

ارتباط میزان پروتئین واکنش سی (CRP) و شاخص توده بدن (BMI) با مدت زمان تهویه مکانیکی در بیماران ترومائی بستری در بخش مراقبت های ویژه

عظیم هنرمند (M.D.) *

محمدرضا صفوی (M.D.) *

چکیده

سابقه و هدف: این مطالعه جهت بررسی ارتباط بین اندکس توده بدن (BMI) و پروتئین واکنش سی (CRP) با مدت زمان تهویه مکانیکی در بیماران ترومائی حین پذیرش به واحد مراقبت های ویژه طراحی گردید. با توجه به ارتباط نارسائی تنفسی با ضریب بررسی نارسائی متوالی ارگان ها (SOFA)، قدرت پیش بینی کنندگی آنها نیز با هم مقایسه شد.

مواد و روش ها: مطالعه از نوع مشاهده ای- آینده نگر می باشد. که در واحد مراقبت های ویژه مرکز پزشکی الزهرا دانشگاه اصفهان انجام شد. بیماران در زمان پذیرش به واحد مراقبت های ویژه تروما براساس مدت زمان تهویه مکانیکی به دو گروه الف (کمتر یا مساوی ۷ روز) و ب (بیشتر از ۷ روز) تقسیم شدند. شدت ناخوشی بیماران از طریق محاسبه ضریب اصلاح شده تروما (RTS) در اولین روز بستری در واحد مراقبت های ویژه تعیین گردید. وضعیت بیولوژیکی بیماران با تعیین متوالی سطح سرمی پروتئین واکنش سی در زمان پذیرش، ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد، در زمان شروع و جداسازی از تنفس مکانیکی پیگیری شد. در زمان شروع و قطع تهویه مکانیکی نیز شاخص توده بدن، آلبومین سرمی و ضریب بررسی نارسائی متوالی ارگان ها ثبت گردید.

یافته ها: تفاوت معنی داری در داده های دموگرافیکی یا ضریب اصلاح شده تروما بین دو گروه وجود نداشت ($P > 0.05$). حین قطع تهویه مکانیکی ضریب بررسی نارسائی متوالی ارگان ها، شاخص توده بدن، آلبومین سرمی، پروتئین واکنش سی سرمی به طور معنی دار در گروه ب در مقایسه با گروه الف بالاتر بود ($P < 0.01$). فراوانی بروز شاخص توده بدن پائین (کمتر و مساوی ۲۰ کیلوگرم/مترمربع) یا پروتئین واکنشی سی سرمی بالا (بیش از ۱۰ میلی گرم/لیتر) حین شروع تهویه مکانیکی به ترتیب ۷۲/۲ درصد (۵۲/۷۲) و ۸۱/۹ درصد (۵۹/۷۲) بود. فراوانی بروز شاخص توده بدنی پائین یا پروتئین واکنش سی سرمی بالا در گروه ب به طور معنی داری حین شروع و قطع تهویه مکانیکی بالاتر از گروه الف بود ($P < 0.05$). پروتئین واکنش سی سرمی یا شاخص توده بدنی حین قطع تهویه مکانیکی ویژگی بالاتری برای پیش بینی تهویه مکانیکی به مدت بیش از ۷ روز داشت. در زمان قطع تهویه مکانیکی ضریب بررسی نارسائی متوالی ارگان ها، آلبومین سرمی، پروتئین واکنش سی سرمی و شاخص توده بدنی به طور معنی داری تمایز خوبی (سطح زیر منحنی بیش از ۰/۵) داشت. میانگین سطح پروتئین واکنش سی در ۷۲ ساعت پس از پذیرش به واحد مراقبت های ویژه یا حین قطع تهویه مکانیکی در گروه ب به طور معنی دار بالاتر از گروه الف بود ($P < 0.01$). قوی ترین شاخص در پیش بینی تهویه مکانیکی بمدت بیش از ۷ روز پروتئین واکنش سی سرمی و حین قطع تهویه مکانیکی اندکس توده بدنی بود.

