

عوامل پیشگویی کننده کشت خون مثبت در سپسیس

منصوره مومن هروی^۱، رضا رزاقی^{۱*}، حسن افضلی^۱، امین طهورث^۲

^۱گروه عفونی، مرکز تحقیقات عفونی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران، ^۲پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
تاریخ وصول: ۱۳۹۵/۶/۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۶/۲۷

چکیده

زمینه و هدف: کشت خون یکی از روش‌های تشخیص اتیولوژی میکروبی سپسیس است، ولی به علت کم بودن تعداد ارگانیزم در خون یا مصرف آنتی بیوتیک، جداسازی ارگانیزم عامل سپسیس به این روش دشوار است. این مطالعه جهت بررسی عوامل پیشگویی کننده کشت خون مثبت در بیماران سپسیس طراحی گردید

روش بررسی: این مطالعه از نوع کوهورت تاریخی بر روی ۳۲۰ بیمار مبتلا به سپسیس که طی مهرماه ۱۳۹۳ تا مهرماه ۱۳۹۴ در بیمارستان شهید بهشتی کاشان بستری شدند انجام شد. با بررسی پرونده بیماران اطلاعات دموگرافیک، بالینی و آزمایشگاهی شامل سن، جنس، سابقه‌ی بستری، درجه حرارت، افت فشار، تاکی کاردی، تاکی پنه، سطح سرمی پروتئین واکنشی سی (CRP)، شمارش گلبول سفید (WBC)، میزان سدیمان گلوبول قرمز (ESR) و پیامد درمان استخراج شد. داده‌های آماری با استفاده از آزمون‌های کای دو، من ویتنی و تی نست تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران در گروه با کشت مثبت (گروه مورد) $67/93 \pm 12/12$ سال و در گروه با کشت منفی (گروه شاهد) $64/67 \pm 13/87$ سال بود. فراوانی بیماری زمینه‌ای، سابقه بستری اخیر، هیپوتانسیون و تاکی پنه در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود. نتایج آنالیز رگرسیون لجستیک نشان داد که سطح سرمی پروتئین واکنشی سی، میزان سدیمان گلوبول قرمز و شمارش گلبول‌های سفید خون با نتیجه‌ی کشت خون در بیماران مبتلا به سپسیس در ارتباط می‌باشند.

نتیجه‌گیری: با توجه به ارتباط بین مثبت شدن کشت خون و افزایش مارکرهای التهابی، در بیماران سپسیس افزایش مارکرهای التهابی می‌تواند نشانگر باکتری می و تسریع در شروع آنتی‌بیوتیک و دقت بیشتر در انجام کشت خون برای کشف ارگانیزم عامل سپسیس باشد.

واژه‌های کلیدی: سپسیس، کشت خون، پیشگویی کننده

*نویسنده مسئول: رضا رزاقی، کاشان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، گروه عفونی

Email: rezarazzaghi33@yahoo.com

مقدمه

سپسیس به عنوان ترکیبی از یک عفونت و ویژگی‌های متعددی از سندرم سیستمیک پاسخ التهابی (systemic inflammatory SIRS) تعریف می‌شود (۱). این وضعیت یکی از قدیمی‌ترین و مبهم‌ترین چالش‌های طب است که سالانه بیش از یک میلیون نفر در ایالات متحده به آن مبتلا می‌شوند (۲). تخمین زده می‌شود که بیش از ۱۹ میلیون نفر در سرتاسر جهان در هر سال به سپسیس مبتلا می‌گردند (۳). در ایالات متحده هر سال بیش از ۱۵ میلیارد دلار جهت تشخیص و درمان بیماران مبتلا به سپسیس هزینه می‌شود که با توجه به افزایش شیوع این بیماری این میزان رو به افزایش می‌باشد (۴). علی‌رغم سال‌ها تلاش و انجام مطالعه‌های گسترده به منظور بهبود درمان، کماکان آمار مرگ و میر ناشی از سپسیس حتی در کشورهای پیشرفته نرخ صعودی دارد و پس از پنومونی و ایدز سومین عامل مرگ و میر ناشی از عفونت به‌شمار می‌رود (۵ و ۶). عوامل مختلفی بر افزایش بروز سپسیس و مرگ و میر ناشی از آن دخالت دارند، شامل؛ افزایش درمان‌های سرکوبگر سیستم ایمنی، بکارگیری تجهیزات ویریدی، افزایش میانگین سنی جمعیت و افزایش فراوانی ارگانیسم‌های مقاوم می‌باشند (۷).

سپسیس یک سندرم بالینی است که به دنبال پاسخ التهابی نامنظم و نابجا به یک عفونت ایجاد می‌شود. این اختلال با وجود عفونت به همراه علائم سیستمیک عفونت تشخیص داده می‌شود (۸). کشت

خون یکی از روش‌های به‌کارگیری شده در تشخیص ابتلای بیماران به سپسیس است که مزایایی همچون قیمت ارزان، سهولت در انجام و در دسترس بودن دارد، ولی به علت کم بودن تعداد ارگانیسم در خون یا تجویز آنتی‌بیوتیک قبل از انجام آزمایش، جداسازی ارگانیسم عامل سپسیس به این روش دشوار است (۹ و ۱۰).

