

أهمية البروتين الارتكاسي C في تقويم استجابة ذوات الرئة للعلاج

خالد يوسف صديق*

(تاريخ الإيداع 14 / 5 / 2015. نُقِلَ للنشر في 26 / 10 / 2015)

□ ملخص □

قمنا بدراسة 47 مريضاً مقبولاً في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية بقصة ذات رئة مكتسبة في المجتمع، في الفترة الممتدة من نيسان 2013 – نيسان 2014، توزع المرضى كالتالي: 21 مريضة و 26 مريض، تمت متابعتهم كل 48 ساعة على مدى ثمانية أيام.

انقسم المرضى إلى ثلاث مجموعات بحسب معايير الاستقرار السريري، كما قمنا بدراسة تغيرات قيم CRP عند كل مجموعة من المرضى على حدوتبين ما يلي:

الاستجابة السريعة 25.5% من العدد الكلي للمرضى: انخفضت قيمة CRP لديهم في اليوم الرابع بنسبة

48.1%

الاستجابة البطيئة 38.3%: انخفضت قيمة CRP في اليوم الرابع بنسبة 14.1%، ولكنها انخفضت في اليوم

السادس بنسبة 35.7%

عدم الاستجابة أو فشل المعالجة 36.2%: لم تنخفض قيمة CRP لديهم في اليوم الرابع بل أصبحت 103%،

وفي اليوم السادس انخفضت قليلاً بنسبة 5.9%، وفي اليوم الثامن انخفضت بنسبة 39% .

الخلاصة: كانت تغيرات CRP متوافقة بشكل جيد مع استجابة المرضى للمعالجة بحيث يمكن الاعتماد عليها

(ضمن مجموعة المعايير الأخرى وليس بمعزل عنها) في تحديد نوع الاستجابة وبالتالي اتخاذ قرار حول الخطة

العلاجية.

الكلمات المفتاحية: البروتين الارتكاسي C، ذات الرئة المكتسبة في المجتمع.

* دراسات عليا - الأمراض الباطنة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

C-Reactive Protein as an Indicator of Pneumonia Response to Treatment

Khaled Seddik *

(Received 14 / 5 / 2015. Accepted 26 / 10 / 2015)

□ ABSTRACT □

We studied a population of 47 patients who were admitted to Alassad Hospital in Latakia with Community-Acquired Pneumonia from April 2013 to April 2014 , 21 women and 26 men, they were followed up every 48 hours over eight days.

Patients were divided into three groups according to clinical stability criteria, and we studied the changes in CRP values at each group of patients separately and found the following:

RapidResponse 25.5%: the value of CRP decreased on the fourth day by 48.1%
SlowResponse 38.3%: the value of CRP in the fourth day decreased by 14.1% but fell on the sixth day by 35.7%
TreatmentFailure 36.2% : the value of CRP have not fallen on the fourth day, but became 103%. on the sixth day decreased slightly by 5.9%, on the eighth day fell by 39%.

Conclusion: CRP changes Coincided with the patients' response to treatment well so they can be relied upon (In addition to the other stability criteria but not alone) in determining the type of response and thus making a decision about the treatment plan.

Key words: CRP, Community-Acquired Pneumonia.

*Master Degree in Internal Medicine. Tishreen University , Lattakia, Syria

مقدمة:

تعتبر ذات الرئة المكتسبة في المجتمع Community-Acquired Pneumonia من الأمراض شائعة الانتشار إذ يتراوح المعدل الكلي لحدوث ذات الرئة من 8 - 15 حالة تقريباً لكل 1000 شخص ، وتشكل جزءاً مهماً من الأمراض في الممارسة السريرية اليومية، كما أنها تشكل سادس سبب للوفاة عالمياً وأول سبب كإنتان، كما أن نسبة المرضى المقبولين في المشافي من المرضى المصابين بذات الرئة بغرض المعالجة تشكل جزءاً معتبراً و بتكلفة مالية عالية، إذ يتم قبول 20 % من المرضى المصابين في المشفى للعلاج والمتابعة.[1]

أهمية البحث وأهدافه:

أهمية البحث :

انطلاقاً من سعة الانتشار والتدبير المكلف لذوات الرئة فمن المفيد والمهم بوقت واحد التوسع في دراستها وتحسين طرق مقاربتها، ويعتبر البروتين الارتكاسي C من أهم معايير متابعة مرضى الإصابات الإنتانية عموماً ومن ضمنهم مرضى ذات الرئة، وهو من حيث الإجراء فحص مخبري متوفر في كل المراكز الطبية تقريباً و سهل الإجراء وغير مكلف مادياً بالمقارنة مع الاستقصاءات الأخرى، كما أن البروتين الارتكاسي C هو مشعر سريع ومبكر ويسبق الكثير من المشعرات المخبرية والشعاعية الأخرى في متابعة حالة المرضى ونحن بحاجة له. بينت دراسات أجريت في عدتمشافي في العالم أهمية الـ CRP وقيمتها كمعيار للتحسن لدى مرضى ذات الرئة، وقد تم تقسيم المرضى المدروسين إلى شرائح حسب تركيز CRP مع الزمن، ومن ثم اعتماده كمساعد في اتخاذ قرار التدبير العلاجي وتخريج المرضى بالإضافة إلى المعايير الأخرى (السريرية والمخبرية المعروفة)[3][2]

أهداف البحث :

- إلقاء الضوء على ذات الرئة CAP باعتبارها من الأمراض الإنتانية الشائعة والمهمة.
- دراسة قيمة CRP كمعيار للتحسن عند مرضى ذات الرئة.
- مقارنة تراكيزه في الدم مع المعايير الأخرى للتحسن والشفاء.
- دراسة إمكانية اتخاذ CRP كمساعد في قرار تغيير الخطة العلاجية.

طرائق البحث وعينة الدراسة :

شملت الدراسة 47 مريضاً ومريضة (مقبولين في قسم الداخلية والعناية المشددة بمشفى الأسد) بقصة ذات رئة حيث تم تشخيص ذات الرئة لديهم عن طريق المظاهر السريرية والاستقصاءات المخبرية والشعاعية.

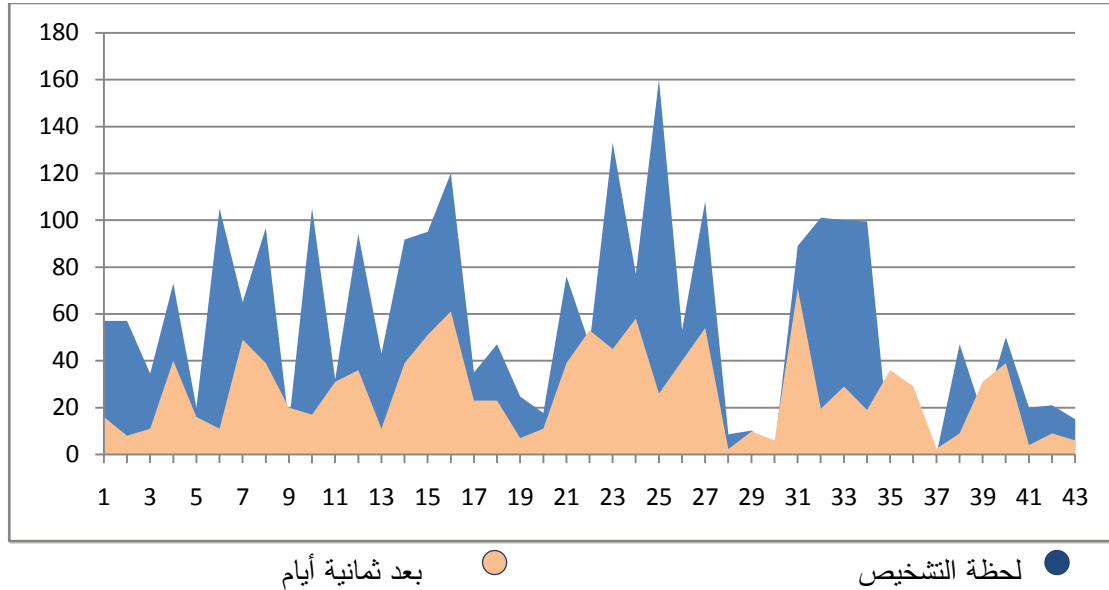
- إعادة التقويم السريري والمخبري كل 48 ساعة وعلى مدى ستة إلى ثمانية أيام.
- مراقبة التحسن السريري والمخبري بعد تطبيق خطة العلاج الأولية بالصادات.
- طريقة إجراء معايرة الـ CRP هو كمي عكسي.

