم عند المرضى المثبت لديهم خمج نجد أن قيم البروكالستونين أعلى بشكل هام إحصائيا (P value أقل من ٠.٠٥) عند المرضى الذين لديهم زرع دم إيجابي حسب الجدول :

الجدول (٢٦)المتوسط الحسابي لأرقام البروكالسيتونين حسب نتائج زرع الدم .

البروكالسيتونين			
زرع دم	Mean	N	Std. Deviation
إيجابي	**0.763**	9	0.018
سلبي	0.490	10	0.024

يظهر من الجدول (٢٦) أن المتوسط الحسابي لأرقام البروكالسيتونين عند المرضى اللذين كان لديهم زرع دم ايجابي والبالغ عددهم ٩ مرضى هو ٠.٧٦٣ نانوغرام/ميلي لتر والمتوسط الحسابي لأرقام البروكالسيتونين للمرضى اللذين لديهم زرع الدم سلبي والبالغ عددهم ١٠ مرضى هو ٠.٤٩٠ نانوغرام/ميلي لتر أي أن القيم أعلى بشكل هام إحصائيا عند مرضى زرع الدم الإيجابي .

الشكل (٢٢) المتوسط الحسابى لأرقام البروكالسيتونين حسب زرع الدم.



كما أظهر الجدول (٢٦) يظهر الشكل (٢٢) أن المتوسط الحسابي لقيم البروكالسيتونين عند المرضى اللذين لديهم زرع دم ايجابي أعلى مع فارق هام احصائيا .

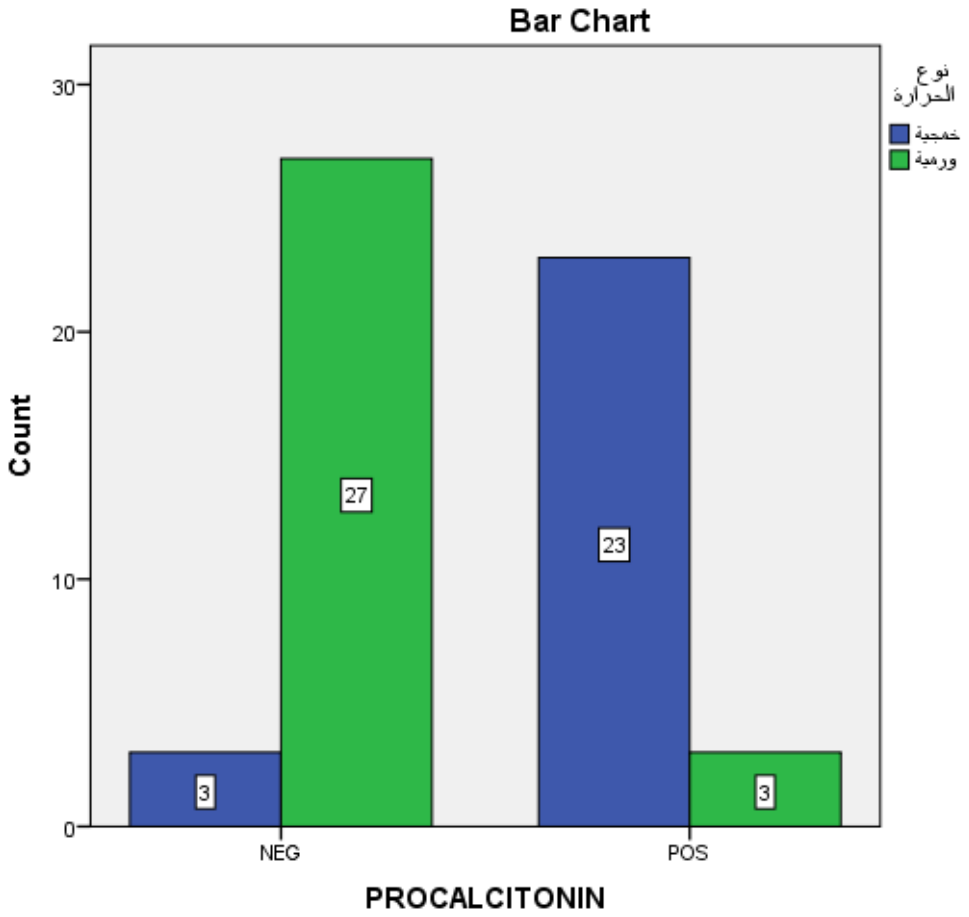
ولأجل معرفة القيمة التنبؤية الإيجابية والقيمة التنبؤية السلبية للبروكالسيتونين في توقع الخمج تم اعتماد قيمة أكبر أو يساوي ٠,٣٠ نانوغرام/ميلي لتر كحد أدنى لكي يكون الاختبار إيجابيا ومن ثم رسم المخطط والجدول التالي:

الجدول (٢٧)القيم الحدية للبروكالسيتونين عند مجموعتي الدراسة بوجود خمج او عدمه.

	يوجد خمج	لا يوجد خمج
البروكالسيتونين أكبر أو يساوي 0.30 (إيجابي)	23	3
البروكالسيتونين أقل من 0.30 (سلبي)	3	27

يظهر من الجدول (٢٧) أن قيم البروكالسيتونين كانت أكبرأو تساوي ٠.٣٠نانو غرام/ميلي ليترعند ٢٣ مريض لديهم خمج من اصل ٢٦ مريض لديهم حرارة خمجية وكانت قيمة البروكالسيتونين أقل من ٠.٣٠نانو غرام/ميلي ليتر عند ٣ مرضى لديهم خمج .في حين كانت قيم البروكالسيتونين أقل من ٠.٣٠ نانوغرام/ميلي ليتر عند ٢٧ مريض من مجموعة الحرارة الورمية وكانت القيمة أكبر او تساوي ٠.٣٠ نانوغرام/ميلي ليتر عند ٣ مرضى من مجموعة الحرارة الورمية البالغ عددهم ٣٠ مريض .

الشكل (٢٣) القيم الحدية للبروكالسيتونين عند مجموعتي الدراسة.