به علت محدودیت‌های موجود میزان بسیار کمی از نمونه‌های خون بیماران با تشخیص بالینی سپسیس مثبت گزارش می‌شود که این میزان در مطالعه‌های مختلف، متفاوت گزارش شده است. برای مثال در مطالعه‌ای که به وسیله پره ویزدومین و همکاران بر روی ۲۳۱ بیمار با تشخیص بالینی سپسیس انجام شده است میزان مثبت شدن کشت خون ۱۹/۳ درصد گزارش شده است (۱۱). گوسیویسکی و همکاران با بررسی ۷۱ نمونه خون بیماران با علائم بالینی سپسیس مشاهده کردند که ۳۶/۶ درصد کشت خون این نمونه‌ها مثبت بوده است در حالی که در بررسی نمونه‌ها به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) بیش از ۷۰ درصد موارد مثبت گزارش شده است (۱۲). در مطالعه دیگری که به وسیله دینک و همکاران بر روی ۶۷ نمونه‌ی خون بیماران بالغ مشکوک به سپسیس انجام پذیرفت ۳۴/۲ درصد از بیماران کشت خون مثبت داشتند (۱۳).

در بررسی‌های انجام شده مشخص شده است که بیماران مبتلا به سپسیس با کشت خون مثبت به درمان طولانی‌تری نیازمند هستند و میزان بروز

روش بررسی

این پژوهش یک مطالعه‌ی کوهورت تاریخی بود. نمونه‌گیری به روش تصادفی آسان صورت گرفت. حجم نمونه براساس فرمول حجم نمونه در مطالعه‌های کوهورت در هر گروه ۱۶۰ نفر محاسبه شد. این مطالعه کوهورت بر روی تمامی موارد بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان که تشخیص نهایی آنها به وسیله پزشک معالج سپسیس ثبت شده بود انجام گرفت.

تشخیص سپسیس بر اساس وجود شواهد بالینی عفونت و وجود حداقل دو معیار از چهار معیار سندرم پاسخ سیستمیک التهابی (SIRS) شامل موارد زیر؛ تب یا هیپوترمی درجه حرارت دهانی بالای ۳۸ درجه سانتی گراد یا زیر ۳۶ درجه، تاکی کاردی یا ضربان قلب بیش از ۹۰ در دقیقه، تاکی پنه یا تعداد نفس بیش از ۲۴ در دقیقه و لوکوسیتوز یعنی شمارش گلبول سفید (WBC) در خون محیطی بالای ۱۲۰۰۰ یا لوکوپنی یعنی شمارش گلبول سفید در خون محیطی زیر ۴۰۰۰ یا باندمی بیش از ۱۰ درصد شد (۱).

معیار ورود به مطالعه ثبت تشخیص نهایی سپسیس در پرونده پزشکی بیمار به وسیله پزشک معالج و داشتن کرایتریاهای لازم برای تشخیص سپسیس بود. معیار خروج عدم تکمیل کرایتریاهای سپسیس، ناقص بودن اطلاعات پرونده بیماران بود.

به این منظور با مراجعه به بایگانی مدارک پزشکی بیمارستان پرونده بالینی این بیماران مورد بررسی قرار گرفت و بر اساس اطلاعات موجود در

عوارض نامطلوب و نیاز به بستری در واحد مراقبت ویژه (ICU) در این بیماران بیشتر از بیماران با کشت خون منفی است درمان زود هنگام در گروه با کشت مثبت خون عوارض نامطلوب و دوره بستری در بخش واحد مراقبت ویژه را کاهش می‌دهد (۱۴). با توجه به زمان بر بودن کشت خون آگاهی از عوامل پیشگویی کننده‌ی مثبت بودن کشت خون به اخذ استراتژی‌های مناسب درمانی در مورد این بیماران کمک شایان می‌نماید. عوامل پیشگویی کننده‌ی وجود کشت خون مثبت در بیماران با تشخیص بالینی سپسیس به خوبی مشخص نیست. در بررسی انجام شده به وسیله پره ویزدومین و همکاران نارسایی متوالی ارگان‌ها، وجود مشکلات زمینه‌ای مانند نارسایی کبد از عوامل پیشگویی کننده کشت خون مثبت ذکر شده‌اند (۱۱). در مطالعه فوآ و همکاران بیان شده است که تفاوت در علایم حیاتی بدو ورود و آزمایشات پروتئین واکنشی سیو سلول‌های سفید خون محیطی می‌تواند از عوامل پیشگویی کننده کشت مثبت خون باشد. با این حال در آنالیز نهایی این تفاوت‌ها معنی‌دار ذکر نشده است (۱۵). با توجه به این که شروع زود هنگام درمان آنتی‌بیوتیکی در پروگنوز نهایی گروه مبتلا به سپسیس و کشت مثبت خون اثر مثبت داشته و همچنین شواهد اندکی در خصوص عوامل پیشگویی کننده کشت مثبت خون موجود است، هدف از این مطالعه بررسی عوامل پیشگویی کننده در بیماران مبتلا به سپسیس بود.

تست پارامتریک تی تست انجام شد. بررسی تأثیر مخدوش کننده‌ها با رگرسیون لجستیک انجام شد سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد برای آنالیز از نرم افزار SPSS استفاده شد.

یافته‌ها

این مطالعه روی ۳۲۰ بیمار مبتلا به سپسیس بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان در دو گروه با کشت خون مثبت و کشت خون منفی انجام شد. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه $66/3 \pm 13/11$ سال بود. میانگین سنی بیماران در گروه با کشت خون مثبت $67/92 \pm 12/12$ سال و در گروه با کشت منفی $64/67 \pm 13/87$ سال بود که دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی دار داشتند ($p=0/03$). بیشتر بیماران هر دو گروه مورد مطالعه در گروه سنی ۵۰-۶۹ سال قرار داشتند. همچنین کمترین فراوانی گروه‌های سنی در هر دو گروه مربوط به گروه سنی کمتر از ۳۰ سال بود. دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی دار نداشتند ($p=0/1$).