أولاً: الإحصاءات الوصفية: دراسة المتوسطات والانحرافات المعيارية لمتغيرات البحث:
قمنا بدراسة المتغيرات السريرية والمخبرية للمرضى بدءاً من لحظة التشخيص وحتى ثمانية أيام وبشكل دوري ثم حساب متوسط والانحراف المعياري لهذه المتغيرات بالتوازي مع الفترة الزمنية للمعالجة :

جدول (1) يظهر المتوسطات والانحرافات المعيارية للمتغيرات المدروسة (درجة الحرارة، النبض، إشباع الدم الشرياني بالأوكسجين، عدد مرات التنفس - باعتبارها معايير للاستجابة - و قيمة ال CRP وعدد الكريات البيض باعتبارها قيم يُراد دراسة تغيرها خلال فترة المعالجة) ونلاحظ استقراراً تدريجياً في القيم المعتمدة معايير للتحسن لدى المرضى بالتزامن مع انخفاض واضح بقيم CRP و WBC:

الانحراف المعياري	المتوسط	الفترة الزمنية	المتغيرات
6.75	38.79	لحظة التشخيص	درجة الحرارة
19.01	101.56		النبض
10.57	88.24		إشباع الأوكسجين
6462.82	12324.96		WBC
41.00	55.97		CRP
8.12	26.81		عدد مرات التنفس
0.73	37.93	بعد 48 ساعة	درجة الحرارة
12.66	91.62		النبض
4.34	93.09		إشباع الأوكسجين
5179.72	11956.24		WBC
44.43	56.20		CRP
7.82	26.15		عدد مرات التنفس
1.56	37.55	بعد أربعة أيام	درجة الحرارة
12.65	88.57		النبض
2.81	94.41		إشباع الأوكسجين
4904.08	11952.27		WBC
35.19	47.38		CRP
5.31	23.93		عدد مرات التنفس
0.44	37.55	بعد ستة أيام	درجة الحرارة
14.23	85.24		النبض
2.63	94.45		إشباع الأوكسجين
4013.41	10109.94		WBC
30.62	37.86		CRP
2.54	20.82		عدد مرات التنفس
0.31	37.38	بعد ثمانية أيام	درجة الحرارة
9.56	82.26		النبض
2.78	95.00		إشباع الأوكسجين
3376.21	9516.33		WBC
22.59	34.28		CRP
1.71	19.61		عدد مرات التنفس

-وستقوم بدراسة كل قيمة على حدة ومن ثم علاقة كل منها مع القيمة المراد دراسة تغييرها وهي CRP.



شكل بياني رقم (1) يمثل تغيرات قيم CRP في عينة المرضى المدروسة الكلية (47 مريض) عند التشخيص وعلى مدى ثمانية أيام ونلاحظ انخفاضاً واضحاً في قيم CRP خلال فترة العلاج مقارنة بقيمته عند التشخيص وهذا ما يتوافق مع التحسن السريري المسجل عند المرضى والذي سيرد لاحقاً.

تم اعتماد معايير الاستقرار السريري كما يلي:

-الحرارة أقل من 37.5 مئوية لمدة تزيد عن 24 ساعة.

-معدل التنفس أقل من 24 مرة / دقيقة.

-إشباع الاكسجين في الدم أكثر من 90% في هواء الغرفة.

-عدد نبضات القلب أقل من 100 نبضة / د.

عند دراسة تغيرات قيم درجة الحرارة لدى المرضى (كما هو موضح بالشكل البياني رقم 2) ابتداءً من لحظة

التشخيص وعلى مدى ثمانية أيام - وهي إحدى معايير الاستقرار السريري المعتمدة وذات المصادقية العالية - تبين

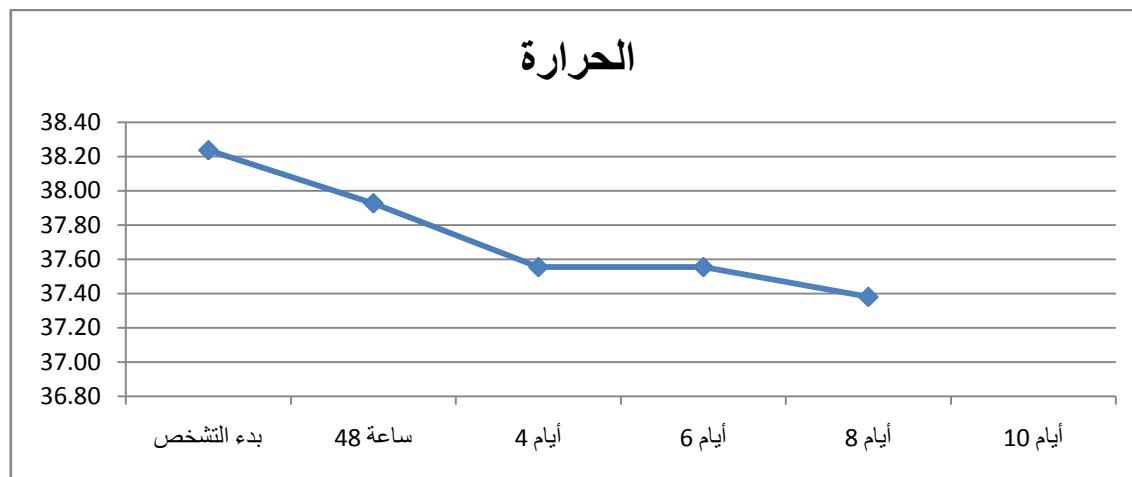
وجود استقرار تدريجي وانخفاض واضح وبخاصة في الأيام الأربع الأولى وهي الفترة الوسطية المذكورة في الدراسات

والمراجع العالمية.[2]

ثم حدث شبه ثبات في قيم درجات الحرارة بين اليوم الرابع والسادس بحدود 37.55 مئوية، وربما يعزى ذلك إلى