استنتاج: در مقایسه با ضریب بررسی نارسائی متوالی ارگان ها، جهت محاسبه خطر تهویه مکانیکی طولانی مدت هر دو شاخص توده بدن و پروتئین واکنش سی سرمی را می توان بکار برد. حفظ سطح شاخص توده بدنی یا پروتئین واکنش سی سرمی در حد نرمال می تواند طول مدت تهویه مکانیکی را کوتاه کند.

واژه های کلیدی: توده عضلانی بدن، پروتئین واکنش سی، واحد مراقبت های ویژه، تهویه مکانیکی، ضریب بررسی نارسائی متوالی ارگان ها

* مؤلف مسئول: اصفهان - خیابان صفه، مرکز پزشکی الزهرا اصفهان
Email: safavi@med.mui.ac.ir

* متخصص بیهوشی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

تاریخ تصویب: ۸۶/۵/۱۰

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۶/۱/۱۲

تاریخ دریافت: ۸۵/۱۱/۱۸

مقدمه

بیماری‌های مزمن انسدادی ریه اند و در محل زندگی خود با استفاده از ونتیلاتور خانگی کمک تنفسی می‌شوند نیز در چند مطالعه مشخص شده است (۱۱ تا ۹). مطالعات اخیر نشان داده است که ارتباط قوی بین افزایش در سطح سرمی پروتئین واکنش سی با بروز نارسائی تنفسی وجود دارد (۱۲). در یک مطالعه، افزایش غلظت سرمی پروتئین واکنش سی با بروز نارسائی تنفسی و نهایتاً لوله گذاری داخل تراشه در بیماران دچار سندرم حاد شدید تنفسی^۵ همراه بوده است (۱۳). در مطالعه دیگری، میزان بستری شدن بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریوی در بیمارستان مستقلاً با افزایش سطح سرمی پروتئین واکنش سی ارتباط داشته است (۱۴). این مطالعات نشان می‌دهد بیماران دچار نارسائی حاد یا مزمن تنفسی از یک التهاب سیستمیک رنج می‌برند که می‌تواند توجیهی برای افزایش میزان مرگ و میر و عوارض این بیماران مثل نیاز به تنفس مکانیکی و مدت آن باشد. علت اولیه نیاز به تهویه مکانیکی، نارسائی تنفسی است. با توجه به این که سطح سرمی پروتئین واکنش سی در بیماران با نارسائی تنفسی بالاست، می‌توان چنین استنباط کرد، هر پارامتری که در ارتباط با بروز نارسائی ارگان‌های بدن باشد، شاید بتواند نیاز به تهویه مکانیکی و مدت زمان آن را پیش بینی کند. از طرف دیگر طبق مطالعات گذشته، هرچه اندکس توده بدن کم‌تر باشد بهبود نارسائی تنفسی با تاخیر همراه می‌گردد. لذا چنین به نظر می‌رسد افزایش میزان پروتئین واکنش سی یا کاهش اندکس توده بدن در روزهای اولیه بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بتواند نیاز به تنفس مکانیکی و مدت آن را پیش‌بینی کند.