میزان $56/2$ درصد از بیماران گروه کشت خون مثبت و $51/2$ درصد از بیماران گروه کشت خون منفی زن بودند که اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ($OR=0/82$ ($0/53-1/27$)). در بررسی سوابق پزشکی بیماران مورد مطالعه مشخص شد که $51/9$ درصد از بیماران گروه کشت خون مثبت و $38/1$ درصد از بیماران در گروه کشت خون منفی به بیماری زمینه‌ای مبتلا بودند.

پرونده، پرسشنامه حاوی سوالاتی نظیر: سن، جنس، ابتلا به بیماری زمینه‌ای، سابقه بستری اخیر، سابقه مصرف اخیر آنتی بیوتیک، اختلال سطح هوشیاری در بدو ورود، میزان درجه حرارت بدن، میزان سرعت رسوب گلبولی (ESR)، میزان پروتئین واکنشی سی (CRP) و میزان مصرف آنتی بیوتیک تکمیل شد. همچنین نتایج کشت خون بیماران از نظر مثبت یا منفی بودن مورد بررسی قرار گرفت و نتایج در پرسشنامه ثبت شد. معیار ورود ثبت تشخیص نهایی به عنوان سپسیس در پرونده بیمار به وسیله پزشک معالج و معیار خروج عدم انجام کشت خون برای بیمار یا عدم وجود نتیجه کشت خون در پرونده بیمار بود. کشت خون در محیط کشت‌های معمول انجام شده بود.

در این تحقیق رعایت صداقت و امانت، استفاده از روش‌های معتبر و جدید جهت اخذ نتیجه درست، دقت در حسن استفاده از اطلاعات موجود در پرونده‌ها بدون ذکر نام و رعایت صداقت در تجزیه و تحلیل نتایج و محرمانه نگهداشتن اطلاعات افراد مورد بررسی و در اختیار گذاشتن نتایج به گونه‌ای که بتواند در بهبود تحقیق‌های دیگر مورد استفاد قرار گیرد، توجه شد و مطالعه پس از تصویب در کمیته پژوهش و اخلاق دانشکده پزشکی انجام پذیرفت.

یافته‌های مطالعه بعد از جمع آوری اولیه به وسیله شاخص‌های مرکزی و محیطی توصیف و با جداول و نمودارهای متناسب نمایش داد شدند. مقایسه بین گروه‌ها بر اساس توزیع متغیرها با تست‌های غیر پارامتریک کای دو و من ویتنی و یا

اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0/01$) $OR=1/75(1/12-2/73)$.

فراوانی سابقه بستری اخیر در بیمارستان در بیماران دارای کشت خون مثبت ۲۶/۹ درصد و در گروه با کشت خون منفی ۱۵ درصد بود. فراوانی سابقه بستری اخیر در بیمارستان در بیماران گروه کشت خون مثبت به شکل چشم‌گیری بیشتر از گروه کشت منفی بود ($p=0/01$) $OR=2/08(1/19-3/64)$. فراوانی ملیت غیر ایرانی در بین بیماران گروه کشت خون مثبت ۵/۶ درصد و در بین بیماران گروه کشت خون منفی ۳/۷ درصد بود که اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/23-1/88$) $OR=0/65$ (جدول ۱).

میزان هیپوتاسیون در بیماران گروه کشت خون مثبت ۲۳/۸ درصد و در گروه کشت خون منفی در زمان پذیرش هیپوتاسیون داشتند که نشانگر تفاوت معنی‌دار دو گروه می‌باشد ($p=0/05-2/29$) $OR=1/85$ ($p=0/03$). شیوع تاکی‌کاردی در زمان پذیرش در بیماران گروه کشت خون مثبت ۳۳/۱ درصد و در بیماران گروه کشت خون منفی برابر با ۲۳/۱ درصد بود و بین دو گروه اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد ($p=0/05$) $OR=1/65(1/0-2/69)$. افزایش سرعت تنفس در زمان پذیرش در ۴۰/۶ درصد از بیماران با کشت خون مثبت مشاهده شد. این میزان در بیماران با کشت خون منفی ۲۸/۸ درصد بود. دو گروه از نظر وجود تاکی‌پنه اختلاف معنی‌دار آماری داشتند ($p=0/03$) $OR=1/69(1/06-2/7)$. کاهش سطح هوشیاری در ۱۶/۳ درصد بیماران گروه کشت خون

مثبت ۱۷/۵ درصد از بیماران گروه کشت خون منفی مشاهده شد که نشانگر وضعیت تقریباً مشابه دو گروه از نظر کاهش سطح هوشیاری می‌باشد ($p=0/51-0/01$) $OR=0/91$ ($p=0/76$). هرچند که میزان مرگ و میر در بیماران با کشت خون مثبت بیشتر از بیماران با کشت خون منفی بود (۱۶/۹ درصد در برابر ۱۰/۶ درصد)، اما تفاوت دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/89-3/28$) $OR=1/71$ ($p=0/1$) (جدول ۲).

در مقایسه میانگین درجه حرارت بدن بیماران در زمان مراجعه، مشخص شد که میانگین دمای بدن بیماران گروه کشت خون منفی بیشتر از بیماران گروه کشت خون مثبت بود، اما اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p<0/17$).

میانگین شمارش گلبول سفید در بیماران گروه کشت خون مثبت $12/300 \pm 5/62$ و در گروه کشت خون منفی $11/950 \pm 4/61$ بود اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0/02$).

میانگین سطح سرمی CRP در بیماران گروه کشت خون مثبت $75/56 \pm 32/22$ میلی‌گرم بر لیتر و در بیماران گروه کشت خون منفی $47/22 \pm 23/97$ میلی‌گرم بر لیتر بود که سطح این فاکتور التهابی در بیماران با کشت خون مثبت به شکل معنی‌داری بیشتر از گروه کشت خون منفی بود ($p<0/001$). میانگین میزان سدیمان گلبول قرمز در بیماران گروه کشت خون مثبت و کشت خون منفی به ترتیب $13/9 \pm$ و $42/81$ و $32/94 \pm 11/54$ میلی‌متر بر ساعت بود که نشانگر اختلاف معنی‌دار دو گروه در این زمینه می‌باشد ($p<0/001$). شمارش گلبول‌های سفید خون

در بیماران گروه کشت خون مثبت به شکل معنی داری بیشتر از گروه کشت خون منفی بود ($p=0/02$) (جدول ۳).