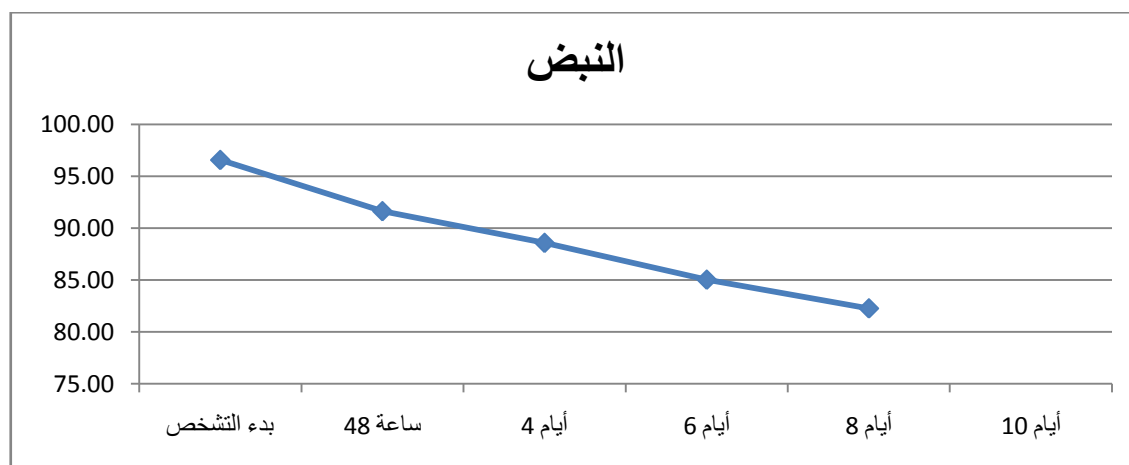
بطء الاستجابة أو عدم فعالية التغطية الأولية بالصادات، ثم عادت القيم بعد اليوم السادس لتتخف تدريجياً لتصبح

ضمن المجال الطبيعي وتحقق معيار الاستقرار والتحسن.



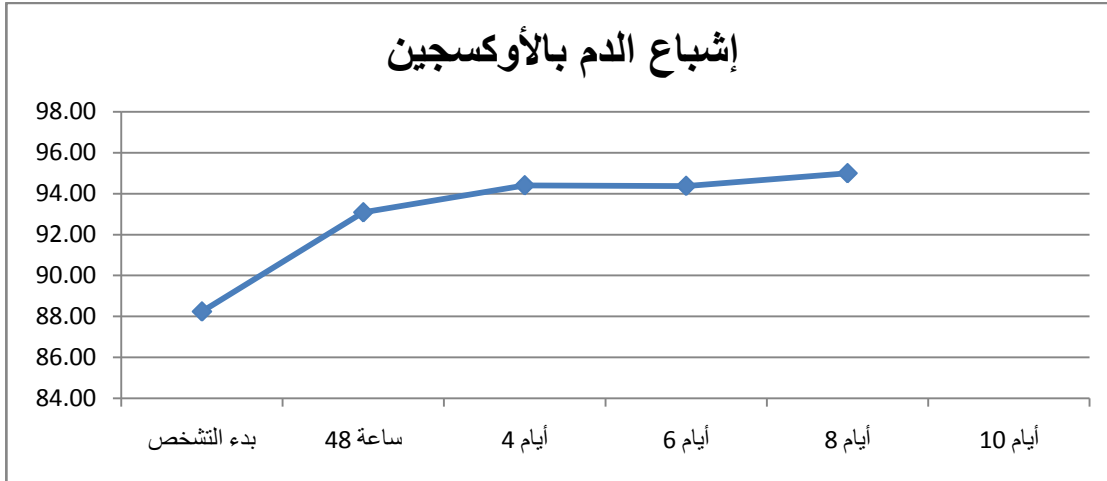
الشكل البياني رقم (2) يوضح تغيرات درجة الحرارة خلال فترة المعالجة

عند دراسة عدد نبضات القلب لدى مرضى العينة المدروسة - كما هو مبين في الشكل البياني رقم (3) - تبين وجود انخفاض واضح وتدرجي ومستمر خلال المدة المعتبرة، وكان هذا الانخفاض أوضح في 48 ساعة التالية للتشخيص، كما نلاحظ أن متوسط القيم الأولى المسجلة لدى المرضى لحظة التشخيص كانت بحدود 101.56 نبضة/دقيقة، وهو أعلى قليلاً من القيمة الحدية التي توافق الاستقرار والتحسن والاستجابة وهي >100 نبضة/دقيقة.



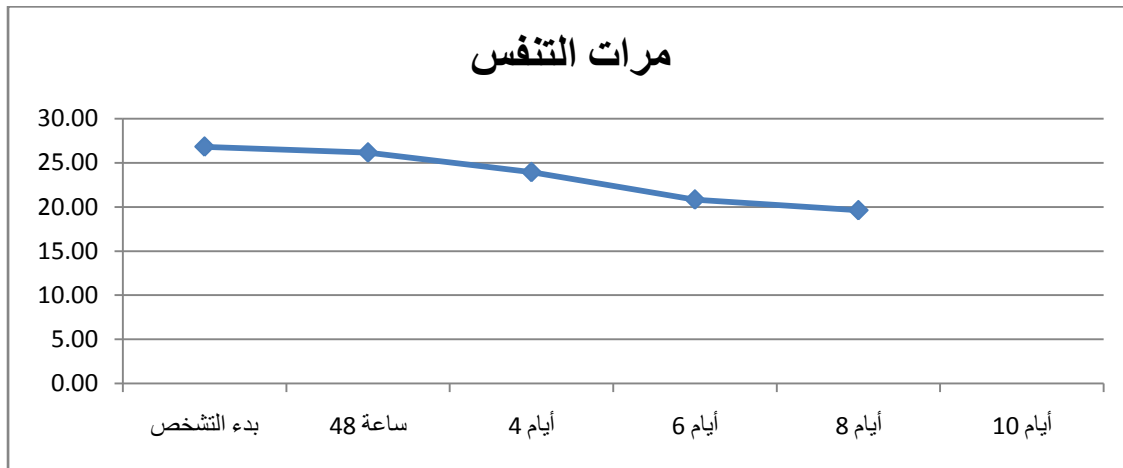
الشكل البياني رقم (3) يوضح تغيرات معدل النبض لدى مرضى العينة المدروسة خلال ثمانية أيام

عند دراسة تغيرات قيم إشباع الدم الشرياني بالأكسجين في هواء الغرفة وبدون تطبيق الأوكسجين، لاحظنا تحسناً واضحاً وارتفاعاً ملموساً بمتوسط القيم - كما يظهر في الشكل البياني رقم (4) - وبخاصة خلال الـ 48 ساعة التالية للتشخيص، إذ كانت القيم بحدود 88.2% ثم أصبحت بحدود 93% بعد 48 ساعة من التشخيص وبذلك تحقق معيار التحسن المعتمد في الدراسات العالمية - وفي دراستنا كذلك - وهو إشباع الدم الشرياني بالأكسجين أعلى من 90% .