يظهر الشكل (٢٣) الموجودات نفسها اللتي أظهرها الجدول (٢٧) . وبالرجوع الى الشكل (٢٢) والجدول (٢٧) السابقين تكون القيمة التنبؤية الإيجابية للبروكالسيتونين ٨٨.٥ % والقيمة التنبؤية السلبية ٩٠%.

أهمية CRP في التمييز بين الحرارة الورمية المنشأ والخمجية

بداية تم حساب المتوسط الحسابي لقيم CRP عند مرضى المجموعتين ومن ثم مقارنة المتوسط الحسابي CRP بين المجموعتين لمعرفة فيما إذا كان هناك اختلاف بين المجموعتين من حيث قيمة CRP:

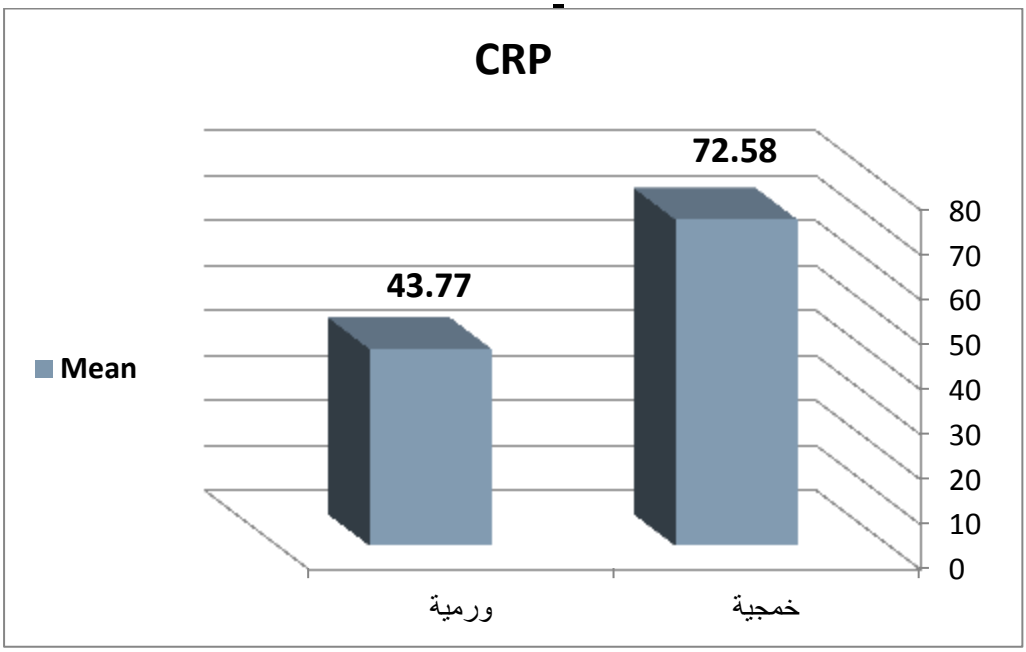
المتوسط الحسابي CRP عند مجموعتي الدراسة .

Report
CRP

نوع الحرارة	Mean	N	Std. Deviation
خمجية	72.58	26	21.823
ورمية	43.77	30	16.370
Total	57.14	56	23.832

يظهر الجدول (٢٨) المتوسط الحسابي للبروتين الالتهابي الارتكاسيCRP عند مجموعة الحرارة الخمجية ٧٢.٥٨مغ/ل والمتوسط الحسابي للبروتين الالتهابي الارتكاسيCRP عند مجموعة الحرارة الورمية ٤٣.٧٧ مغ/ل

الشكل (٢٤) المتوسط الحسابي للبروتين الالتهابي الارتكاسيCRP عند مجموعتي الدراسة :



يظهر الشكل (٢٣) كما أظهر الجدول (٢٨) المتوسط الحسابي للبروتين الالتهابي الارتكاسيCRP عند مجموعة الحرارة الخمجية ٧٢.٥٨ مغ/ل والمتوسط الحسابي للبروتين الالتهابي الارتكاسيCRP عند مجموعة الحرارة الورمية ٤٣.٧٧ مغ/ل.

وباستخدام اختبار أنوفا للمقارنة بين المتوسطين نجد:

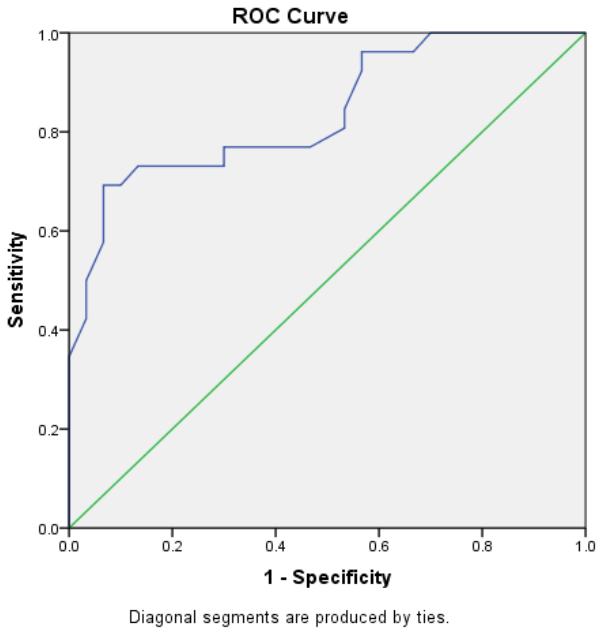
الجدول (٢٩) إختبار أنوفا للمتوسطين الحسابيين للبروتين الالتهابي الارتكاسي CRP عند مجموعتي الدراسة.

ANOVA Table						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	P value
Between Groups	**(Combined)**	11561.144	1	11561.14	31.726	0.000
Within Groups		19677.713	54	364.402		
Total		31238.857	55			

يظهر الجدول (٢٩) أن P value أقل بكثير من ٠.٠٥ ممايعني وجود اختلاف ذو أهمية احصائية بالغة بين المتوسطين الحسابيين للCRP عند مجموعتي الدراسة .