این آزمون، از متغیرهای مورد بررسی سطح سرمی CRP ($32/22 \pm 75/56$) با فاصله اطمینان ($1/021-1/141$)، میزان سدیمان گلوبول قرمز ($13/9 \pm 42/81$) با فاصله اطمینان (قرمز $1/047-1/110$) و شمارش گلبول‌های سفید خون ($p=0/014$) با فاصله اطمینان ($1/014-1/132$) با نتیجه کشت خون در بیماران مبتلا به سپسیس در ارتباط می‌باشند.

برای تعیین عوامل پیشگویی کننده کشت مثبت از آنالیز رگرسیون لجستیک استفاده شد. به این منظور متغیرهایی که در بررسی تک واریانت (univariate) میزان p کمتر از $0/2$ داشتند در آنالیز رگرسیون لجستیک وارد شدند. بر اساس نتایج

جدول ۱: مقایسه مشخصات دموگرافیک و سوابق بیماران در دو گروه مشکوک به سپسیس با کشت خون مثبت و منفی

درصد	تعداد	گروه				درصد	تعداد	جمع
		کشت خون منفی		کشت خون مثبت				
		درصد	تعداد	درصد	تعداد			
۴۶/۳	۱۴۸	۴۸/۸	۷۸	۴۳/۸	۷۰	۱۱۸	جنسیت	
۵۳/۷	۱۷۲	۵۱/۲	۸۲	۵۶/۲	۹۰	۱۶۲	مرد	
۱۰۰	۳۲۰	۱۰۰	۱۶۰	۱۰۰	۱۶۰	۱۶۰	زن	
							جمع	
							سطح معنی داری	
							OR(CI 95%)	
							کمتر از ۳۰	
۲/۲	۷	۳/۸	۶	۰/۶	۱	۷	گروه سنی	
۷/۵	۲۴	۸/۸	۱۴	۶/۳	۱۰	۲۴	۳۰-۴۹	
۵۱/۲	۱۶۴	۵۳/۱	۸۵	۴۹/۴	۷۹	۱۶۴	۵۰-۶۹	
۳۹/۱	۱۲۵	۳۴/۳	۵۵	۴۳/۷	۷۰	۱۲۵	۷۰ سال و بیشتر	
۱۰۰	۳۲۰	۱۰۰	۱۶۰	۱۰۰	۱۶۰	۱۶۰	جمع	
							سطح معنی داری	
							OR(CI 95%)	
							بیماری زمینه‌ای	
۵۵/۰	۱۷۶	۶۱/۹	۹۹	۴۸/۱	۷۷	۱۷۶	دارد	
۴۵/۰	۱۴۴	۳۸/۱	۶۱	۵۱/۹	۸۳	۱۴۴	ندارد	
۱۰۰	۳۲۰	۱۰۰	۱۶۰	۱۰۰	۱۶۰	۱۶۰	جمع	
							سطح معنی داری	
							OR(CI 95%)	
							سابقه‌ی بستری	
۷۹/۱	۲۵۳	۸۵/۰	۱۳۶	۷۳/۱	۱۱۷	۲۵۳	دارد	
۲۰/۹	۶۷	۱۵/۰	۲۴	۲۶/۹	۴۳	۶۷	ندارد	
۱۰۰	۳۲۰	۱۰۰	۱۶۰	۱۰۰	۱۶۰	۱۶۰	جمع	
							سطح معنی داری	
							OR(CI 95%)	
							ملیت	
۹۵/۳	۳۰۵	۹۶/۳	۱۵۴	۹۴/۴	۱۵۱	۳۰۵	ایرانی	
۴/۷	۱۵	۳/۷	۶	۵/۶	۹	۱۵	غیر ایرانی	
۱۰۰	۳۲۰	۱۰۰	۱۶۰	۱۰۰	۱۶۰	۱۶۰	جمع	
							سطح معنی داری	
							OR(CI 95%)	

جدول ۲: مقایسه علائم بالینی و پیامد در دو در دو گروه مشکوک به سپسیس با کشت خون مثبت و منفی