الشكل البياني رقم (4) يظهر تغير قيم إشباع الدم بالأوكسجين لدى عينة المرضى على مدى ثمانية أيام

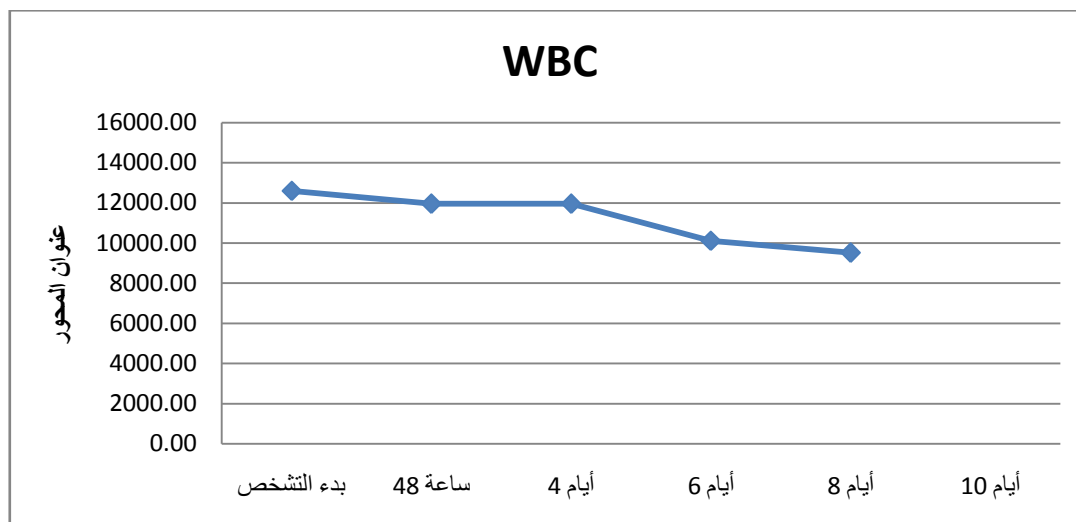
عند دراسة عدد مرات التنفس لدى مرضى العينة لاحظنا أن القيمة الوسطية عند التشخيص لدى المرضى كانت 26.81 مرة / دقيقة - كما سنلاحظ في الشكل البياني رقم (5) - وبقيت عالية وبنفس القيمة تقريباً بعد 48 ساعة (26.15 مرة/دقيقة)، لكنها انخفضت باتجاه الاستقرار في اليوم الرابع لتصبح القيمة الوسطية عند العينة المدروسة 23.93 مرة/دقيقة وبالتالي تحقق القيمة الحدية المعتمدة كمعيار للاستقرار (> 24 مرة / دقيقة) كما أنها استمرت بالانخفاض في الأيام التالية (السادس والثامن) إلى أن أصبحت ضمن الحدود الطبيعية، كما أن التغير في عدد مرات التنفس كان موافقاً للتحسن السريري والمخبري المسجل لدى المرضى خلال فترة الدراسة.



الشكل البياني رقم (5) التغيرات في عدد مرات التنفس في الدقيقة لدى عينة المرضى على مدى ثمانية أيام:

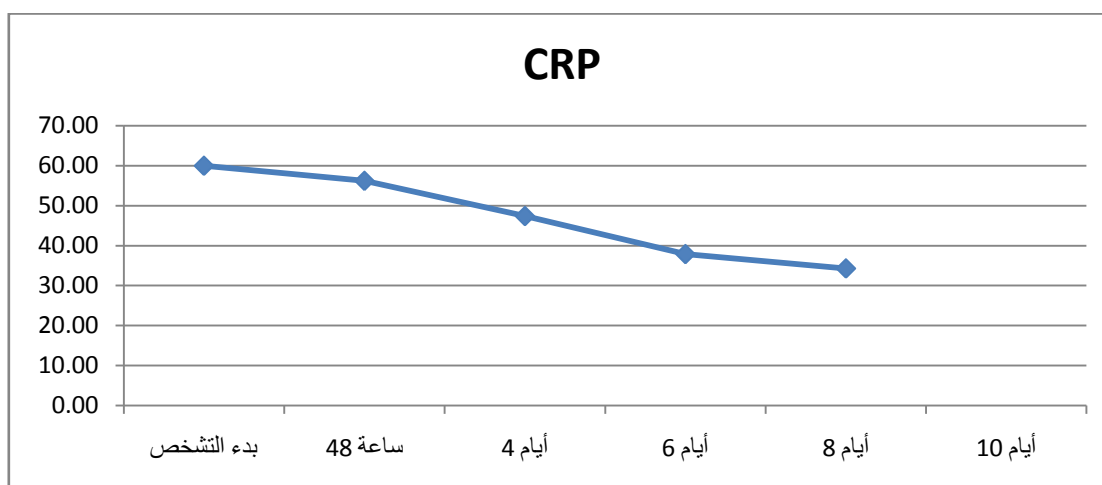
عند دراسة متوسط عدد الكريات البيض لدى مرضى العينة لاحظنا وجود انخفاض تدريجي ولكنه غير مضطرب خلال الفترة الزمنية المعتمدة- كما يظهر بالشكل البياني رقم (6)- إذ نلاحظ أن القيمة البدئية الوسطية لدى المرضى كانت 12324 كرية/مم³ (وهي أدنى من القيمة المتوقع وجودها عند مرضى ذات الرئة لحظة التشخيص وهي < 15000 كرية/مم³) [3]

ثم انخفضت إلى 11956 كرية/مم³ بعد 48 ساعة من لحظة التشخيص وحدث ثبات في هذه القيم حتى اليوم الرابع وانخفضت بعده بشكل ملموس لتصبح ضمن المعدل الطبيعي، وإن هذا الثبات بين اليوم الرابع والسادس لا يتوافق مع بعض المعايير التي تم دراستها (مثل درجة الحرارة والإشباع) خلال نفس الفترة من جهة ، ومع التوصيات الواردة في الدراسات الأخرى والتي أظهرت أن تعداد الكريات البيض يتحسن تدريجياً خلال 3-4 أيام من جهة أخرى.



الشكل البياني رقم (6) يظهر التغيرات في عدد الكريات البيض لدى المرضى على مدى ثمانية أيام:

عند دراسة ومقارنة تغيرات قيم ال CRP لدى المرضى منذ التشخيص وخلال فترة المعالجة بالمعايير الأخرى المدروسة، لاحظنا انخفاضاً واضحاً بقيم البروتين الارتكاسي C بشكل موافق وبالتزامن مع استقرار المعايير المعتمدة - كما يظهر في الشكل البياني رقم (7)، وكان هذا الانخفاض أوضح في الفترة بين اليوم الثالث واليوم السادس للمعالجة وهذا يتوافق إلى حد جيد مع التحسن السريري المسجل لدى المرضى من جهة، كما يتوافق بشكل مقبول مع النتائج والتوصيات العالمية والتي تشير إلى تحسن قيم ال CRP خلال الـ 3-4 أيام التالية لتشخيص ذات الرئة وخلال المعالجة من جهة أخرى.



الشكل البياني رقم (7) يظهر التغير في قيم CRP لدى مرضى العينة على مدى ثمانية أيام

ثانياً: الإحصاءات الاستدلالية:

قمنا بمقارنة متوسط كل من المتغيرات (درجة الحرارة والنبض والإشباع وعدد مرات التنفس وقيمة CRP و WBC) ضمن العينة خلال الفترات الزمنية - كما في الجدول رقم (2) - ثم استنتاج قيمة p-value لكل من هذه المتغيرات لمعرفة المفردات ذات الدلالة الإحصائية المهمة والمعتبرة وحصلنا على النتائج التالية:

الجدول رقم (2) يبين قيم متوسطات المتغيرات خلال فترة البحث مع قيمة p-value لكل منها:

	بدء التشخيص	48 ساعة	4 أيام	6 أيام	8 أيام	Fisher	p-value
درجة الحرارة	38.79	37.93	37.55	37.55	37.38	5.243	<0.05
النبض	101.56	91.62	88.57	85.24	82.26	5.134	<0.05
الإشباع	88.24	93.09	94.41	94.45	95.00	8.384	<0.05
مرات	26.81	26.15	23.93	20.82	19.61	7.134	<0.05
WBC	12324.96	11956.24	11952.27	10109.94	9516.33	.772	>0.05
CRP	55.97	56.20	47.38	37.86	34.28	2.983	<0.05

باستخدام اختبار ANOVA جدول تحليل التباين لدراسة الفروقات ما بين قيم المتغيرات خلال فترة البحث تبين أن هناك اختلافات جوهرية بين قيم المتغيرات خلال فترة البحث حيث تظهر قيم P-value أن هناك اختلافات جوهرية لقيم درجات الحرارة، النبض، إشباع الدم بالأوكسجين و CRP بينما لم تسجل قيم WBC اختلافات معنوية خلال نفس الفترة.