بملاحظة الجدول(٢٩) والشكل(٢٤) نجد أن قيمة المتوسط الحسابي للـCRP عند مرضى المجموعة الأولى (الحرارة الورمية) تساوي ٤٣.٧٧ مغ/ل وعند مرضى المجموعة الثانية (الحرارة الخمجية) ٧٢.٥٨ مغ/ل وباستخدام برنامج SPSS للمقارنة بين المتوسطين نجد أن قيمة P value أقل بكثير من ٠.٠٥ مما يعني وجود اختلاف ذو أهمية إحصائية بالغة بين المتوسطين الحسابيين.ولمعرفة قيمة CRP الحدية التي تميز بين الحرارة الورمية والخمجية . تم رسم منحني روك باستخدام برنامج SPSS 20 والتوصل إلى النتائج التالية:

الشكل (٢٥) منحنى روك لايجاد قيمة حدية لل CRP عند مجموعتي الدراسة.



الجدول (٣٠) جدول إحصائي لحساب الحساسية والنوعية للبروتين الارتكاسي عند مجموعتي الدراسة .

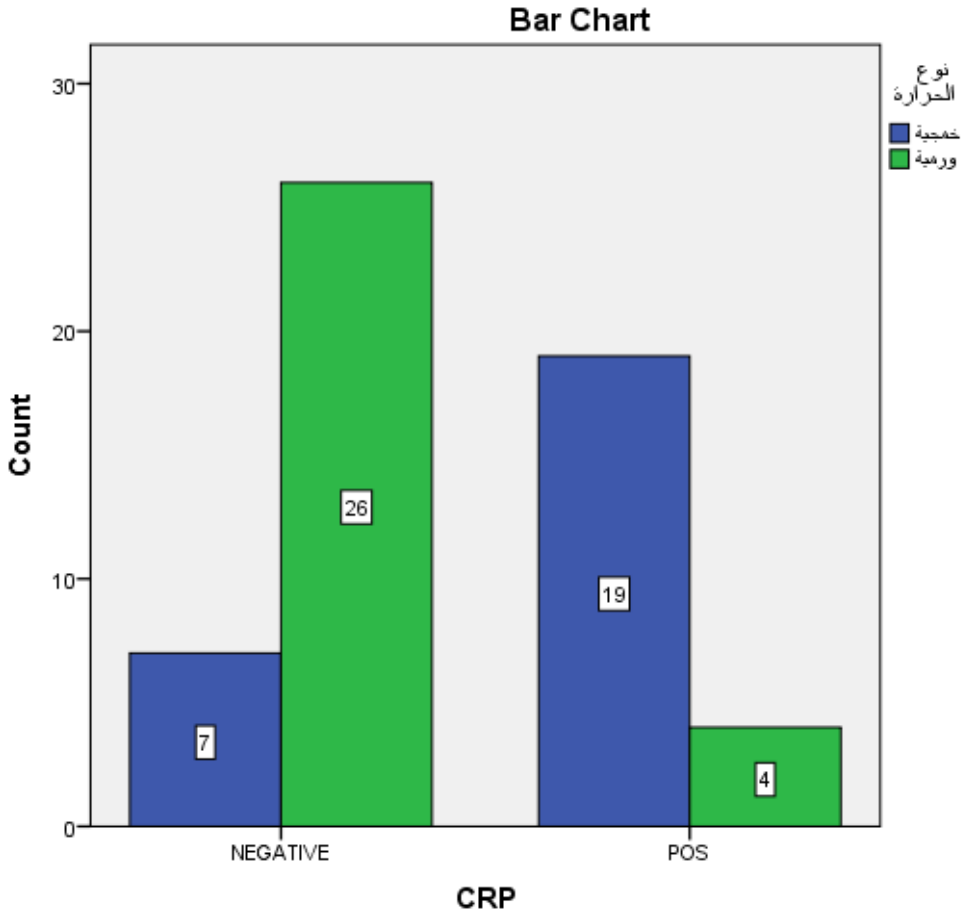
Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): crp				
Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.838	.054	.000	.733	.944
The test result variable(s): crp has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.				
a. Under the nonparametric assumption				
b. Null hypothesis: true area = 0.5				

Coordinates of the Curve		
Test Result Variable(s): crp		
Positive if Greater Than or Equal To[a]	Sensitivity	1 – Specificity
18.00	1.000	1.000
21.00	1.000	0.967
23.50	1.000	0.933
24.50	1.000	0.900
26.00	1.000	0.833
28.00	1.000	0.800
29.50	1.000	0.767
31.50	1.000	0.700
34.00	0.962	0.667
36.00	0.962	0.600
37.50	0.962	0.567
38.50	0.923	0.567
39.50	0.846	0.533
42.50	0.808	0.533
45.50	0.769	0.467
46.50	0.769	0.433
47.50	0.769	0.400
48.50	0.769	0.367
49.50	0.769	0.333
52.00	0.769	0.300
54.50	0.731	0.300
56.00	0.731	0.200
57.50	0.731	0.167
61.50	0.731	0.861
67.50	0.692	0.100
72.50	0.692	0.067
75.50	0.615	0.067
76.50	0.577	0.067
77.50	0.500	0.033
79.00	0.423	0.033
80.50	0.346	0.000
83.00	0.308	0.000
85.50	0.269	0.000
88.00	0.231	0.000
90.50	0.192	0.000
93.00	0.154	0.000
96.50	0.115	0.000
101.50	0.077	0.000
106.00	0.038	0.000
108.00	0.000	0.000
The test result variable(s): crp has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group.		

وبمناقشة النتائج حسب منحني روك(٢٥) والجدول الإحصائي(٣٠) يتبين أن المساحة تحت منحني روك تساوي ٠.٨٠ وهي قريبة من قيمة الواحد مما يعني بأن CRP قادر وبدقة عالية على التمييز بين نوعي الحرارة ومن المنحني والجدول المرفقين نجد أن أفضل قيمة حدية للـ CRP تميز بين الحرارة الورمية والحرارة الخمجية المنشأ تساوي ٦١.٥ مغ/ل بحساسية ٧٣% ونوعية ٨٦.٧% .