درمان استاندارد در نارسائی حاد تنفسی لوله گذاری داخل تراشه و تهویه مکانیکی است (۲، ۱). در بیمارانی که از نارسائی حاد تنفسی در واحد مراقبت‌های ویژه رنج می‌برند، جداسازی از تهویه مکانیکی کلید اصلی در بقاء^۱ این بیماران محسوب می‌شود (۳). علی‌رغم موثر بودن تهویه مکانیکی، هنوز بیمارانی هستند که در آنها تهویه مکانیکی با فشار مثبت قادر به پیشگیری از پیشرفت بیماری تنفسی شان نمی‌باشد. علت این مسئله ناشی از محدودیت وسایل و امکانات، نحوه کاربرد وسایل، قضاوت پزشک، و مهم‌تر از همه خصوصیات شخصی و فیزیولوژیک بیماران است (۴). اگرچه آن دسته از بیماران که از تهویه مکانیکی با فشار مثبت^۲ سود می‌برند، مشخص شده‌اند (۵، ۶) ولی فاکتورهای فیزیولوژیک مرتبط با بیمار که منجر به موفقیت یا شکست در روند فوق می‌شوند کاملاً مشخص نیست. علاوه بر فاکتورهای مطالعه شده در این زمینه، سوء تغذیه و التهاب سیستمیک که بترتیب از راه اندازه‌گیری اندکس توده بدن و اندازه‌گیری پروتئین واکنش سی برآورد می‌شود، از عوامل اصلی در بستری شدن بیماران در بیمارستان و یا مرگ و میر ناشی از نارسائی پیش رونده تنفسی به شمار می‌آیند (۷). در مطالعه دبور^۳ و همکارانش (۸) مشخص شد، متغیری که قوی ترین ارتباط را با شکست در به کارگیری ونتیلاسیون غیر تهاجمی^۴ با فشار مثبت و نیاز به لوله گذاری داخل تراشه دارد، اندکس توده بدن است به طوری که هر یک درجه افزایش در اندکس توده بدن با ۲۹ درصد کاهش در نیاز به لوله گذاری داخل تراشه و تنفس مکانیکی همراه می‌شود (۸). همچنین اثرات کاهش اندکس توده بدن در پیش آگهی بیمارانی که دچار

5. Severe acute respiratory distress syndrome (SARDS)

1. Survival

2. Positive pressure ventilation (PPV)

3. Deborah

4. Noninvasive positive-pressure ventilation (NPPV)

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع کار آزمائی بالینی است که طی یک سال بر روی ۷۲ بیمار ترومائی با سن بالای ۱۶ سال بستری شده در واحد مراقبت های ویژه بیمارستان الزهرا اصفهان انجام شد. بیماران ترومائی شامل بیماران با ضربه به سر با یا بدون تروما به اندام بود، درحالی که آسیبی در ناحیه قفسه صدری یا شکم وجود نداشت. جهت کسب رضایت، در صورت همکاری بیمار از خود وی و در صورت عدم هوشیاری از همراهان وی به صورت کتبی رضایت نامه اخذ شد. بیماران دچار بیماری های عضلانی - عصبی، دیس فونکسیون بطن چپ، سوختگی، مرگ و میر در بدو پذیرش، و نارسائی تنفسی در ۳ ماهه اخیر از مطالعه خارج شدند. شدت ناخوشی بیماران با استفاده از ضریب اصلاح شده تروما در روز اول بستری در واحد مراقبت های ویژه ارزیابی شد. با استفاده از پرسشنامه اطلاعات اخذ شده از بیماران جمع آوری گردید. این اطلاعات عبارت بودند از: سن، جنس،

یکی از مقبول ترین سیستم های ارزیابی شدت اختلال در فونکسیون ارگان ها ضریب بررسی نارسائی متوالی ارگان ها است (۱۶، ۱۵). این ضریب از ۶ ارگان تنفس، قلب و عروق، کبد، انعقادی، کلیه، مغز و اعصاب تشکیل شده و گریدی از صفر تا چهار بر اساس میزان دیس فونکسیون یا نارسایی ارگان ها دارد (جدول شماره ۱). با توجه به ارتباط نارسائی تنفسی با اندکس توده بدن، پروتئین واکنش سی، و ضریب بررسی نارسائی متوالی ارگان ها و ارتباط نارسائی تنفسی با مدت زمان تنفس مکانیکی و توجه به این نکته که تاکنون مطالعه ای مبنی بر مقایسه این سه اندکس در ارتباط با مدت زمان تهویه مکانیکی انجام نگرفته است لذا مطالعه حاضر جهت بررسی ارتباط بین اندکس توده بدن یا پروتئین واکنش سی با طول مدت تهویه مکانیکی و مقایسه آن با ضریب بررسی نارسائی متوالی ارگان ها (۱۵) در بیماران ترومائی بستری در واحد مراقبت های طراحی شده است.

