

## بررسی سندروم پاسخ التهابی سیستمیک به عنوان عامل پیشگویی کننده مرگ و مدت بستری در بیماران مبتلا به آسیب

\*  
مهرداد حسین پور

آسیب به عنوان یکی از عوامل آزادکننده واسطه‌های التهابی باعث سندروم پاسخ التهابی سیستمیک می‌شود. هدف از انجام این مطالعه بررسی سندروم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) در بیماران مبتلا به آسیب و ارتباط آن با مدت بستری و مرگ و میر می‌باشد. این مطالعه‌ی توصیفی بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به آسیب در مرکز پزشکی الزهرا در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام پذیرفت. از هر بیمار علائم حیاتی و نمونه خون برای بررسی سندروم گرفته شد. بیمارانی که نیازمند عمل جراحی بودند از مطالعه خارج شدند (۲۷ بیمار). سپس درجه‌ی شدت آسیب (ITS) و سندروم پاسخ التهابی در هر بیمار محاسبه گردید. بیماران تا زمان ترخیص و یا مرگ در بیمارستان مورد پیگیری قرار گرفتند. طول مدت بستری در بیمارستان (کمتر و بیشتر از ۴ روز)، سن، جنس بیماران و مکانیسم آسیب نیز ثبت می‌گردید. برای تجزیه و تحلیل از آزمون لجستیک رگرسیون استفاده شد.

از ۷۳ بیمار مورد بررسی ۴۳ درصد بیماران از نظر SIRS مثبت بودند. میانگین سنی بیماران  $25/09 \pm 14/35$  سال بود. در ۸۴ درصد بیماران مکانیسم آسیب از نوع غیرنافذ بود. در بیماران SIRS مثبت در ۹۰ درصد موارد مکانیسم آسیب از نوع غیرنافذ بود. میانگین ISS  $12/09 \pm 10/15$  و میانگین SIRS در بیماران  $1/3 \pm 0/07$  بود. میانگین مدت بستری در بیماران  $5/6 \pm 5/2$  روز بود. مابین SIRS و مدت بستری در بیمارستان ارتباط معنی‌داری وجود داشت ( $p=0/03$ ). پس از ثابت نگاه داشتن اثرات سن و ISS رابطه معنی‌داری بین مقادیر SIRS و مرگ در بیماران دیده شد ( $p=0/01$ ). در بین چهار معیار SIRS، تنها معیاری که با مدت بستری ( $P=0/04$ ) و مرگ ( $p=0/02$ ) ارتباط داشت مقادیر WBC بود.

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که سندروم پاسخ التهابی سیستمیک در پیشگویی مرگ و مدت بستری در بیماران مبتلا به آسیب کاربرد دارد.

آسیب، سندروم پاسخ التهابی سیستمیک، مرگ و میر، پیشگویی

۱- استادیار گروه جراحی اطفال بیمارستان شهید بهشتی، مرکز تحقیقات ترما

\* نویسنده مسؤل: مهرداد حسین پور

آدرس: کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، بیمارستان بهشتی، گروه اطفال

پست الکترونیک: hosseinpour\_m@kaums.ac.ir

تلفن: ۰۳۶۱ ۵۵۵۰۰۲۶

دورنویس: ۰۳۶۱ ۵۵۵۸۹۰۰

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۰/۱۶

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۷/۲/۸

اینترلوکین ۱ و ۲ و عامل نکروز تومورال (TNF)، اینترلوکین ۶ و ۱۲ و اینترفرون گاما افزایش می‌یابند [۴-۲]. علت آزادسازی این واسطه‌ها می‌تواند به علت هورمون‌های فاز حاد و یا بروز سیگنال‌های عصبی بوده است که بر روی سلول‌های مونوسیت/ماکروفاژ و لنفوسیت‌ها اثر می‌گذارند و بدین ترتیب هر چه شدت آسیب بیشتر باشد مقادیر التهاب نیز افزایش می‌یابد. در سال ۱۹۹۵ Afessa و همکاران [۵] معیار SIRS را در ۱۷۰ بیمار بستری در بخش ICU مورد بررسی قرار دادند. طبق نتایج این محقق با توجه

سندروم پاسخ التهابی سیستمیک ( Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) برای اولین بار در کنفرانس پزشکان قفسه‌ی سینه آمریکا [۱] مطرح گردید و مبنای آن آزاد شدن واسطه‌های التهابی به دنبال عوامل مختلف می‌باشد [۴-۲]. آسیب به عنوان یکی از عوامل آزادکننده واسطه‌های التهابی می‌تواند باعث بروز سندروم پاسخ التهابی سیستمیک شود. به دنبال بروز آسیب سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند

عمل جراحی بودند از مطالعه خارج شدند (۲۷ بیمار). اطلاعات پس از جمع‌آوری توسط نرم‌افزار SPSS 11.5 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. متغیرهای کیفی به صورت درصد و متغیرهای کمی به صورت میانگین به همراه انحراف معیار گزارش شدند. جهت بررسی اثر نمره SIRS در دو گروه (مرگ و ترخیص) از آزمون لجستیک رگرسیون با در نظر گرفتن متغیرهای مخدوش-کننده سن و شدت آسیب استفاده شد. سپس جهت بررسی اثر پیشگویی‌کننده متغیرهای استخراج شده از آزمون لجستیک، نمودار ROC (receiver operating Characteristic curve) آن نیز ترسیم شده و مساحت زیر منحنی (AUC=Area under the Curve) محاسبه گردید. بر اساس این منحنی در صورتی که سطح زیر منحنی از مقادیر ۰/۸ بیشتر باشد نشان‌دهنده قدرت مناسب متغیر مورد مطالعه جهت پیش‌بینی متغیر وابسته می‌باشد [۱۰]. جهت انجام آزمون لجستیک برای مدت بستری این متغیر در دو وضعیت کمتر و بیشتر از ۴ روز وارد آزمون گردید. در این مطالعه مقادیر p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

میانگین سنی بیماران  $25/09 \pm 14/35$  سال بود. میانگین سنی در مردان  $27/14 \pm 9/6$  سال و در زنان  $29/28 \pm 12/3$  بود که تفاوت معنی‌داری نداشت. ۹۰/۴ درصد از بیماران مذکر بودند. ۳۴ درصد بیماران از نظر SIRS مثبت بودند. میانگین سنی بیماران SIRS مثبت  $28/5 \pm 12/5$  سال بود. در ۸۴ درصد بیماران مکانیسم آسیب از نوع غیرنافذ بود. در بیماران SIRS مثبت در ۹۰ درصد موارد مکانیسم آسیب از نوع غیرنافذ بود. میانگین ISS در بیماران  $12/09 \pm 10/15$  بود. میانگین ISS در بیماران SIRS مثبت  $12/09 \pm 7/47$  و در سایرین  $6/82 \pm 5/69$  بود ( $p \leq 0/01$ ). میانگین SIRS در بیماران  $1/3 \pm 0/07$  بود. میانگین مدت بستری در بیماران  $5/6 \pm 5/2$  روز بود. جدول شماره ۱ ارتباط بین متغیرهای مورد مطالعه و مدت بستری را نشان می‌دهد.

جدول ۱- آنالیز رگرسیون متغیرهای مورد مطالعه با مدت بستری

متغیر	ضریب	P
SIRS	0.49	0.03
ISS	0.15	0.25
Age	0.06	0.15
Constant	2.33	0.02

جدول ۲- آنالیز رگرسیون متغیرهای مورد مطالعه با مرگ

متغیر	ضریب	P
Age	0.1	0.003
Iss	0.17	0.003
SIRS	0.8	0.001
Constant	1.03	$\leq 0.001$

به بالا بودن حساسیت و کم بودن ویژگی این معیار از آن نمی‌توان به طور کاربردی استفاده نمود. لیکن Haga [۶] و همکاران در یک بررسی گذشته‌نگر نشان دادند که نه تنها درجه‌ی SIRS و بلکه مدت آن نیز در پیامد بیماران اثر دارد. در مطالعه‌ی Talmor و همکاران [۷] نیز نشان داده شده که درجه‌ی دو به بالا در پیش‌بینی مرگ در بیماران مبتلا به آسیب کاربرد دارد. برخی مطالعات دیگر نیز نشان‌دهنده‌ی ارتباط بین این سندروم و پیامد بیماران مبتلا به آسیب می‌باشد [۸] و به همین جهت در مطالعه‌ی حاضر در بیماران مبتلا به آسیب مقادیر کمی این سندروم محاسبه گردیده و رابطه آن با مرگ و میر و مدت بستری بیماران بررسی گردید. هدف از انجام این مطالعه بررسی سندروم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) در بیماران مبتلا به آسیب و ارتباط آن با مدت بستری و مرگ و میر می‌باشد.