ولأجل معرفة القيمة التنبؤية الإيجابية والقيمة التنبؤية السلبية للـCRP في توقع الخمج تم اعتماد قيمة أكبر أو يساوي 61.5 مغ/ل كحد أدنى لكي يكون الاختبار إيجابيا ومن ثم رسم المخطط :

الشكل (٢٦) القيم للCRP عند مجموعتي الدراسة.



وحسب الدراسة الاحصائية تكون القيمة التنبؤية الإيجابية للـCRP ٨٢.٦ % والقيمة التنبؤية السلبية ٧٨.٩%.

وبالمقارنة بين كل من البروكالسيتونين وال CRP نجد ما يلي:

الجدول (٣١) المقارنة بين البروكالسيتونين و CRPعند مجموعتي الدراسة.

	البروكالسيتونين	CRP
القيمة الحدية	0.30	61.5
المساحة تحت منحني روك	0.93	0.84
الحساسية %	%88	%73
النوعية %	%90	%86.7

يظهر الجدول (٣١) أن القيمة الحدية للبروكالسيتونين في التمييز بين الحرارة الورمية والخمجية ٠.٣٠ نانوغرام/ميلي ليتر بحساسية ٨٨% ونوعية ٩٠%. وأن القيمة الحدية لل CRP في التمييز بين الحرارة الورمية والخمجية ٦١.٥ مغ/ل بحساسية ٧٣% ونوعية ٨٦.٧%.

أهمية ESR في التمييز بين الحرارة الورمية المنشأ والخمجية

تم حساب المتوسط الحسابي لقيم ESR عند مرضى المجموعتين ومن ثم مقارنة المتوسط الحسابي ESR بين المجموعتين لمعرفة فيما إذا كان هناك اختلاف بين المجموعتين من حيث قيمة ESR:

الجدول (٣٢) المتوسط الحسابي لل ESR عند مجموعتي الدراسة.

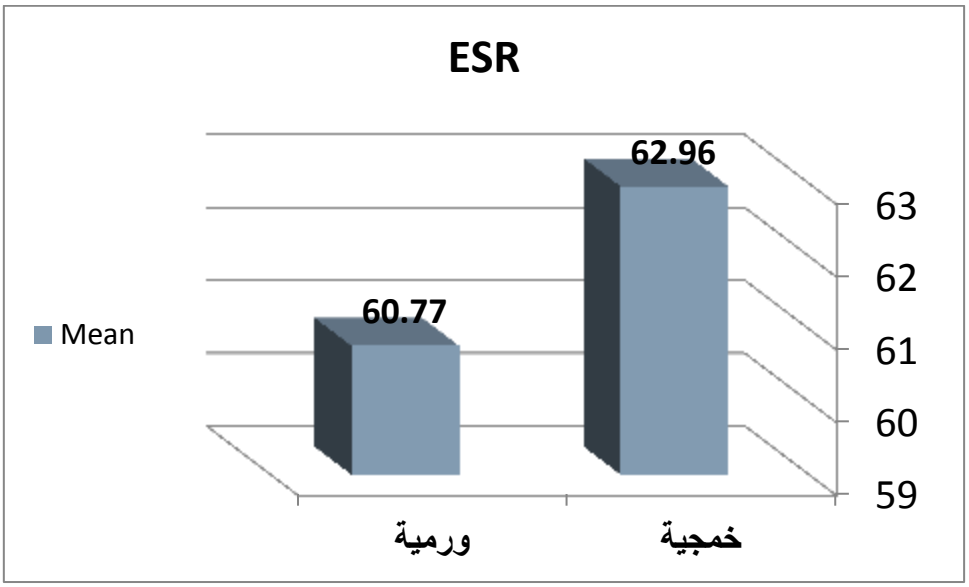
Report

ESR

نوع الحرارة	Mean	N	Std. Deviation
خمجية	62.96	26	6.545
ورمية	60.77	30	5.829
Total	61.79	56	6.214

يظهر الجدول (٣٢) أن المتوسط الحسابي لسرعة التثفلESR عند مرضى الحرارة الخمجية ٦٢.٦٩ ملم/سا والمتوسط الحسابي لسرعة التثفل ESRعند مرضى الحرارة الورمية ٦٠.٧٧ ملم/سا .

الشكل (٢٦) المتوسط الحسابى لسرعة التثفل ESR عند مجموعتى الدراسة .



يظهر الشكل (٢٦) المتوسط الحسابي لسرعة التثفلESR عند مرضى الحرارة الخمجية ٦٢.٩٦ ملم/سا والمتوسط الحسابي لسرعة التثفل ESRعند مرضى الحرارة الورمية ٦٠.٧٧ملم/سا.

وباستخدام اختبار أنوفا للمقارنة بين المتوسطات نجد ما يلي:

الجدول (٣٣) إختبار أنوفا للمتوسطيين الحسابيين لسرعة التثفل ESR عند مجموعتى المرضى.

ANOVA Table

نوع الحرارة		Sum of Squares	df	Mean Square	F	P value
ESR	Between Groups (Combined)	67.100	1	67.100	1.76	0.190
	Within Groups	2056.328	54	38.080		
	Total	2123.429	55			

يظهر الجدول (٣٣) أن قيمة P value للمتوسطيين الحسابيين لسرعة التثفل هي ٠.١٩٠ وهي أكبر من ٠.٠٥ممايعني عدم وجود فرق إحصائي بين القيمتين .

وبمناقشة الجداول(٣٢) (٣٣) نجد أن قيمة المتوسط الحسابي للـESR تساوي ٦٣ ملم/سا عند مرضى الحرارة الخمجية و٦١ ملم/سا عند مرضى الحرارة الورمية وبالمقارنة بين القيمتين نجد أن قيمة P تساوي ٠.١٩٠ أكبر من ٠.٠٥ مما يعني أنه لا يوجد فرق بين القيمتين وهذا يدلل على أنه لا فائدة من ESR في التمييز بين الحرارة الورمية والخمجية المنشأ.