أي أن كل من تغيرات درجة الحرارة، النبض، إشباع الدم بالأوكسجين و عدد مرات التنفس كانت هامة ومعتبرة إحصائياً لأن p-value كانت < 0.05 وبالتالي ذات دلالة سريرية واضحة ومثبتة وهذا ما توصلت إليه الأبحاث والدراسات العالمية .

أما بالنسبة للمتغير المراد دراسة أهميته - وهو ال CRP - فقد تبين وجود قيمة هامة ومعتبرة إحصائياً وذات دلالة لأن p-value كانت < 0.05 وبالتالي يمكن الاعتماد على هذه النتيجة في اعتبار CRP معياراً مهماً لمراقبة التحسن لدى مرضى ذات الرئة المكتسبة في المجتمع، وسندرس فيما بعد أهميته وتوافقه في تقدير ونوعية الاستجابة (سريعة، بطيئة أو فشل المعالجة ..)

وبناء على (معايير الاستقرار السريري المعتمدة:- الحرارة > 37.5 مئوية - معدل التنفس > 24 مرة/ دقيقة، - إشباع الاكسجين $< 90\%$ - عدد نبضات القلب > 100 نبضة / د) والتي سبق ذكرها تم توزيع المرضى إلى مجموعة الحالة المستقرة ومجموعة الحالة غير المستقرة.

تمت دراسة المرضى بحسب معايير الاستقرار السابقة في اليوم الرابع واليوم السادس ، وحصلنا على النتيجة

التالية:

جدول رقم (3) يوضح تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات حسب نوعية الاستجابة مع النسبة المئوية وملاحظات حول المعالجة في كل مجموعة

نوعية الاستجابة	الاستجابة الجيدة أو السريعة	الاستجابة الجزئية أو البطيئة	عدم الاستجابة أو فشل المعالجة
عدد المرضى	12 مريض	18 مريض	17 مريض
النسبة المئوية	25.5 %	38.3 %	36.2 %
الأمراض المزمنة المرافقة (قلبية، كبدية، رئوية..)	مريض واحد 2.1 % من العدد الكلي 8.3 % من هذه المجموعة	6 مرضى 12.7 % من العدد الكلي 33.3 % من هذه المجموعة	8 مرضى 17 % من العدد الكلي 47.1 % من هذه المجموعة
التغطية الأولية بالصادات	لم تتغير	لم تتغير	تغيرت جزئياً أو كلياً
معايير الاستقرار	تحققت في اليوم الرابع	تحققت جزئياً في اليوم الرابع واكتملت في السادس	لم تتحقق في اليوم السادس

نلاحظ من الجدول السابق ما يلي:

نسبة مرضى الاستجابة البطيئة كانت الأعلى (38.3 %)

-وجود مرض مرافق حقق النسبة الأعلى في مجموعة مرضى عدم الاستجابة إذ بلغت (47.1 %) وهذا قد يفسر عدم الاستجابة للمعالجة من جهة ، ويوجه إلى تطبيق مقارنة (تشخيصية وعلاجية) مختلفة عند وجود مرض مرافق من جهة أخرى.

-لم يتم تغيير المعالجة الأولية في اليوم الرابع في مجموعة الاستجابة الجزئية بسبب تحقق بعض معايير الاستقرار السريري ، ولكن عندما لم تكتمل في اليوم السادس قمنا بتغيير التغطية.

-التقويم المستمر والدوري للمرضى ومقارنة الفحص السريري والمخبري اليومي هو العامل الحاسم في اتخاذ

قرار الاستمرار بالمعالجة الأولية أو تعديلها.

تمت دراسة تغيرات ال CRP عند كل مجموعة من المجموعات السابقة على مدى لمعرفة مدى توافق تغير قيم ال CRP مع سرعة أو عدم الاستجابة ، فبين وجود توافق إلى حد معتبر ومهم بين تغيرات CRP وبين الاستجابة الحاصلة لدى المرضى (كما يظهر الجدول رقم [4]) ، إذ أن مجموعة الاستجابة السريعة انخفضت قيمة CRP لديهم في اليوم الرابع بنسبة 48.1 % عن قيمته لحظة التشخيص ، وهذه القيمة قريبة من الدراسات العالمية في حين أن قيمة CRP انخفضت لدى مرضى المجموعة الثانية (الاستجابة البطيئة أو الجزئية) في اليوم الرابع بنسبة 14.1 % عن قيمته لحظة التشخيص فقط ولكنها انخفضت في اليوم السادس بنسبة 35.7 % عن قيمته لحظة التشخيص ، في حين أن مرضى المجموعة الثالثة (عدم الاستجابة أو فشل المعالجة الأولية) لم تنخفض قيمة CRP لديهم في اليوم الرابع

بل أصبحت 103% منها عند التشخيص، وفي اليوم السادس انخفضت قليلاً بنسبة 5.9% لتصبح 94.1% (أي بقيت عالية بشكل مهم وملحوظ)، وفي اليوم الثامن انخفضت بنسبة 39% لتصبح 61% من قيمة CRP عند التشخيص (وذلك بعد التعديل الجزئي أو الكامل على خطة العلاج الأولية).

مما سبق نستنتج أن تغيرات CRP كانت منبئة وموافقة لاستجابة المرضى للمعالجة أو عدمها وبالتالي فإن إجراء مقارنة دورية لسلسلة تحاليل CRP كل 48 ساعة يمكن أن يعتمد عليه بشكل جيد وموثوق – بالتوازي مع المعايير الأخرى – لتحديد نوع الاستجابة وبالتالي اتخاذ قرار تغيير أو متابعة الخطة العلاجية.

جدول رقم (4) يوضح تغير متوسط قيمة الـ CRP لدى مجموعات المرضى الثلاث (استجابة جيدة، بطيئة، عدم استجابة) :

نوعية الاستجابة للمعالجة	متوسط قيمة CRP عند التشخيص	متوسط قيمة CRP في اليوم الرابع	نسبة قيمة CRP في اليوم الرابع/عند التشخيص	متوسط قيمة CRP في اليوم السادس	نسبة قيمة CRP في اليوم السادس/عند التشخيص	متوسط قيمة CRP في اليوم الثامن	نسبة قيمة CRP في اليوم الثامن/عند التشخيص
الاستجابة السريعة	43.6 مغ/ل	22.67 مغ/ل	51.9%	11.49 مغ/ل	26.3%	-	-
الاستجابة البطيئة	49.2 مغ/ل	42.31 مغ/ل	85.9%	31.61 مغ/ل	64.3%	22.8 مغ/ل	46.3%
عدم الاستجابة	74.9 مغ/ل	77.16 مغ/ل	103%	70.48 مغ/ل	94.1%	45.7 مغ/ل	61%

و نلاحظ من الجدول ما يلي:

في مجموعة الاستجابة الجيدة كانت تغيرات CRP موافقة لمعايير التحسن المعتمدة بشكل جيد ويمكن الاعتماد عليها – بالإضافة للمعايير الأخرى – كمعشر لاستجابة ذات الرئة للمعالجة، إذ بلغ متوسط CRP (لدى مجموعة الاستجابة السريعة) في اليوم الرابع 51.9% من قيمته لحظة التشخيص.