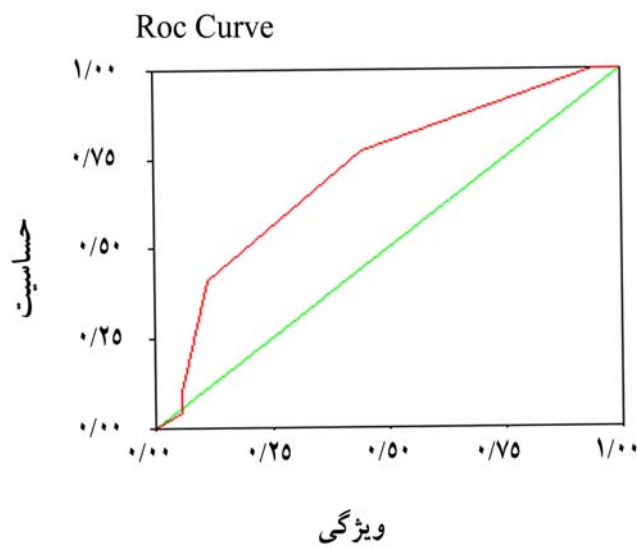
در این مطالعه‌ی مقطعی ۱۰۰ بیمار مبتلا به آسیب مراجعه‌کننده به مرکز پزشکی الزهرا وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد بررسی قرار گرفتند. روش انتخاب نمونه به صورت ترتیبی (sequential) و بر اساس مراجعه بیماران در شهریورماه سال ۱۳۸۶ بود. از تمام بیماران اطلاعات شامل سن، علائم حیاتی، جنس و مکانیسم آسیب ثبت می‌گردید و سپس نمونه‌ی خون جهت بررسی مقادیر WBC به آزمایشگاه ارسال می‌شد. شدت آسیب در بیماران بر اساس معیار شدت آسیب (ISS) اندازه‌گیری می‌گردید [۹] و سپس مقادیر SIRS بیمار نیز محاسبه می‌شد. تعریف این سندروم عبارت است از وجود دو یا چند معیار از موارد زیر:

- درجه حرارت: کمتر از ۳۶ یا بیشتر از ۳۸ درجه‌ی سانتی‌گراد
- تعداد ضربان قلب: بیشتر از ۹۰ بار در دقیقه
- تعداد تنفس: بیشتر از ۲۰ بار در دقیقه یا  $Pco_2$  بیشتر از ۳۲ mmHg
- شمارش گلبول سفید: بیشتر از ۱۲۰۰۰ یا کمتر از ۴۰۰۰ و یا باندمی بیشتر از ۱۰ درصد.

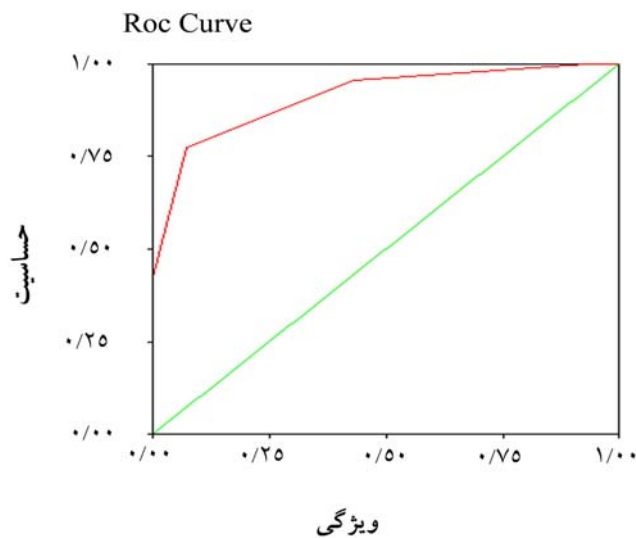
نحوه نمره‌دهی به هر بیمار بر اساس SIRS بدین ترتیب می‌باشد که هر کدام از معیارها یک امتیاز دارند و دامنه‌ی تغییرات درجه از صفر تا چهار متغیر است. طبق تعریف اگر بیمار دو معیار یا بیشتر از موارد فوق را داشت تحت عنوان SIRS مثبت شناخته می‌شد. سپس بیماران تحت درمان مناسب قرار گرفته و تا زمان ترخیص از بیمارستان و یا مرگ پیگیری می‌شدند. با توجه به اثر ناشی از آسیب اعمال جراحی بر روی شدت التهاب بیماران که نیازمند