جمع	گروه						
	کشت خون منفی		کشت خون مثبت		تعداد	درصد	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد			
۸۰/۹	۲۵۹	۸۵/۶	۱۳۷	۷۶/۳	۱۲۲	ندارد	هیپوتانسیون
۱۹/۱	۶۱	۱۴/۴	۲۳	۲۳/۷	۳۸	دارد	
۱۰۰	۳۲۰	۱۰۰	۱۶۰	۱۰۰	۱۶۰	جمع	
		۰/۰۳				سطح معنی داری	
		۱/۸۵ (۱/۰۵-۳/۲۹)				OR(CI 95%)	
۷۱/۹	۲۳۰	۷۶/۹	۱۲۳	۶۶/۹	۱۰۷	ندارد	تاکیکاردی
۲۹/۱	۹۰	۲۳/۱	۳۷	۳۳/۱	۵۳	دارد	
۱۰۰	۳۲۰	۱۰۰	۱۶۰	۱۰۰	۱۶۰	جمع	
		۰/۰۵				سطح معنی داری	
		۱/۶۵ (۱/۰-۲/۶۹)				OR(CI 95%)	
۶۵/۳	۲۰۹	۷۱/۳	۱۱۴	۵۹/۴	۹۵	ندارد	تاکی پنه
۳۴/۷	۱۱۱	۲۸/۷	۴۶	۴۰/۶	۶۵	دارد	
۱۰۰	۳۲۰	۱۰۰	۱۶۰	۱۰۰	۱۶۰	جمع	
		۰/۰۳				سطح معنی داری	
		۱/۶۹ (۱/۰۶-۲/۷)				OR(CI 95%)	
۸۳/۱	۲۶۶	۸۲/۵	۱۳۲	۸۳/۸	۱۳۴	ندارد	کاهش سطح هوشیاری
۱۶/۹	۵۴	۱۷/۵	۲۸	۱۶/۲	۲۶	دارد	
۱۰۰	۳۲۰	۱۰۰	۱۶۰	۱۰۰	۱۶۰	جمع	
		۰/۷۶				سطح معنی داری	
		۰/۹۱ (۰/۰۱-۰/۵۱)				OR(CI 95%)	
۸۶/۳	۲۷۶	۸۹/۴	۱۴۳	۸۳/۱	۱۳۳	بهبود	پیامد
۱۳/۷	۴۴	۱۰/۶	۱۷	۱۶/۹	۲۷	مرگ	
۱۰۰	۳۲۰	۱۰۰	۱۶۰	۱۰۰	۱۶۰	جمع	
		۰/۱				سطح معنی داری	
		۱/۷۱ (۰/۸۹-۳/۲۸)				OR(CI 95%)	

جدول ۳: مقایسه‌ی میانگین سطح سرمی پروتئین واکنشی سی (CRP)، میزان رسوب گلبول قرمز (ESR) و شمارش سلول‌های سفید خون (WBC) در دو گروه مشکوک به سپسیس با کشت خون مثبت و منفی

متغیر	گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	سطح معنی داری
درجه حرارت	کشت خون مثبت	۱۶۰	۳۷/۹۹	۱/۲۸	۰/۱۷
	کشت خون منفی	۱۶۰	۳۸/۱۹	۱/۱۵	
پروتئین واکنشی سی (CRP)	کشت خون مثبت	۱۶۰	۷۵/۵۶	۳۲/۲۲	<۰/۰۰۱
	کشت خون منفی	۱۶۰	۴۷/۲۲	۲۳/۹۷	
سرعت رسوب گلبولی (ESR)	کشت خون مثبت	۱۶۰	۴۲/۸۱	۱۳/۹	<۰/۰۰۱
	کشت خون منفی	۱۶۰	۳۲/۹۴	۱۱/۵۴	
شمارش سلول سفید خون (WBC)	کشت خون مثبت	۱۶۰	۱۳/۳	۵/۶۲	۰/۰۲
	کشت خون منفی	۱۶۰	۱۱/۹۵	۴/۶۱	

بحث

این مطالعه به منظور بررسی عوامل پیشگویی کننده کشت مثبت خون در بیماران مبتلا به سپسیس بر روی ۳۲۰ بیمار بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان در دو گروه با کشت خون مثبت و کشت خون منفی انجام شد. بیشتر بیماران در گروه سنی ۶۹-۵۰ سال قرار داشتند. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه $۱۳/۱۱ \pm ۶۶/۳$ سال بود. میانگین سنی بیماران در گروه کشت خون مثبت بالاتر از گروه کشت خون منفی بود که دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی‌دار داشتند.

در مطالعه کوبلر، روی ۴۹۹۹ مورد سپسیس شدید در طی یک دوره ۷ ساله میانگین سنی بیماران ۵۷ سال بود (۱۵). در مطالعه‌های انگل، هاریسون و بلانکو میانگین سنی بیماران نیز در همین حدود بود (۱۶-۱۸). در مطالعه درومهلر میانگین سنی بیماران $۵۹/۵ \pm ۱۶/۳$ بود (۱۹). میانگین سنی بیماران در همه مطالعه‌ها مانند مطالعه حاضر بالاتر از ۵۰ سال می‌باشد. افزایش سن به علت کاهش ایمنی بدن و کاهش سدهای آناتومیک دفاعی بدن با افزایش بروز عفونت‌ها همراه می‌باشد (۲۰).

در این مطالعه ۴۳/۸ درصد از بیماران گروه کشت خون مثبت و ۴۸/۸ درصد از بیماران گروه کشت خون منفی مرد بودند. علی‌رغم بیشتر بودن تعداد زنان در هر دو گروه این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود در مطالعه درومهلر ۵۷ درصد مبتلایان مرد بودند (۱۹). در مطالعه پی ان، استولر و کوبلر نیز

اکثریت بیماران مرد بودند (۲۲ و ۲۱، ۱۵). جنس به عنوان ریسک فاکتور برای سپسیس نمی‌باشد و عواملی چون سن بالا و بیماری‌های زمینه‌ای با وقوع سپسیس مرتبط هستند (۱۶).

در بیماران گروه کشت خون مثبت ۵۱/۹ درصد و در بیماران در گروه کشت خون منفی ۳۸/۱ درصد به بیماری زمینه‌ای مبتلا بودند. اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود. در مطالعه پی ان، دیابت و سرطان شایع‌ترین بیماری زمینه‌ای همراه بودند (۲۲). در مطالعه درومهلر سرطان، سن، عدم وجود تب، هیپوگلیسمی و انتوباسیون مستقلاً با افزایش مورتالیتی در بیمارستان همراه بود (۱۹). پیامد دراز مدت سپسیس شدید با افزایش ریسک عفونت‌ها، افزایش میزان بستری شدن مجدد و کاهش کیفیت زندگی و افزایش مورتالیتی است احتمالاً سن بالا و بیماری زمینه‌ای همراه متعدد توجیه‌گر این موضوع است (۲۳-۲۵).