جدول شماره ۱: داده های دموگرافیکی و آزمایشگاهی در جمعیت مورد مطالعه

P.value	گروه ب	گروه الف	تمام بیماران	جنس
۱/۰۰۰	۳۲ (۶۶/۷)	۱۶ (۶۶/۷)	۴۸ (۶۶/۷)	مرد (تعداد به درصد)
	۱۶ (۳۳/۳)	۸ (۳۳/۳)	۲۴ (۳۳/۳)	زن (تعداد به درصد)
۰/۸۷۴	۳۹/۷ ± ۱۱/۸	۴۰/۴ ± ۲۱/۱	۳۹/۹ ± ۱۴/۴	سن به سال
۰/۸۷۲	۷۲/۲ ± ۱۰/۳	۷۱/۸ ± ۱۰/۵	۷۲/۱ ± ۱۰/۳	وزن به کیلوگرم
۰/۷۷۰	۱۷۰/۳ ± ۱۰/۸	۱۷۱/۹ ± ۱۰/۵	۱۷۰/۶ ± ۱۰/۶	قد به سانتی متر
۰/۸۱۷	۶/۳۵ ± ۰/۸	۶/۴ ± ۰/۷۰	۶/۴ ± ۰/۸	ضریب اصلاح شده تروما
۰/۰۰۱	۱۱/۶ ± ۳/۴	۶/۰ ± ۰/۸۳	۹/۷ ± ۳/۹	در طول تهویه مکانیکی به روز
				در شروع تهویه مکانیکی:
۰/۷۱۰	۱۶/۷ ± ۴/۴	۱۶/۲ ± ۵/۷	۱۸/۷ ± ۳/۷ *	الف- ضریب بررسی نارسائی متوالی اورگان ها
۰/۳۲۴	۲۴/۷ ± ۲/۲	۲۵/۳ ± ۲/۲	۲۲/۴ ± ۴/۰ *	ب- اندکس توده بدن کیلوگرم / متر مربع
۰/۴۰۰	۷۱۲ ± ۶/۷	۱۱/۵ ± ۵/۵	۱۵/۵ ± ۶/۶ *	ج- پروتئین واکنش سی سرمی میلی گرم / لیتر
۰/۷۰۰	۳/۴ ± ۰/۶	۳۴/۴ ± ۰/۷۳	۳۳ ± ۶/۰ *	د- آلبومین سرمی گرم / لیتر
				حین تهویه مکانیکی:
۰/۰۰۱	۱۹/۷ ± ۲/۷	۱۴/۱ ± ۲/۳	۱۶/۱ ± ۲/۳	الف- ضریب بررسی نارسائی متوالی اورگان ها
۰/۰۰۱	۲۱/۱ ± ۳/۴	۲۶/۴ ± ۳/۲	۲۶/۱ ± ۳/۶	ب- اندکس توده بدن کیلوگرم / متر مربع
۰/۰۰۳	۱۶/۸ ± ۶/۵	۱۲/۷ ± ۵/۳	۱۳/۰ ± ۵/۶	ج- پروتئین واکنش سی سرمی میلی گرم / لیتر
۰/۰۰۱	۳۳/۶ ± ۰/۳	۳۸/۳ ± ۰/۴	۳۶ ± ۰/۴	د- آلبومین سرمی گرم / لیتر