مناقشة النتائج

بلغ عدد مرضى الدراسة ٥٦ مريض منهم ٢٦ مريضا" مثبت لديهم وجود الخمج و٣٠ مريضا" كان التحري عن الخمج لديهم سلبية كما أظهر الجدول (٦) . وكان مصدر الخمج الأشيع عند مرضى حمى نقص العدلات في دراستنا هو ذات الرئة بنسبة ٩ من أصل ٢٦ مريض أي ٣٤.٦% والخمج الأشيع التالي الإنتان البولي ٥ مرضى من أصل ٢٦ مريض لديهم خمج بنسبة ١٩.٢ وعدد مرضى التهاب الأغشية المخاطية ٢ مريض من أصل ٢٦ مريض مثبت لديهم الخمج بنسبة ٧.٦% وعدد مرضى التهاب المعدة والامعاء ٢ بنسبة ٧.٦% وعدد مرضى التهاب النسيج الخلوي ٤ بنسبة ١٥.٣% وعدد مرضى الخراجات حول الشرج ١ مريض بنسبة ٣.٨% وعدد مرضى الانتان بالمطثيات الصعبة ٣ بنسبة ١١.٥%كما أظهر الجدول رقم (٧)و الشكل(١٢).

وقد وجدنا في دراستنا أن نسبة زرع الدم عند مرضى حمى نقص العدلات ١٨.٤% من المرضى المجرى لهم زرع والبالغ عددهم(٣٠ مريض+١٩ مريض) وأما عند المرضى المثبت أن لديهم خمج فقد بلغت إيجابية زرع الدم عند هذه المجموعة المرضية ٩ من أصل ١٩ مريض أجري له زرع أي بنسبة ٤٧.٤% في حين لم يجر الزرع عند ٧ مرضى أي بنسبة ٢٧% من المرضى الذين لديهم حرارة خمجية المنشأ كما أظهرت الجداول (٨)،(٩) والشكل (١٣).

كما وجدنا في الدراسة أن نسبة زرع البول عند مرضى مجموعة الحرارة الخمجية المصدر فقد كان إيجابيا عند ٤ من أصل ٢٠ مريض أجري له زرع بول أي بنسبة ٢٠% في حين لم يجر عند ٦ مرضى بنسبة(٢٣%)و أحدهم كان لديه إنتان بولي مثبت بأعراض بولية تخريشية مع كريات بيضاء (٢٠٠ كرية) بفحص البول والراسب كما أظهرت الجداول (١٠) و(١١) والشكل (١٤).

وفيما يخص زرع القشع فقد أجري ل ١١ مريض من مرضى الخمج وقد كان إيجابيا عند ٤ مرضى (جميعهم لديهم ذات رئة) علما أن عدد مرضى ذات الرئة ٩ مرضى وبذلك تكون نسبة إيجابية زرع القشع عند مرضى ذات الرئة ٤٤.٤% في حين بلغت سلبية الزرع ٧ مرضى من اصل ١١ مريض تم اجراء الزرع عندهم اي بنسبة ٥٣.٦%. في حين لم يجر زرع القشع عند ١٥ مريض بنسبة ٦٥.٥% كما أظهرت الجداول (١٢)(١٣) .

وجدنا في دراستنا أيضا أن المتوسط الحسابي لأرقام البروكالسيتونين عند مرضى الحرارة الخمجية البالغ عددهم ٢٦مريض هو0.024 ± 0.548 نانوغرام / ميلي لتر والمتوسط الحسابي لأرقام البروكالسيتونين عند مرضى الحرارة الورمية البالغ عددهم ٣٠ مريض هو 0.009 ± 0.190 نانوغرام/ميلي لتر وبلغ المتوسط الحسابي لأرقام البروكالسيتونين عند جميع مرضى الدراسةالبالغ عددهم ٥٦ مريض 0.026 ± 0.369 نانوغرام/ميلي لتر كما أظهر الجدول (٢١)والشكل (١٩).

Report			
البروكالسيتونين			
نوع الحرارة	Mean	N	Std. Deviation
خمجية	0.548	26	0.024
ورمية	0.190	30	0.009
Total	0.369	56	0.026

وأن البروكالسيتونين قادر وبدقة عالية على التمييز بين نوعي الحرارة الورمية والخمجية عند مريض حمى نقص العدلات . وأن أفضل قيمة حدية للبروكالسيتونين تميز بين الحرارة الورمية والحرارة الخمجية المنشأ تساوي ٠.٣٠ نانوغرام/ميلي لتر بحساسية ٨٨% ونوعية ٩٠% .

وعند قيمة بروكالسيتونين تساوي ٠.١٥ نانوغرام/ميلي لتر فإن الحساسية تساوي ١٠٠% مع نوعية ٣٠% وعند قيمة بروكالسيتونين تساوي ٠.٤٥ نانوغرام/ميلي لتر تكون الحساسية ٦٤% مع نوعية ٩٧ % بمعنى كلما زادت قيمة البروكالسيتونين زادت النوعية وقلت الحساسية كما أظهرت الجداول (٢٣) (٢٤)(٢٦) (٢٧) والأشكال (٢٠)(٢١)(٢٢).

كما وجدنا أن قيم البروكالستونين أعلى بشكل هام إحصائيا (P value أقل من ٠.٠٥) عند المرضى الذين لديهم زرع دم إيجابي كما أظهر الجدول (٢٦).

كما أظهرت الدراسة أن المتوسط الحسابي للبروتين الالتهابي الارتكاسي CRPعند مجموعة الحرارة الخمجية 21.823 ± 72.58 مغ/ ل والمتوسط الحسابي للبروتين الالتهابي الارتكاسيCRP عند مجموعة الحرارة الورمية 16.370 ± 43.77 مغ/ل حسب الجدول (٢٨) والشكل (٢٣).

Report			
CRP			
نوع الحرارة	Mean	N	Std. Deviation
خمجية	72.58	26	21.823
ورمية	43.77	30	16.370
Total	57.14	56	23.832

وتوصلنا من خلال الدراسة الى أن CRP قادر وبدقة عالية على التمييز بين نوعي الحرارة حسب والجدول(٣٠) والشكل(٢٤) .

كما وجدنا أن أفضل قيمة حدية للـCRP تميز بين الحرارة الورمية والحرارة الخمجية المنشأ تساوي ٦١.٥ مغ/ل بحساسية ٧٣% ونوعية ٨٦.٧% حسب الجدول (٣٠) والشكل (٢٤).