طبق نتایج این جدول فقط مابین SIRS و مدت بستری در بیمارستان ارتباط معنی داری وجود داشت ( $p=0/03$ ). تعداد مرگ در بیماران ۱۵ نفر بود. در جدول شماره ۲ ارتباط بین متغیرهای مورد مطالعه و مرگ مورد بررسی قرار گرفت. طبق نتایج این جدول، هر سه متغیر سن و شدت آسیب و SIRS با مرگ ارتباط داشتند. پس از ثابت نگاه داشتن اثرات سن و ISS در مدل آماری رابطه معنی داری بین مقادیر SIRS و مرگ در بیماران دیده شد ( $p=0/01$ ). در بررسی رابطه بین متغیرهای SIRS با مدت بستری و مرگ و میر مشخص گردید که تنها عامل معنی دار

مقادیر WBC می باشد ( $p=0/04$ ). برای مدت بستری و  $p=0/02$  برای مرگ، نمودارهای شماره ۱ و ۲ نشان دهنده اثر پیشگویی کننده مقادیر WBC بر روی مرگ و مدت بستری (کمتر و بیشتر از ۴ روز) می باشند. با توجه به آن که مساحت زیر منحنی این نمودارها به ترتیب ۰/۸۸ و ۰/۸۶ بود، مشخص می گردد که مقادیر WBC قدرت پیشگویی کنندگی مناسبی برای مدت بستری و مرگ دارد. میانگین WBC در کل بیماران  $8647 \pm 1124$  در میلی متر مکعب بود. این مقدار در بیماران فوت شده  $8345 \pm 1456$  و در بیماران ترخیص شده  $4527 \pm 1322$  بود ( $p=0/02$ ).



نمودار ۱- منحنی ROC مقادیر WBC جهت پیشگویی مرگ در بیماران مورد مطالعه ( $AUC=0.88$ )



نمودار ۲- منحنی ROC مقادیر WBC جهت پیشگویی مدت بستری بیماران مورد مطالعه ( $AUC=0.86$ )

قرار گرفته و ارزش آن اثبات شده است. با این وجود در مطالعه‌ی این محقق از معیارهای SIRS تنها هیپوترمی جهت مرگ و مدت بستری بیماران در بیمارستان قدرت پیشگویی‌کننده داشته و مقادیر WBC فقط بر روی مدت بستری تاثیر گذاشته است. با این وجود در مطالعه Morell و همکاران [۱۶] گلبول‌های سفید، پتاسیم و PH خون شریانی عوامل اصلی پیش‌بینی شدت آسیب بوده‌اند. امروزه استفاده از سیستم‌های درجه‌بندی بیماری مانند آپاچی دو و سه و یا ISS در بررسی بیماران مبتلا به بیماری‌های وخیم و یا در موارد آسیب کاملاً رایج می‌باشد [۱۷]. با این وجود جمع‌آوری اطلاعات مربوط به اکثر این سیستم‌ها وقت‌گیر و عملاً در موارد اورژانس غیرممکن می‌باشد و به همین جهت استفاده از سایر معیارهای پیشگویی‌کننده به ویژه در موارد آسیب مورد نظر است. هرچند سیستم درجه‌بندی SIRS برای اولین بار جهت ارزیابی بیماران مبتلا به سپسیس و شوک سپتیک مورد استفاده قرار گرفته [۱۸] لیکن پس از گذشت مدت کوتاهی کاربرد آن جهت سایر بیماری‌ها و آسیب مشخص گردید [۲۱-۱۹].

در مجموع، مطالعه حاضر نشان می‌دهد که استفاده از سیستم درجه‌بندی SIRS جهت پیشگویی موارد مرگ به دنبال آسیب و مدت بستری کاربرد داشته و می‌توان از آن به جای سایر سیستم‌های وقت‌گیر استفاده نمود.

در مطالعه‌ی حاضر مشخص گردید که مقادیر SIRS به خودی خود نیز در بروز مرگ تاثیر دارد. در مطالعه‌ی Moore [۴] و همکاران نیز ارتباط بین شدت آسیب و SIRS نشان داده شده است. در مطالعه Shatney [۸] و همکاران نیز نشان داده شده که افزایش مداوم کموتاکسین‌های مشتق کمپلمان شامل C3a و C4a با بروز مرگ ناشی از التهاب ارتباط داشته است. از طرف دیگر در برخی مطالعات [۱۱، ۱۲] نشان داده شده که عامل اصلی مرگ در التهاب C5a بوده و ختنی کردن این عامل در بهبود سورویوال و کاهش آسیب ناشی از آزاد شدن رادیکال‌های اکسیژن موثر بوده است. با این وجود در مطالعه Muckart و همکاران [۱۳] ارتباطی بین SIRS با مرگ بیماران آسیب دیده نشده است ولی به نظر می‌رسد که علت اصلی تفاوت نتایج در مطالعه Muckart با مطالعه حاضر و سایر مطالعات نوع و مکانیسم آسیب باشد زیرا در مطالعه این محقق اکثر موارد آسیب از نوع نافذ بوده‌اند. در مطالعه‌ی Sungurtekin [۱۴] و همکاران در بررسی بیماران مبتلا به SIRS مشخص گردیده که کاهش پلاکت عامل اصلی مرگ بوده است لیکن در مطالعه‌ی حاضر پلاکت‌های بیماران مورد بررسی قرار نگرفت ولی افزایش WBC اصلی‌ترین عامل از عوامل SIRS بوده است. در یک بررسی همه‌گیری شناسی بزرگ توسط Malone و همکاران [۱۵] بر روی ۹۵۳۹ بیمار اعتبار SIRS به عنوان عامل مستقل پیشگویی‌کننده پیامد در آسیب مورد ارزیابی