* ۰/۰۱ < p در مقایسه با زمان جداسازی از تهویه مکانیکی

شاخص توده بدن (کیلوگرم/مترمربع)، ضریب اصلاح شده تروما (جدول شماره ۲)، ضریب بررسی نارسائی متوالی ارگان‌ها، بیماری زمینه‌ای، آلبومین سرمی، سطح پروتئین واکنش سی سرمی، و نیاز به تهویه مکانیکی و مدت زمان آن. سطح سرمی پروتئین واکنش سی با استفاده از روش آگلوتیناسیون اندازه‌گیری شد. این تست بر اساس واکنش ایمونولوژیکی بین آنتی بادی بر ضد پروتئین واکنش سی و ذرات لاتکس، سطح سرمی این پروتئین را اندازه‌گیری می‌کند. شاخص توده بدن از راه اندازه‌گیری وزن (در واحد کیلوگرم) و قد (در واحد متر) بیماران و تقسیم وزن به قد به توان دو محاسبه شد. وزن بیماران به طور اتوماتیک درحالی‌که بیمار بر روی تخت بستری شده بود از طریق سیستم دیجیتال اندازه‌گیری وزن که در تخت‌های بخش مراقبت‌های ویژه تعبیه می‌شود محاسبه شد. وضعیت بیولوژیکی بیمار از طریق اندازه‌گیری متوالی شاخص التهابی (پروتئین واکنش سی) حین پذیرش، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از آن، و در زمان شروع یا جدا شدن از تهویه مکانیکی ارزیابی گردید. علاوه بر این اندکس توده بدن، ضریب بررسی نارسائی متوالی ارگان‌ها و آلبومین سرمی در زمان اتصال و جدا شدن از ونتیلاتور نیز اندازه‌گیری شد. مدت زمان تهویه مکانیکی به صورت روز محاسبه گردید. زمان جداسازی از دستگاه تهویه مکانیکی بر اساس بهبود وضعیت

کلینیکی بیمار و اصلاح بیماری زمینه‌ای تنفسی تعیین شد. شروع جداسازی از دستگاه بر اساس موارد زیر انجام گردید: تعداد تنفس خودبخودی کمتر از ۳۵ عدد در دقیقه، حجم دمی خودبخودی بیش از ۵ سی سی/کیلوگرم، حداکثر فشار دمی بیش از ۲۵ سانتی‌متر آب، ضربان قلب کمتر از ۱۴۰ عدد در دقیقه، دمای بدن کمتر از ۳۸/۵ درجه سانتیگراد، هموگلوبین بیش از ۱۰ گرم در دسی لیتر، فشار اکسیژن شریانی بیش از ۶۰ میلی‌متر جیوه، نیاز به اکسیژن دمی با درصد کمتر از ۴۰ درصد توام با میزان فشار مثبت پایان دمی کمتر از ۵ سانتی‌متر آب، عدم نیاز به داروهای اینوتروپ، نسبت فشار اکسیژن شریانی به درصد اکسیژن‌دمی بیش از ۲۰۰ و نسبت تعداد تنفس خودبخودی بیمار به حجم دمی کمتر از ۱۰۰. پروسه جداسازی از ونتیلاتور با تحمل ۵ دقیقه‌ای تنفس خودبخودی از طریق لوله تی‌پیس^۱ شروع شد. در صورت وجود شرایط زیر طی ۲ ساعت تنفس با تی‌پیس، لوله تراشه خارج می‌شد: تعداد تنفس خودبخودی کمتر از ۳۵ عدد در دقیقه، اشباع اکسیژن شریانی بیش از ۹۰ درصد، درصد اکسیژن مصرفی کمتر از ۴۰ درصد، ضربان قلب کمتر از ۱۴۰ عدد در دقیقه یا ۲۰ درصد تغییر از حد پایه، فشارخون سیستمی کمتر از ۲۰۰ یا بیش‌تر از ۸۰ میلی‌متر جیوه، فشار اکسیژن دمی بیش از ۶۰ میلی‌متر جیوه، PH خون شریانی بیش از

جدول شماره ۲: بروز شاخص توده بدن کمتر و مساوی با ۲۰ کیلوگرم / مترمربع در جمعیت مورد مطالعه

متغیر	تمام بیماران		گروه الف (به درصد)		گروه ب (به درصد)		محاسبه خطر با فاصله اطمینان ۹۵٪	P value
	شاخص توده بدن ≥ 20 کیلوگرم/مترمربع	شاخص توده بدن < 20	شاخص توده بدن ≥ 20 کیلوگرم/مترمربع	شاخص توده بدن < 20	شاخص توده بدن ≥ 20 کیلوگرم/مترمربع	شاخص توده بدن < 20		
شاخص توده بدن در شروع تهویه مکانیکی	۵۲ (۲۷/۲)	۲۰ (۲۷/۸)	۱۳ (۵۴/۲)	۱۱ (۴۵/۸)	۳۹ (۸۱/۳)	۹ (۱۸/۸)	۰/۳۳ (۰/۰۹-۰/۸۰)	۰/۰۲۵
شاخص توده بدن در زمان قطع تهویه مکانیکی	۱۹ (۲۶/۴)	۳۵ (۷۳/۶)	۲ (۸/۳)	۲۲ (۹۱/۷)	۱۷ (۳۵/۴)	۳۱ (۶۴/۶)	۰/۱۷ (۰/۰۳-۰/۸۰)	۰/۰۲۲