كما وجدنا بالمقارنة بين CRPو البروكالسيتونين

	البروكالسيتونين	CRP
القيمة الحدية	0.30	61.5
المساحة تحت منحني روك	0.93	0.84
الحساسية %	%88	%73
النوعية %	%90	%86.7

أن القيمة الحدية للبروكالسيتونين في التمييز بين الحرارة الورمية والخمجية ٠.٣٠ نانوغرام/ ميلي ليتر بحساسية ٨٨% ونوعية ٩٠%. وأن القيمة الحدية لل CRP في التمييز بين الحرارة الورمية والخمجية ٦١.٥ مغ/ل بحساسية ٧٣% ونوعية ٨٦.٧%.

المقارنة مع الدراسات العالمية

أجريت دراسة مشابهة للدراسة الحالية لمعرفة دور البروكالسيتونين في الكشف الباكر عن الخمج والتمييز بين الحرارة الورمية والخمجية .

- الدراسة أجريت في جامعة أصفهان عام ٢٠١٠ -٢٠١١م
- نشرت الدراسة في مجلة

PMCID: PMC3889039

- أجريت الدراسة على ٦٤ مريض لديهم حمى نقص عدلات بسبب ورمي بغض النظر عن الورم المسبب وكانت أعمارهم جميعا اكثر من ١٤ عام ولم يتلقوا صادات خلال ١٢ ساعة من دخولهم المشفى وأجريت لهم أيضا جميع الاستقصاءات الضرورية حسب الحالات بشكل مطابق تقريبا للدراسة الحالية مع معايرة البروكالسيتونين بنفس الوقت وتم تصنيفهم أيضا إلى مجموعتين :
- مرضى مع إنتان مثبت ٢٧ مريض بنسبة ٤٢,٢%
- مرضى بدون إنتان ٣٧مريض بنسبة ٥٧,٨%

وفي مجموعة المرضى مع إنتان تم عزل ١٨ زرع دم ايجابي حسب النسب التالية ١٠ (٥٥,٥%)جراثيم ايجابية الغرام ، ٣(١٦,٧%)جراثيم سلبية الغرام،٣(١٦,٧%) جراثيم أخرى ،٢(١١,١%)فطور.

كانت النتائج على الشكل التالي :

The mean of PCT and CRP in two groups

	Sepsis	Non-sepsis	*P* value
PCT	28.65±2.68	2.48±0.66	**0.000**
CRP	159.48±9.73	126.17±10.63	**0.015**

وكانت الخلاصة من هذه الدراسة أن البروكالسيتونين قادر على التمييز بين الحرارة الورمية المنشأ والحرارة الخمجية المنشأ ووجد أن المتوسط للبروكالسيتونين عند مجموعة الحرارة الخمجية تساوي 28.65±2.68 وان المتوسط للبروكالسيتونين لمجموعة الحرارة الورمية هي 2.48±0.66 كما لاحظنا أن قيم البروكالسيتونين كانت أعلى بشكل ملحوظ عند المرضى الذين لديهم زروعات دم إيجابية.

- كما بينت هذه الدراسة أن CRP قادر أيضا وبدقة عالية على التمييز بين الحرارة الورمية والخمجية وكان المتوسط الحسابي لقيمة اللـCRP اللتي تميز الحرارةالخمجية159.48±9.73 والمتوسط لل CRP اللتي تميز الحرارة الورمية 126.17±10.63.

وبالمقارنة بين الدراستين

	دراسةجامعة دمشق	دراسة جامعة أصفهان
عدد المرضى الكلي	56	64
عدد مرضى الحرارة الخمجية	26 (%46.4)	27 (%42.2)
عدد مرضى الحرارة الورمية	30 (%53.6)	37 (%57.8)
زرع دم ايجابي	9	18

توزيع نتائج زرع الدم الايجابي في جامعة دمشق البالغ عددهم ٩ مرضى ٦ مرضى جراثيم سلبية الغرام بنسبة (٦٦.٦%) و٣ مرضى جراثيم ايجابية الغرام بنسبة(٣٣.٣%). بينما توزيع نتائج زرع الدم الايجابي في جامعة أصفهان البالغ عددهم ١٨ مريض ١٠ (٥٥,٥%)جراثيم ايجابية الغرام ، ٣(١٦,٧%)جراثيم سلبية الغرام،٣(١٦,٧%) جراثيم أخرى ٢،(١١,١%)فطور.

وبمقارنة نتائج الدراستين للمتوسط للبروكالسيتونين :

		PCT
الحرارة الخمجية	جامعة دمشق	0.548 ± 0.024
	جامعة أصفهان	28.65 ± 2.68
الحرارة الورمية	جامعة دمشق	0.190 ± 0.009
	جامعة أصفهان	2.48 ± 0.66

وبمقارنة نتائج الدراستين للمتوسط لل CRP :

		CRP
الحرارة الخمجية	جامعة دمشق	72.58 ± 21.823
	جامعة أصفهان	159.48 ± 9.73
الحرارة الورمية	جامعة دمشق	43.77±16.370
	جامعة أصفهان	126.17±10.63

مقارنة نتائج الدراستين بالقيمة الحدية في التمييز بين الحرارة الورمية والخمجية:

			الحساسية %	النوعية %
جامعة دمشق	PCT	0.30	88	90
	CRP	61.5	73	86.7
جامعة أصفهان	PCT	12.5	92.5	97.3
	CRP	125.55	70.5	42.1

		القيمة الحدية	الحساسية %	النوعية %
جامعة دمشق	PCT	0.30	88	90
جامعة أصفهان	PCT	12.5	92.5	97.3

يعود سبب الاختلاف في نتائج المتوسط والقيمة الحدية للبروكالسيتونين أن دراسة أصفهان استخدمت جهاز vidas في معايرة البروكالسيتونين وهو يعتمد الفلورة المناعية الدقيقة .أما جامعة دمشق الجهاز المستخدم في المعايرة i-chroma reader وهوليس بدقة وحساسية جهز جامعة أصفهان بالاضافة الى اختلاف مجال القياس و cut of لكل جهاز.