از میان نشانه‌های پاسخ سیستمیک التهابی (SIRS) درجه حرارت (تب یا هیپوترمی)، تاکیکاردی، تاکی‌پنه در مطالعه حاضر میانگین دمای بدن و شیوع تاکی‌کاردی در بیماران گروه کشت خون منفی بیشتر از بیماران گروه کشت خون مثبت بود، ولی بین دو گروه اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد در حالی که اختلاف شیوع تاکی‌پنه و هیپوتانسیون در دو گروه معنی‌دار بود.

در مطالعه وان و رخون بر روی ۳۷۸۶ بیمار مشخص شد که یافته‌های بالینی مانند تاکی‌کاردی،

تاکی‌پنه و هیپوتانسسیون بیشتر از یافته‌های آزمایشگاهی مانند سطح CRP، شمارش گلبول‌های سفید خون، سطح سرمی سدیم، میزان pH شریانی و سطح سرمی اوره به پیشگویی نتیجه کشت کمک می‌کنند (۲۵). مطالعه روی بیمارانی که به دنبال سوختگی دچار سپسیس شده بودند نیز نشان داد که تاکی‌کاردی بیش از ۱۳۰ ضربه در دقیقه، فشار خون متوسط شریانی کمتر از ۶۰ میلی‌متر جیوه و دمای بدن کمتر از ۳۶ درجه قادر به پیشگویی کشت مثبت می‌باشند (۲۶).

در این مطالعه میانگین سطح سرمی CRP و ESR و شمارش گلبول‌های سفید خون در گروه کشت خون مثبت بیشتر از گروه کشت خون منفی بود. CRP و ESR، شمارش گلبول‌های سفید خون با نتیجه کشت خون در بیماران مبتلا به سپسیس در ارتباط بود.

در مطالعه وان ورخوون بر روی ۳۷۸۶ عوامل پیشگویی کننده کشت مثبت در بیماران مبتلا به سپسیس به دنبال پنومونی اکتسابی از جامعه مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که یافته‌های بالینی مانند سابقه درمان با آنتی‌بیوتیک، تاکی‌کاردی، تاکی‌پنه و هیپوتانسسیون بیشتر از یافته‌های آزمایشگاهی مانند سطح CRP، شمارش گلبول‌های سفید، سطح سرمی سدیم، میزان pH شریانی و سطح سرمی اوره به پیشگویی نتیجه کشت کمک می‌کنند (۲۵). در مطالعه دیگری که به وسیله نافا و همکاران بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به سپسیس انجام شد مشخص شد که سطح سرمی پروکلسی‌تونین و

اینترلوکین شش در زمان پذیرش، قوی‌ترین فاکتورهای پیشگویی کننده کشت مثبت در این بیماران می‌باشد (۲۷). در بررسی دیگری که بر روی ۱۹۴ بیمار مبتلا به سپسیس انجام شد نقش پیشگویی کننده سطح سرمی پروکلسی‌تونین، پروتئین متصل به لیپوپلی‌ساکارید، اینترلوکین شش و CRP مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که با بررسی سطح سرمی پروتئین متصل به لیپوپلی‌ساکارید، اینترلوکین شش و CRP کشت مثبت خون در بیماران مبتلا به سپسیس قابل پیش‌بینی می‌باشد (۲۸).

سالیح و همکاران با بررسی ۱۸۹ بیمار که به دنبال پنومونی شدید به سپسیس مبتلا شده بودند مشاهده نمودند که شمارش سلول‌های سفید بیش از ۲۰ هزار بر میلی‌لیتر و سطح سرمی CRP بیش از ۸ میلی‌گرم بر لیتر با کشت مثبت خون همراهی دارند (۲۹).

ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی روز اول در بیماران مبتلا به سپسیس با و بدون کشت مثبت در مطالعه فوآ مورد بررسی قرار گرفته است که نتایج این پژوهش با مطالعه حاضر و سایر مطالعه‌هایی که پیشتر به آنها اشاره شد در تناقض می‌باشد. در این مطالعه ۱۰۰۱ بیمار مبتلا به سپسیس شدید بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بررسی شده‌اند. ۵/۵ درصد از این بیماران کشت خون مثبت داشتند. بر طبق نتایج این مطالعه احتمال مثبت شدن کشت خون در مردان، مبتلایان به دیابت ملیتوس، نارسایی مزمن قلبی و نارسایی مزمن کلیوی بیشتر بود. هم‌چنین شیوع

شدید انجام شد فراوانی مرگ و میر در بین بیماران با کشت خون مثبت ۳۷ درصد و در بیماران با کشت خون منفی ۲۹ درصد بود و ارتباطی بین مثبت شدن کشت خون و افزایش شانس مرگ و میر بیماران وجود نداشت (۱۹). نتایج مشابهی در دیگر مطالعه‌های انجام شده گزارش شده است (۳۲ و ۳۱). تنها در یک مطالعه بیماران با کشت مثبت و منفی از نظر مرگ و میر اختلاف معنی‌دار داشتند. در مطالعه فوآ و همکاران ۴۴ درصد از بیماران با کشت مثبت و ۲۵/۹ درصد از بیماران با کشت منفی در بیمارستان فوت شدند که اختلاف معنی‌دار بین دو گروه مشاهده شد (۱۴).

سپسیس می‌تواند یک وضعیت شدید تهدید کننده حیات باشد به شکلی که ۵۰-۲۰ درصد از بیماران مبتلا به سپسیس جان خود را از دست می‌دهند (۳۳-۳۵). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که در حدود ۱۳ درصد از بیماران مبتلا به سپسیس، مرگ نتیجه نهایی بیماری بوده است. بهبود وضعیت تشخیص و درمان بیماران موجب کاهش در میزان مرگ و میر بیماران طی سال‌های اخیر شده است به شکلی که در ایالات متحده فراوانی مرگ و میر بیماران مبتلا به سپسیس از ۲۲/۲ درصد در سال ۲۰۰۸ به ۱۷/۳ درصد در سال ۲۰۱۲ کاهش یافته است (۱۹).