## References:

- [1] Bone Re. Balk SA. Definitions/or sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies. The ACCP/SCCM consensus conference committee: American college of chest physicians/ society of critical care medicine. 1992; 101: 1644-1655.
- [2] Faist E. Wichmann MW. Immunology in the severely injured. *Chirurg* 1997; 68: 1066-1070.
- [3] Schinkel C. Sendtner R. Zimmer S. Faist E. Functional analysis of monocyte subsets in surgical sepsis. *J Trauma* 1998; 44: 743-748.
- [4] Moore FA. Moore EE. Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 257-277.
- [5] Afessa B. Systemic inflammatory response syndrome in patients hospitalized/or gastrointestinal bleeding. *Crit Care Med* 1999; 27: 554-557.
- [6] Hage Y. Beppa T. Systemic inflammatory response syndrome and organ Dysfunction following gastro intestinal surgery. *Crit Care Med* 1997; 25: 1994-2000.
- [7] Talmor M. Hydo F. Relationship of systemic inflammatory response syndrome to organ dysfunction, length of stay and mortality in critical surgical illness. *Arch surg* 1999; 134: 81-87.
- [8] Shatney CH. Benner C. Sequential serum complement (C3) and immunoglobulin levels in shock/trauma patients developing acute fulminant systemic sepsis. *Circ Shock* 1985; 16: 9-17.
- [9] Tamim H. Al Hazzouri AZ. Mahfoud Z. Atoui M. Yhe injury severity score or the new injury severity score for predicting mortality, intensive care unit admission and length of hospital stay; Experience from a university hospital in a developing country. *Injury* 2007; 66: 333-338.
- [10] Walter SD. Sinuff T. Studies reporting ROC curves of diagnosis and prediction into meta analysis using corresponding Odds ratios. *J Clinic Epidemiol* 2006; 62: 285-290.
- [11] Huber-Lang M. Sarma VJ. Lu KT. Role of C5a in multiorgan failure during sepsis. *J Immunol* 2001; 166: 1193-1199.

- [12] Czermak BJ, Sarma V, Pierson CL. Protective effects of C5a blockade in sepsis. *Nat Med J* 1999; 788-792.
- [13] Muckart DJ, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Chest* 1992; 101: 1644-1655.
- [14] Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C. Circulating complement (C3 and C4) for differentiation of SIRS from sepsis. *Adv Ther* 2006; 23: 893-901.
- [15] Malone D, Kuhls D, Napolitano L. Back to Basics: Validation of the admission systemic inflammatory response syndrome score in predicting outcome in trauma. *J Trauma* 2001; 51: 458-463.
- [16] Mac Kenzie EJ. Epidemiology of injuries: current trends and future challenges. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 112-119
- [17] Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteremia and outcome from sepsis. *QJM* 1996; 89: 515-522.
- [18] Napolitano L, Ferrer T, McCarter R, Scalea T. Systemic Inflammatory Response Syndrome Score at Admission Independently Predicts Mortality and Length of Stay in Trauma Patients. *J Trauma* 2000; 49: 647-653.
- [19] Osler TM, Rogers FB, Glance LG. Predicting survival, length of stay, and cost in the surgical intensive care unit: APACHE II versus ICISS. *J Trauma* 1998; 45: 234-237.
- [20] Sun D, Aikawa N. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome and the evaluation of SIRS criteria as a predictor of severity in patients hospitalized through emergency services. *Keio J Med* 1999; 48: 28-37.
- [21] Haga Y, Beppu T, Doi K. Systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction following gastrointestinal surgery. *Crit Care Med* 1997; 25: 1994-2000.