		القيمة الحدية	الحساسية %	النوعية %
جامعة دمشق	CRP	61.5	73	86.7
جامعة أصفهان	CRP	125.55	70.5	42.1

يعود سبب الاختلاف في نتائج المتوسط والقيمة الحدية لل CRP للدراستين لاختلاف حساسية الأجهزة اللتي تقيس ال CRP في الجامعين ومقدار اللاتكس في كل جهاز اللذي يزيد حساسية الجهاز ويعطي أرقام أعلى .

الاستنتاجات

١- الPCT قادر وبدقة عالية عند القيمة٠.٣٠ نانوغرام/ميللي ليتر على التمييز بين الحرارة الورمية والحرارة الخمجية وبحساسية٨٨% ونوعية٩٠% مع العلم انه كلما ارتفع رقم البروكالسيتونين زادت النوعية وقلت الحساسية .

٢- ال CRP قادر أيضا وبدقة عالية عند القيمة ٦١.٥ميللي غرام/ليتر في التمييز بين الحرارة الورمية والخمجية وبحساسية ٧٣% ونوعية ٨٦.٧% وايضا كلما ارتفع الرقم زادت الحساسية والنوعية.

٣- ال ESR غير قادر على التمييز بين الحرارة الورمية والخمجية.

٤- البروكالسيتونين أفضل من CRP في التمييز بين الحرارة الورمية والخمجية .

٥- المشاركة بين الPCT و CRP في التمييز بين الحرارة الخمجية والورمية أفضل من PCT لوحده.

المقترحات :

١- أقترح اجراء دراسة عن دور البروكالسيتونين في متابعة مرضى حمى نقص العدلات لما له من دور كبير في ذلك .

٢-أقترح اجراء دراسة عن قيمة البروكالسيتونين الحدية لإيقاف التغطية الجرثومية عند مريض حمى نقص العدلات لما لذلك من أهمية اقتصادية ،اجتماعية ،طبية كبيرة.

٣- أقترح اجراء دراسة على دور البروكالسيتونين في التمييز بين ذوات الرئة الجرثومية والفيروسية عند مرضى حمى نقص العدلات لما له من فائدة كبيرة في هذا المجال.

٤- أقترح اجراء دراسة على دور البروكالسيتونين في تشخيص إنتان الدم الجرثومي وتمييزه عن باقي انتانات الدم الفطرية والفيروسية عند مرضى حمى نقص العدلات .

واجهت البحث صعوبات عدة تمثلت بتوزع المرضى في المستشفيين وقبولهم بأوقات مختلفة على مدار ٢٤ ساعة وهذا جعل من الصعب على فرد واحد السيطرة على جميع الحالات منذ لحظة دخولها للمستشفى وجعل بعض الحالات تخرج من الدراسة لسبب أو آخر رغم المساعدة الكبيرة التي قدمها الكثير من أطباء الدراسات العليا قسم الداخلية شاكرين تعاونهم وربما يكون الحل الأمثل لهذه المشكلة تكريس كادر طبي و تمريضي كامل يغطي العمل على مدار ٢٤ ساعة.

الدراسات والمراجع المعتمدة:

1. Klatersky J، Paesmans M، Rubenstein EB et al.The multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index:A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic Cancer Patients. J ClinOncol 2010; 18: 3038-3051.

2. Innes H، Lim SL، Hall A et al. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. Support Care Cancer 2008; 16: 485–491.

3. Ha¨ma¨ la¨ inen S، Kuittinen T، Matinlauri I et al. Neutropenic fever and severe sepsis in adult acute myeloid leukemia patients

receiving intensive chemotherapy: causes and consequences. Leuk Lymphoma 2012; 49: 495–501.

4. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. Int J Antimicrob Agents 2008; 32 (Suppl): S30–S33.

5. Repetto L.Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer.J Support Care Oncol 2013;1(Suppl 2): 18–24.

6. Cullen M، Steven N، Billingham L et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumours and lymphomas. NEngl J Med 2011; 353: 988–998.

7. Skovbjerg S، Welinder-Olsson C، Kondori N et al. Optimization of the detection of microbes in blood from immunocompromised patients with haematological malignancies. ClinMicrobiol Infect 2009; 15: 683–686.

8. Seifert H، Cornely O، Seggewiss K et al. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures، differential time to positivity، and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. J Clin Microbiol 2011; 41: 118–123.

9. Kibbler CC، Prentice HG. Pathogen shift in febrile neutropenia. Curr Opin Infect Dis2009; 12: 351–354.

10. Vidal L، Paul M، Ben Dor I et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev 2010 (issue 4): CD003992.

11. Wolf H-H، Leitha¨ user M، Maschmeyer G et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 2008; 87: 863–876.

12. Zell JA، Chang JC. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. Support Care Cancer. 2011;13:870-877.

13. Annane D، Bellissant E، Cavaillon JM. Septic shock. Lancet. 2012;365:63-78.

14. Jimeno A، Garcı´a-Velasco A، del Val O، et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. Cancer.2013;100:2462-2469.

15. Engel A، Steinbach G، Kern P، Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. Scand J Infect Dis. 2013;31:185-189.

16. Giamarellou H، Giamarellos-Bourboulis EJ، Repoussis P، et al. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. ClinMicrobiol Infect. 2014;10:628-633.

17. von Lilienfeld-Toal M، Dietrich MP، Glasmacher A، 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 ClinMicrobiol Infect Dis. 2004;23:539-544.

18. 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. 2013;32:1718-1725.

19. Persson L، Engervall P، Magnuson A، et al. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. Scand J Infect Dis. 2013;36:365-371.

20. Secmeer G، DevrimI، Kara A، et al. Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia. J Pediatr Hematol Oncol. 2011; 29:107-111.

21. Kim DY، Lee YS، Ahn S، Chun YH، Lim KS. The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. Cancer Res Treat. 2011;43:176-180.

22. Koivula I،Ha¨ma¨la¨inen S،Jantunen E،et al.Elevated procalcitonin predicts Gram-negative sepsis in haematological patients with febrile neutropenia. Scand J Infect Dis. 2011;43:471-478.