از جمله محدودیت‌های این مطالعه گذشته نگر بودن و اتکا به اطلاعات موجود در پرونده‌ها بود که در صورت عدم کامل نبودن اطلاعات پرونده بیماران مجبور به حذف بیماران از مطالعه شدیم در این

تاکی‌کاردی، هیپوتانسیون و سطح سرمی پروکلسی‌تونین در بیماران با کشت خون مثبت بیشتر بوده است در حالی که ارتباطی بین شمارش گلبول‌های سفید خون و سطح سرمی CRP مشاهده نشد (۱۴).

علی‌رغم محدود بودن مطالعه‌های انجام شده در این زمینه و تفاوت در جمعیت بیماران مورد مطالعه بیشتر بررسی‌های انجام شده به نقش پیشگویی کننده‌ی شمارش گلبول‌های سفید و سطح سرمی CRP در بیماران با کشت خون مثبت اشاره دارند. نتیجه‌گیری دقیق‌تر در این زمینه به شواهد بیشتر نیاز دارد که انجام مطالعه‌های مشابه با مطالعه حاضر در جامعه آماری وسیع‌تر ضروری به نظر می‌رسد.

در این مطالعه فراوانی مرگ و میر بیماران به دنبال سپسیس در مبتلایان با کشت مثبت ۱۶/۹ درصد و در مبتلایان با کشت منفی ۱۰/۶ درصد بود که ارتباطی بین مثبت شدن کشت و مرگ میر بیماران وجود نداشت. در مطالعه‌های معدودی که در این زمینه انجام شده است نتایج مشابهی گزارش شده است. در یک مطالعه که نسیر و همکاران به بررسی فاکتورهای مرتبط با مرگ و میر بیماران مبتلا به سپسیس پرداختند ارتباطی بین کشت مثبت و مرگ و میر بیماران مشاهده نشد در حالی که جنسیت مرد و سطح سرمی اینترلوکین شش با افزایش شانس مرگ و میر بیماران در ارتباط بودند (۳۰). در یک بررسی گذشته‌نگر که بر روی ۴۱۱ بیمار مبتلا به سپسیس

مطالعه فقط به وجود یا عدم وجود بیماری زمینه‌ای توجه شده و نوع بیماری زمینه‌ای مورد بررسی قرار نگرفته است. هرچند سپسیس یک بیماری نسبتاً شایع در طب عفونی می‌باشد و مطالعه‌های متعددی به بررسی ابعاد مختلف این بیماری پرداخته‌اند، اما کماکان مطالعه‌های بیشتری برای روشن نمودن جنبه‌های کمتر شناخته شده سپسیس نیاز است. انجام یک مطالعه با جامعه آماری وسیع‌تر و به صورت آینده‌نگر به منظور بررسی ارتباط سطح سرمی پروکلسی تونین و سیتوکین‌های التهابی با کشت مثبت خون در بیماران مبتلا به سپسیس ضروری به نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری

با توجه به ارتباط بین مثبت شدن کشت خون و افزایش مارکرهای التهابی، در بیماران سپسیس افزایش مارکرهای التهابی می‌تواند نشانگر باکتری می‌تسریع در شروع آنتی‌بیوتیک و دقت بیشتر در انجام کشت خون برای کشف ارگانیزم عامل سپسیس باشد

تقدیر و تشکر

این مطالعه برگرفته از پایان نامه دکترای حرفه‌ای پزشکی به شماره کد اخلاق ۳۸۴۱ بود که در شورای پژوهشی و کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان ثبت شده است، بدین وسیله از زحمات مدیر محترم شورای پژوهشی قدردانی می‌گردد.

REFERENCES:

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine 1992. *Chest* 2009; 136(5): e28.
2. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief* 2011; 62: 1-8.
3. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *NEJM* 2013; 369(9): 840-51.
4. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25(4): 609-34.
5. Kamisoglu K, Haimovich B, Calvano SE, Coyle SM4, Corbett SA, Langley RJ, et al. Human metabolic response to systemic inflammation: assessment of the concordance between experimental endotoxemia and clinical cases of sepsis/SIRS. *Crit Care* 2015; 19: 71.
6. O'Brien J. How much more intelligent do we have to be about the burden of severe sepsis and septic shock?. *Crit Care Med* 2015; 43(4): 906-7.
7. Higgins TL. Variability in Risk-Adjusted Sepsis Mortality: How Much Is Too Much?. *Crit Care Med* 2015; 43(7): 1530-1.
8. Marik PE. Don't miss the diagnosis of sepsis. *Crit Care* 2014; 18(5): 529.
9. Loonen AJ, Wolffs PF, Bruggeman CA, Van den Brule AJ. Developments for improved diagnosis of bacterial bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(10): 1687-702.
10. Vendemiato AV, Von Nowakonski A, Marson FA, Levy CE. Microbiological characteristics of sepsis in a University hospital. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 58.
11. Previsdomini M, Gini M, Cerutti B, Dolina M, Perren A. Predictors of positive blood cultures in critically ill patients: a retrospective evaluation. *Croat Med J* 2012; 53(1): 30-9.
12. Gosiewski T, Flis A, Sroka A, Kędzierska A, Pietrzyk A, Kędzierska J, et al. Comparison of nested, multiplex, qPCR; FISH; SeptiFast and blood culture methods in detection and identification of bacteria and fungi in blood of patients with sepsis. *BMC Microbiol* 2014; 14: 313.
13. Dinc F, Akalın H, Ozakın C, Sınırtaş M, Kebabçı N, İççimen R, et al. Comparison of blood culture and multiplex real-time pcr for the diagnosis of nosocomial sepsis. *Minerva Anestesiol* 2015; 82(3): 301-309
14. Phua J, Ngerng W, See K, Tay C, Kiong T, Lim H, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care* 2013; 17(5): R202.
15. Kubler A, Adamik B, Durek G, Mayzner-Zawadzka E, Gaszyński W, Karpel E, Duszyńska W. Results of the severe sepsis registry in intensive care units in Poland from 2003-2009. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47(1): 7-13. doi: 10.5603/AIT.2015.0002.
16. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 606-618.
17. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006; 10: R42.
18. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008; 12(6): R158.
19. Drumheller BC, Agarwal A, Mikkelsen ME, Sante SC, Weber AL, Goyal M, et al. Risk factors for mortality despite early protocolized resuscitation for severe sepsis and septic shock in the emergency department. *J Crit Care* 2016; 31(1): 13-20.
20. Munford RS, Suffredini AF. Sepsis, severe sepsis and septic shock. In: Mandell L, Gerald E, Bennet J, Dolin R (editors). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 8th ed. Philadelphia; Churchill Livingstone; 2015; 1: 913-933.
21. Stoller J, Halpin L, Weis M, Aplin B, Qu W, Georgescu C, et al. Epidemiology of severe sepsis: 2008-2012. *J Crit Care* 2016; 31(1): 58-62.
22. Pien BC, Sundaram P, Raoof N, Costa SF, Mirrett S, Woods CW, et al. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. *Am J Med* 2010; 123(9): 819-28. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.03.021
23. Wang T, Derhovanessian A, De Cruz S, Belperio JA, Deng JC, Hoo GS. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. *J Intensive Care Med* 2014; 29(2): 87-95.

24. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Longterm mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med* 2010; 38(5): 1276–83.
25. Van Werkhoven CH, Huijts SM, Postma DF, Oosterheert JJ, Bonten MJ. Predictors of Bacteraemia in Patients with Suspected Community-Acquired Pneumonia. *PLoS One* 2015; 10(11): e0143817.
26. Mann-Salinas EA, Baun MM, Meiningner JC, Murray CK, Aden JK, Wolf SE, et al. Novel predictors of sepsis outperform the American Burn Association sepsis criteria in the burn intensive care unit patient. *J Burn Care Res* 2013; 34(1): 31-43.
27. Naffaa M, Makhoul BF, Tobia A, Kaplan M, Aronson D, Azzam ZS, et al. Procalcitonin and interleukin 6 for predicting blood culture positivity in sepsis. *Am J Emerg Med* 2014; 32(5): 448-51.
28. Gaini S, Koldkjaer OG, Pedersen C, Pedersen SS. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care* 2006; 10(2): R53.
29. Salih KM, El-Samani El F, Bilal JA, Eldouch W, Ibrahim SA. Clinical and Laboratory Potential Predictors of Blood Culture Positivity in Under Five Children with Clinically Severe Pneumonia - Khartoum -Sudan. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(8): SC04-7.
30. Nasir N, Jamil B, Siddiqui S, Talat N, Khan FA, Hussain R. Mortality in Sepsis and its relationship with Gender. *Pak J Med Sci* 2015; 31(5): 1201-6.
31. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34(6):1589-96.
32. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34(2): 344-53.
33. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348(16): 1546-54.
34. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35(5): 1244-50.
35. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003; 31(9): 2332-8.

Investigating the protective factors of positive blood culture in Sepsis

Momen Heravi M¹, Razaghi R^{1*}, Afzali H¹, Tahmourte A²

¹Department of Infectious Disease, Infectious Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran, ²General Practitioner, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

Received: 28 Aug 2016 Accepted: 18 Sep 2017

Abstract

Background and aim: Blood culture is one of the methods of diagnosis of bacterial etiology of sepsis, but because of the low number of organisms in the blood or the use of antibiotics, separation of the organism causing sepsis is difficult in this way. This study was designed to determine the predictive factors for positive blood culture in sepsis patients.

Methods: The present historical cohort study was conducted on 320 patients with sepsis who were admitted to Shahid Beheshti Hospital in Kashan from October 2013 to October 2014. By examining patients' records, demographic, clinical and laboratory information including age, sex, hospitalization, temperature, pressure drop, tachycardia, tachypnea, serum CRP (CRP), white blood cell count (WBC), red blood cell sedimentation rate (ESR) and treatment outcomes. Data were analyzed using Chi-square, Mann-Whitney and t-test.

Results: The mean age of patients in the case group was 67.93 ± 12.12 years in the case group (case group) and 64.67 ± 13.87 in the negative control group (control group). Frequency of underlying disease, recent history of admission, hypotension and tachypnea in case group were more than control group. The results of logistic regression analysis indicated that serum reactive protein level, red blood cell dysplasia and white blood cell count are related to the outcome of blood culture in patients with sepsis.

Conclusion: Regarding the relationship between positive blood culture and inflammatory markers, in patients with sepsis, the increased inflammatory markers can be indicative of bacteremia and accelerate the onset of antibiotics and more precision in conducting blood cultures to discover the organism of sepsis.

Key words: Sepsis, Blood Cultures, Predictive Factors

*Corresponding author: Razaghi R, Department of Infectious Disease, Infectious Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

Email: rezarazzaghi33@yahoo.com

Please cite this article as follows:

Momen Heravi M, Razaghi R, Afzali H, Tahmourte A. Investigating the protective factors of positive blood culture in Sepsis. *Armaghane-danesh* 2017; 22 (4): 472-485.