كما قسمنا المرضى إلى مجموعتين حسب معايير الاستقرار المذكورة ثم درسنا كل معيار على حدة وذلك لمعرفة وجود أهمية إحصائية معتبرة بين المجموعتين، واعتبرت الأهمية الإحصائية حاصلة عند $p\text{-value} < 0.05$ فوجدنا باستخدام اختبار T-test أن هناك خلاقات جوهرية بين المجموعتين بحسب قيم متوسطات المتغيرات وبالتالي تقسيم المرضى إلى هاتين المجموعتين بحسب المعايير كان موثقاً إحصائياً.

جدول رقم (5) يظهر متوسطات المتغيرات المدروسة اعتماداً على الحالة الصحية (مستقرة / غير مستقرة):

	حالة الاستقرار السريري	المتوسط	الانحراف المعياري	T-test	p-value
درجة الحرارة	غير مستقرة	37.90	1.03	4.34	<0.05
	مستقرة	37.30	.24		
النبض	غير مستقرة	92.85	14.62	6.73	<0.05

	مستقرة	78.98	8.15		
إشباع الأوكسجين	غير مستقرة	91.85	6.74	-	<0.05
	مستقرة	96.14	1.99	4.687	
WBC	غير مستقرة	13166.60	6190.09	5.84	<0.05
	مستقرة	8262.50	1689.39		
CRP	غير مستقرة	57.10	37.27	6.80	<0.05
	مستقرة	21.60	17.22		

ودرسنا العلاقة بين تغيرات درجة الحرارة لدى المجموعتين بحسب قيمة درجة الحرارة الحدية (> 37.5 مئوية) وبين تغيرات قيمة ال CRP واعتبرت العلاقة ذات دلالة إحصائية ومعنوية مهمة عند $p\text{-value} < 0.05$

الجدول رقم (6) و نلاحظ أن هناك علاقة جوهرية ومعنوية ما بين قيم CRP وبين درجة الحرارة:

		درجة الحرارة		الإجمالي
		>37.5	≤37.5	
مجموعات CRP	1.00	5.6%	19.1%	24.7%
	2.00	9.3%	15.8%	25.1%
	3.00	12.6%	11.2%	23.7%
	4.00	19.5%	7.0%	26.5%
الإجمالي		47.0%	53.0%	100.0%

	قيمة الاختبار	p-value
Pearson Chi-Square	31.7	<0.05

كما قمنا بدراسة العلاقة بين تغيرات إشباع الدم الشرياني بالأوكسجين المسجلة لدى مجموعتي المرضى بحسب قيمة إشباع الدم الحدية (< 90%) وبين تغيرات قيمة ال CRP واعتبرت العلاقة ذات دلالة إحصائية ومعنوية مهمة عند $p\text{-value} < 0.05$

نلاحظ من الجدول (7) و يظهر دراسة العلاقة ما بين قيم CRP ودرجة إشباع الدم الشرياني بالأوكسجين للحالة المستقرة ونلاحظ أن هناك علاقة جوهرية ومعنوية ما بين قيم مجموعات CRP ودرجة إشباع بالأوكسجين:

		إشباع الأوكسجين		الإجمالي
		>90	≤90	
مجموعات CRP	1.00	1.4%	23.3%	24.7%
	2.00	1.4%	23.7%	25.1%

	3.00	4.7%	19.1%	23.7%
	4.00	8.4%	18.1%	26.5%
الإجمالي		15.8%	84.2%	100.0%

	قيمة الاختبار	p-value
Pearson Chi-Square	19.56	<0.05

كما قمنا بدراسة العلاقة بين تغيرات تعداد الكريات البيض WBC المسجلة لدى مجموعتي المرضى وبين تغيرات قيمة الـ CRP واعتبرت العلاقة ذات دلالة إحصائية ومعنوية مهمة عند $p\text{-value} < 0.05$

الجدول (8) و يظهر دراسة العلاقة ما بين قيم CRP وقيم WBC للحالة المستقرة:

		WBC		الإجمالي
		>10500	≤10500	
مجموعات CRP	1.00	7.4%	17.2%	24.7%
	2.00	12.6%	12.6%	25.1%
	3.00	16.3%	7.4%	23.7%
	4.00	18.6%	7.9%	26.5%
الإجمالي		54.9%	45.1%	100.0%

	قيمة الاختبار	p-value
Pearson Chi-Square	22.84	<0.05

ونلاحظ من الجدول أن هناك علاقة جوهريّة ومعنوية ما بين قيم CRP وقيم WBC .

النتائج والمناقشة:

شملت الدراسة 47 مريضاً ومريضة موزعين كما يلي:

- 21 مريضة، أي بنسبة 44.7 % من العدد الكلي للمرضى
- 26 مريض، أي بنسبة 55.3 % من العدد الكلي للمرضى.

بأعمار تتراوح من 18 - 69 سنة، تم متابعة حالتهم على مدى ثمانية أيام، ومراقبة متغيرات درجة الحرارة،

النبض، إشباع الدم بالأوكسجين، عدد مرات التنفس، WBC و CRP لهم.

قُبل 41 مريض في قسم الداخلية (بنسبة 87.2 % من عدد المرضى الداخليين في الدراسة) و مريضان في العناية المشددة مباشرة (بنسبة 4.2 %) وتم تحويل 4 مرضى من قسم الداخلية إلى قسم العناية المشددة لعدم التحسن السريري وسوء الحالة العامة (بنسبة 8.6 %)، كما احتاج 3 مرضى للتهوية الآلية (بنسبة 6.4 % من العدد الكلي) تم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات بحسب معايير الاستقرار السريري:

-الاستجابة السريعة: حصل استقرار سريري ومخبري حسب معايير الاستقرار لدى 12 مريض في اليوم الرابع (بنسبة 25.5 %)

-الاستجابة البطيئة: حقق 18 مريض معايير الاستقرار المعتمدة في دراستنا خلال ستة أيام بدون القيام بتغيير التغطية البديئية (بنسبة 38.3 %)

-عدم الاستجابة: تم تغيير الخطة العلاجية (جزئياً أو كلياً) نتيجة لعدم التحسن السريري والمخبري في اليوم السادس لدى 17 مريضاً (بنسبة 36.2 % من العدد الكلي للمرضى)

كما بلغ عدد المرضى ممن لديهم أمراض أخرى مزمنة 15 مريضاً (2 قصور قلب، 7 أمراض رئوية مزمنة، 4 أورام، 2 أخرى ..) (بنسبة 31.9 % من العدد الكلي للمرضى)

ولدى دراسة تغيرات قيم CRP عند كل مجموعة من المرضى على حدى تبين ما يلي:

-مجموعة الاستجابة السريعة:

انخفضت قيمة CRP لديهم في اليوم الرابع بنسبة 48.1% عن قيمته لحظة التشخيص

-مجموعة الاستجابة البطيئة:

انخفضت قيمة CRP في اليوم الرابع بنسبة 14.1% عن قيمته لحظة التشخيص فقط.

ولكنها انخفضت في اليوم السادس بنسبة 35.7% عن قيمته لحظة التشخيص

-مجموعة عدم الاستجابة أو فشل المعالجة:

لم تنخفض قيمة CRP لديهم في اليوم الرابع بل على العكس أصبحت 103% منها عند التشخيص وفي اليوم السادس انخفضت قليلاً بنسبة 5.9% (أي بقيت عالية بشكل مهم وملحوظ) ، وفي اليوم الثامن انخفضت بنسبة 39% (وذلك بعد التعديل الجزئي أو الكامل على خطة العلاج الأولية).