23. Prat C، Sancho JM، Dominguez J، et al. Evaluation of procalcitonin، neopterin، C-reactive protein، IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. Leuk Lymphoma. 2011;49:1752-1761.

24. Gac AC، Parienti JJ، Chantepie S، et al. Dynamics of procalciton in and bacteremia in neutropenic adults with acute myeloid leukemia. Leuk Res. 2011;35:1294-1296.

25. Fleischhack G، Kambeck I، Cipic D، Hasan C، Bode U. Procalcitonin inpaediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein، interleukin 6، interleukin 8، soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. Br J Haematol. 2010;111:1093-1102.

26. Dockrell DH. Salvage therapy for invasive aspergillosis.J Antimicrob Chemother 2009; 61(Suppl): 41–44.

27. Glenny AM، Fernandez Mauleffinch LM et al. Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer. Cochrane Database Systematic Review 2009; (issue 1): CD006706.

28. Torrez-Madriz G، Boucher HW. Immunocompromised hosts: perspectives in the treatment and prophylaxis of cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients. Clin Infect Dis 2008; 47: 702–711.

29. Schmutzhard E، Williams KJ، Vukmirovits G et al. A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. Meropenem Meningitis Study Group. J Antimicrob Chemother21010 36 (Suppl): 85–97.

30. Freifeld A، Marchigiani D، Walsh T et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. N Engl J Med 2009; 341: 305–311.

31. Innes HE، Smith DB et al. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutrope nia in patients with cancer: a prospective

randomised controlled single centre study. Br J Cancer 2009; 89: 43–49.

32. John JF، Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital.Clin Infect Dis. 2009;24:471-85.

33. Wenzel RP، Fowler AA.Acute bronchitis. N Engl J Med. 2006; 355:2125-2130

34. Hayashi Y، Paterson DL. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalized patients. Clin Infect Dis. 2011;52:1232-40.

35. Patel G، et al. Outcomes of carbapenem- resistant Klebsiella pneumonia infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29:1099-1106.

36. Shehab N، et al. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. Clin Infect Dis. 2008;47:735-43.

37. Wistrom J، et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. J Antimicrob.Chemother.2011;47: 43-50.

38. Bouadma L، et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicenter randomized controlled trial. Lancet. 2010;375:463-74.

39. Nobre V، et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients. Am J RespirCrit Care Med. 2008;177:498-505.

40. Stolz D، et al. Procalciton in for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomized study. Eur Respir J. 2009;34:1364-75.

41. Schuetz P، et al. Effect of procalciton in-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections. JAMA. 2009;302:1059-66.

42. Crist-Crain M، et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections:

cluster-randomized، single-blinded intervention trial. Lancet. 2009;363:600-7.

43. Stolz D، et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized، controlled trial comparing procalciton in-guidance with standard therapy. Chest. 2007;131:9-19.

44. Christ-Crain M، et al. Procalciton in guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2009;174:84-93.

45. Christ-Crain and Muller. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription، prognostic markers an mediators. EurRespir J. 2007;30:556-73.

46. Kibe S، et al. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. J AntimicrobChemother. 2011;66(S2):33-40.

47. Schuetz P، et al. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past، present and future. BMC Medicine. 2011;9:107.

48. Li H، et al. Meta-analysis and systematic review of procalcitonini-guided therapy in respiratory tract infections. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:5900-6.

49. Agarwal R and Schwartz DN. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy and intensive care units: a systematic review. Clin Infect Dis. 2011;53:379-87.

50. Heyland DK، et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. Crit Care Med. 2011;39:1792-9.

51. Kopterides P، et al. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care Med. 2010;38:2229-41.

52. Jensen JU، et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit. Crit Care Med. 2011;39:2048-58

53. Lyman، G.، Michels، S.، Reynolds، M.، et al. (2010) Risk of mortality in patients with cancer who experience feb- rile neutropenia. Cancer، 1، 5555-5563.

54. Schneider، H.-G. and Lam، Q.T. (2007) Procalcitonin for the clinical laboratory، a review. Pathology، 39، 383-390.

55. Al-Ahwal، M. ، Al-Sayws، F. and Johar، I.(2005) Febrile neutronpenia comparison between solid tumors and he- matological malignincies. Arab Medical Journal، 4، 4-7.

56. Guyatt، G.، Oxman، A.، Vist، G.، et al. (2008) What is quality of evidenceً and why is it important to clinicians? British Medical Journal، 336، 995-998. doi:10.1136/bmj.39490.551019.BE

57. Whiting، P.، Weswood، M.، Rutjes، A.، et al. (2009) Eva- luation of QUADAS، a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. BMC Medical Research Me- thodology، 2006، 6، 9.

58. Knudsen، T.B. and Kristiansen، T.B. (2012) Issues per- taining to data extraction and classification and publica- tion bias in meta analysis of the diagnostic accuracy of markers of bacterial infection. Clinical Infectious Disea- ses، 40، 1372-1373.

59. Whiting، P.، Rutjes، A.W.S.، Reitsma، J.B.، et al. (2009) Sources of variation and bias in studies of diagnostic ac- curacy. Annals of Internal Medicine، 140، 189-202.

60. Hann، I.، Viscoli، C.، Paesmans، M.، et al. (2007) A com- parison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults، results from four EORTC studies. British Journal of Haematology،99، 80-588.doi:10.1046/j.1365-2141.1997.4453255.x

61. Albrich، W.C.، Dusemund، F.، Bucher، B.، et al. (2012) Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibi- otic therapy in lower respiratory tract infections in ًreal lifeً. Archives of Internal Medicine، 172، 715-722.

62. Hughes، W.T.، Armstrong، D.، Bodey، G.P.، et al. (2002) Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutron- penic patients with cancer. Clinical Infectious Diseases، 34، 730-751.

63. Link، H.، Bohme، A.، Cornely، O.A.، et al. (2012) Antimi- crobial therapy of unexplained fever in neutropenic pa- tients—Guidelines of the infectious disease working par- ty of the german society of hematology and oncology. An- nals of Hematology، 82، S105-S117.