نستنتج مما سبق أن تغيرات CRP كانت موافقة لاستجابة المرضى للمعالجة أو عدمها بشكل جيد إلى حد بعيد وبالتالي يمكن الاعتماد عليه بإجراء مقارنة لقيم CRP كل 48 ساعة – بالتوازي مع المعايير الأخرى – لتحديد نوع الاستجابة وبالتالي اتخاذ قرار تغيير أو المتابعة بالخطة العلاجية.

الدراسات المقارنة:

أولاً- الدراسة البرتغالية – البرازيلية: [7]

في دراسة أجريت على 191 مريض في البرازيل بين عامي 2003 و 2007 ، و في البرتغال بين عامي 2001 و 2002 ، كان الهدف منها تحديد دور البروتين الارتكاسي C في تحديد الاستجابة للعلاج عند مرضى ذات الرئة الشديدة.

تم حساب تركيز CRP في الدم خلال أيام متابعة المرضى في المشفى ومن ثم نسبة هذه التراكيز إلى تركيزه في اليوم الأول للقبول ، وتم تقسيم استجابة المرضى إلى ثلاث مجموعات :

- مجموعة الاستجابة السريعة 66 مريض (35 %) :
 - عندما تكون نسبة تركيز CRP في اليوم الخامس / تركيز CRP في اليوم الأول > 0.4
 - مجموعة الاستجابة البطيئة 81 مريض (42%) :
 - عندما تكون نسبة تركيز CRP في اليوم الخامس / تركيز CRP في اليوم الأول < 0.4
 - عندما تكون نسبة تركيز CRP في اليوم السابع / تركيز CRP في اليوم الأول > 0.8
 - مجموعة عدم الاستجابة 44 مريض (23%) :
 - عندما تكون نسبة تركيز CRP في اليوم السابع / تركيز CRP في اليوم الأول < 0.8
- وبالمقارنة نجد أن النسب متقاربة في بعض الأحيان بين هذه الدراسة وبين دراستنا (كما سنرى في الجدول رقم 9)، ولكن كانت نسبة مرضى عدم الاستجابة في دراستنا أعلى بشكل ملحوظ عنها في الدراسة البرتغالية - البرازيلية كما أن نسبة المرضى ممن حققوا استجابة سريعة كانت أقل في دراستنا بشكل مهم عنها في الدراسة البرتغالية- البرازيلية.

الجدول رقم (9) يظهر مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسة البرتغالية والبرازيلية:

مجموعة الاستجابة السريعة	الدراسة البرتغالية - البرازيلية	دراستنا في مشفى الأسد الجامعي
نسبة المرضى من العدد الكلي	35 %	25.5 %
نسبة قيمة CRP / قيمته عند التشخيص	في اليوم الخامس $> 40\%$	في اليوم الرابع 51.9%

مجموعة عدم الاستجابة	الدراسة البرتغالية - البرازيلية	دراستنا في مشفى الأسد الجامعي
نسبة المرضى من العدد الكلي	23 %	36.2 %
نسبة قيمة CRP / قيمته عند التشخيص	في اليوم السابع $< 80\%$	في اليوم الرابع 103% وفي اليوم السادس 94.1% و في اليوم الثامن 61%

مجموعة الاستجابة البطيئة أو الجزئية	الدراسة البرتغالية - البرازيلية	دراستنا في مشفى الأسد الجامعي
نسبة المرضى من العدد الكلي	42 %	38.3 %
نسبة قيمة CRP / قيمته عند التشخيص	في اليوم الخامس $< 40\%$	في اليوم الرابع 85.9%
نسبة قيمة CRP / قيمته عند التشخيص	في اليوم السابع $> 80\%$	في اليوم السادس 64.3 %

ثانياً: الدراسة الإسبانية: [8]

أجريت بين عامي 2005 - 2006 في إسبانيا على 285 مريض فوق سن 18 سنة بهدف فهم أعمق لتغير مستويات CRP في التمييز بين الاستجابة البطيئة وبين عدم الاستجابة للمعالجة.

تم جمع المعطيات السريرية والشعاعية والمخبرية (ومن ضمنها CRP) في اليوم الأول لقبول المرضى في المشفى، ومن ثم أعيدت معايرة CRP في اليوم الرابع وقُسم المرضى إلى مجموعتين : مجموعة المرضى المستجيبين للعلاج ، مجموعة المرضى غير المستجيبين ، و حُدد عدم الاستجابة إذا وجد ما يلي لدى المرضى :

درجة الحرارة أكثر من 37.2 درجة مئوية ، معدل نبضات القلب أكثر من 100 نبضة / دقيقة ، معدل مرات التنفس أكثر من 24 مرة / دقيقة ، الضغط الانقباضي أقل من 90 ملم ز ، معدل إشباع الدم بالأوكسجين أقل من 90 % ، الضغط الجزئي للأوكسجين في الدم الشرياني أقل من 60 ملم ز .

النتائج:

مجموعة المرضى المستجيبين للعلاج 72.6 %

مجموعة المرضى غير المستجيبين 27.4 %

ثالثاً: الدراسة التايوانية: [9]

أجريت تايوان 2004 - 2005 بهدف تقويم دور البروتين الارتكاسي C في توقع استجابة مرضى ذات الرئة للمعالجة، وشملت 58 مريضاً شُخص لديهم مرض ذات الرئة المكتسبة في المجتمع وعُولجوا وفقاً للمبادئ المقترحة من جمعية أمراض الصدر الأمريكية، واعتبرت عدم الاستجابة وجود واحد مما يلي على الأقل:

حمى مستمرة لأكثر من ثلاثة أيام، وجود حاجة للتهوية الآلية، تغيير المعالجة بالصادات الحيوية.

النتائج:

مجموعة عدم الاستجابة بنسبة 20.7%

مجموعة الاستجابة بنسبة 79.3 %

الجدول رقم (10) مقارنة نسبة المرض المستقرين وغير المستقرين في اليوم الرابع في الدراسة الإسبانية وفي الدراسة التايوانية وفي دراستنا:

نوع الاستجابة	الدراسة الإسبانية	الدراسة التايوانية	دراستنا في مشفى الأسد الجامعي
نسبة المرضى المستقرين في اليوم الرابع	72.6 %	79.3 %	25.5 %
نسبة المرضى غير المستقرين في اليوم الرابع	27.4 %	20.7 %	74.5 %
نسبة قيمة CRP / قيمته عند التشخيص لمجموعة المرضى المستقرين	-	في اليوم الثالث 42%	في اليوم الرابع > 51.9%
نسبة قيمة CRP / قيمته عند التشخيص لمجموعة المرضى غير المستقرين	-	في اليوم الثالث 80%	في اليوم الرابع < 85.8%

نلاحظ من الجدول السابق الفرق الشاسع بين النتائج المسجلة بين الدراستين من جهة والنتائج المسجلة في دراستنا ، وبالتالي يطرح هذا تحدياً ومسؤولية تجاهنا بإجراء مقارنة تشخيصية وعلاجية أدق بالإضافة لضرورة المتابعة الحثيثة والتقويم المستمر للمرضى لتقدير الاستجابة، في حين كانت قيمة ال CRP متقاربة بشكل جيد.

بالمحصلة: إن دراسة ومقارنة تغيرات تراكيز الـ CRP في مرضى العينة المدروسة في مشفى الأسد الجامعي كانت متوافقة إلى حد بعيد مع علامات الاستقرار السريري المسجلة من جهة و مع مثيلاتها في الدراسة البرازيلية- البرتغالية و الإسبانية والتايوانية بمرور الوقت من جهة أخرى، إلا أننا لاحظنا الفرق الكبير بين نسبة المرضى المستجيبين للمعالجة في الدراستين الإسبانية والتايوانية العالية وبين نسبتهم المنخفضة في دراستنا، وربما يعزى ذلك لأسباب عديدة ومهمة (منها ما يتعلق بالمرضى ومنها ما يتعلق بالمجتمع والوعي الطبي الاجتماعي ومنها ما يتعلق بالطبيب والمشفى) نعتقد منها:

تأخر جزء مهم من مرضانا بمراجعة الطبيب المختص أو المشفى عند ظهور الأعراض الأولى (لأسباب تتعلق بالوعي الطبي الاجتماعي للأمراض والوضع المادي ..) وتلقي معالجات غير كاملة وغير ملائمة منذ ظهور الأعراض الأولى وحتى مراجعة المشفى وبالتالي تقليص فرصة الشفاء السريع نتيجة اشتداد المرض و حدوث المقاومة الجرثومية للصادات مع مرور الزمن نتيجة هذه المعالجات الخاطئة، وكذلك حدوث الخطأ الطبي في التشخيص المرضي أو في تقدير مستوى الخطورة المرضية (كما هو مذكور في تصنيف (PSI) وبالتالي تفويت فرصة المعالجة المبكرة أو مستوى ومكان المعالجة الملائمين و حدوث تأخر أو عدم استجابة، بالإضافة إلى حتمية متابعة وإعادة تقويم دورية ومستمرة للمرضى من قبل الطبيب والتي يتساهل في بعض حيثياتها جزء من الكادر الطبي، كما نذكر من الأسباب عدم مطاوعة المريض في البقاء ضمن المشفى للاستشفاء لعدة أيام حتى حدوث الاستجابة الجيدة والتحسن السريري والمخبري، وكذلك من الأسباب المتعلقة - بطبيعة الحال- بمشرفنا (الذي تمت الدراسة ضمنه) مثل الحاجة لوجود العزل الصحي في حالة الأمراض الإنتانية المعدية ومنها ذات الرئة ومحدودية القدرة الاستيعابية وقبول مثل هؤلاء المرضى للمعالجة.

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

- 1 كانت تغيرات CRP موافقة بشكل جيد لاستجابة المرضى للمعالجة أو عدمها بحيث يمكن الاعتماد عليها (ضمن مجموعة المعايير الأخرى وليس بمعزل عنها) في تحديد نوع الاستجابة وبالتالي اتخاذ قرار حول الخطة العلاجية.
- 2 إن مراقبة قيم الـ CRP في الدم بشكل دوري وبفترات قصيرة كانت مفيدة في المتابعة المبكرة لمرضى ذات الرئة بالإضافة إلى أنه يقدم معلومات إضافية عن الحالة السريرية للمرضى.
- 3 قد يتأثر الـ CRP بأمراض مزمنة أخرى ولكن مراقبة تغيراته كل 48 ساعة تربط تغير هذه القيم بالحالة الإنتانية الحادة، وتقلل من تأثير السبب المزمن لارتفاع تركيزه على اتخاذ القرار السريري بشأن ذات الرئة ولكن ربما يكون لتلك الأمراض المرافقة أثر في تأخير الاستجابة أو فشل المعالجة .
- 4 يبقى التقويم السريري والمتابعة الدقيقة واللياقة للمرضى مع عنصر الخبرة الطبية مجتمعين العامل الأساسي في اتخاذ القرار الطبي السليم.

التوصيات:

- 1 على الرغم من أهمية الـ CRP في متابعة مرضى ذات الرئة فلا يجب الركون إليها بمعزل عن المعطيات السريرية والمخبرية الأخرى.

- 2 الاستمرار بتطبيق خطة المعالجة الأولى (التغطية البدئية بالصادات) عند المرضى الذين أظهروا تحسناً في تركيز CRP خلال المعالجة، فالاستجابة والإنذار جيد .
- 3 لا ينبغي تعديل الخطة العلاجية عند المرضى الذين حققوا جزءاً من معايير الاستقرار في اليوم الرابع بل نتابع المراقبة الدقيقة (السريية والمخبرية) ويتم التعديل في فيما بعد في حال عدم حدوث الاستقرار .
- 4 حتمية متابعة وإعادة تقويم المرضى ممن قُبلوا بتشخيص CAP ضمن المشفى بشكل مستمر ودوري وتسجيل علامات الاستقرار ومقارنتها ، كما أن المرضى الذين لم تتحسن قيمة CRP في اليوم السادس من المعالجة يجب أن تُجرى لديهم إعادة تقويم سريري، شعاعي ومخبري، وربما يجب نقلهم إلى مستوى أعلى من حيث الخطورة.
- 5 يبقى الحس السريري والخبرة عاملاً أساسياً وحاسماً في الممارسة الطبية وهو ما يجب التركيز على اكتسابه وتمييزه.
- 6 إجراء دراسات أخرى حول أهمية ال CRP في متابعة الأمراض الإنشائية المتنوعة.
- 7 وأخيراً والأهم- وبناءً على نتائج الدراسات المقارنة التي درسناها والتي تبينت فيها نسبة الاستجابة المنخفضة لعلاج وتبديل ذات الرئة لدينا، نوصي بوضع وإتباع **guidelines** لمرضى ذات الرئة خاصة بمشرفانا أسوأ بباقي المشافي العالمية.

المراجع

- [1] HARRISON'S-Disorders of The Respiratory System, *Pneumonia* 2009,p67-81.
- [2] LUÍS,M.C; JORGE IF,S; MÁRCIO,S; FERNANDO,A; JUAN,C.R; HUGO,C; *Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community - acquired pneumonia: a cohort study ; Coelho et al. Critical Care* 2012, >www. Critical Care.com<
- [3]WEN-CHENG,C; CHIA-HUI, W; MING-CHENG, C. H; KUAN-CHIH, C; *Predictive Value of Serial Measurements of sTREM-1 in the Treatment Response of Patients with Community-acquired Pneumonia.Journal of the Formosan Medical Association.*Volume 106, Issue 3, 2007, Pages 187–195; >www. ScienceDirect.com<
- [4] BARTLETT.G.J; FILE.M.T; THORNER.R.A; *Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization*, 2012 UpToDate , Topic 7027 Version 29.0,Oct 23, 2012.
- [5] BARTLETT.G.J; CALDERWOOD.B.S; THORNER.R.A, *Diagnostic approach to community-acquired, pneumonia in adults.*Oct 9, 2012; >www. UpToDate.com<.
- [6]أمراض الصدر ، دمالك حجازية ، د.فاطمة ياسين قصاب، د.يسر محمد، جامعة تشرين، 2011-2012.
- [7] *Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community - acquired pneumonia: a cohort study ; Coelho et al. Critical Care* 2012, >www. Critical Care.com<
- [8] *C-reactive protein for discriminating treatment failure from slow responding pneumonia ; European Journal of Internal Medicine* 21 (2010) 548–552 ; >www. ScienceDirect.com<
- [9] *Predictive Value of Serial Measurements of sTREM-1 in the Treatment Response of Patients with Community-acquired Pneumonia. Journal of the Formosan Medical Association.*Volume 106, Issue 3, 2007, Pages 187–195; >www. ScienceDirect.com<