1. T-tube circuit

۷/۳۰، و وضعیت پایدار کلینیکی. در صورتی جدا سازی از ونتیلاتور موفقیت آمیز بود که بیمار ۴۸ ساعت اکستوباسیون را تحمل کند و نیازی به لوله گذاری مجدد نداشته باشد. در صورتی که طی ۲ ساعت از پروسه فوق بیمار قادر به تحمل جداسازی نباشد مجدداً به ونتیلاتور با مد قبلی وصل می شود. در این بیماران مجدداً پروسه جداسازی ۲۴ ساعت بعد با بهبود وضعیت کلینیکی شروع می شود.

آنالیز آماری:

بیماران بر اساس مدت تهویه مکانیکی به دو گروه الف (مساوی یا کمتر از ۷ روز) یا گروه ب (بیش از ۷ روز) تقسیم شدند. تفاوت در مدت تهویه مکانیکی، شاخص توده بدنی، آلبومین و پروتئین واکنش سی سرمی، ضریب بررسی نارسائی متوالی ارگان‌ها بین دو گروه بر اساس تست‌های من-ویتنی^۱ و ویلکاکسون^۲ تحلیل شد. فراوانی بروز شاخص توده بدن کمتر از ۲۰ کیلوگرم/متر مربع و سطح پروتئین واکنش سی سرمی بیش از ۱۰ میلی گرم/لیتر برای تمام بیماران در هر دو گروه محاسبه گردید. تست دقیق فیشر^۳ با فاصله اطمینان^۴ ۹۵ درصد محاسبه شد. خطر محاسبه شده به صورت ارتباط بین شاخص توده بدن یا سطح پروتئین واکنش سی با مدت تهویه مکانیکی بیان گردید. این ارتباط با ضریب اسپیرمن^۵ بیان شد. حساسیت^۶، ویژگی، ارزش اخباری مثبت^۷ و منفی^۸، نسبت در شتمایی مثبت یا منفی^۹ برای شاخص توده بدن، سطح سرمی آلبومین، پروتئین واکنش سی و ضریب بررسی نارسائی متوالی ارگان‌ها

در پیش بینی مدت زمان تهویه مکانیکی بیش از ۷ روز نیز محاسبه شد. با استفاده از منحنی راک^{۱۰} ارتباط بین سطح زیر منحنی با متغیر پیش‌بینی کننده بیان گردید. سطح زیر منحنی راک معادل یک در نظر گرفته شد. قطر مربع در این منحنی، سطح به دست آمده را به دو قسمت مساوی معادل ۰/۵ تقسیم می نماید. هر چه سطح زیر منحنی به دست آمده از عدد ۰/۵ بیشتر باشد قدرت پیش‌بینی کنندگی متغیر بیشتر است. سطح زیر منحنی کمتر از ۰/۵ ارزش پیش‌بینی کنندگی ندارد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار مدکال^{۱۱} شماره ۹/۰/۱/۱ انجام شد. با استفاده از تحلیل رگرسیونی لجستیکی^{۱۲} ارتباط بین متغیرهای مستقل بالا با مدت تهویه مکانیکی بیش از ۷ روز بررسی شد. بهترین نقطه قطع^{۱۳} براساس منحنی راک در نقطه‌ای که بیشترین حساسیت و ویژگی را داراست تعیین گردید. $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

از ۸۴ بیمار ترومائی پذیرش شده به واحد مراقبتهای ویژه ۱۲ بیمار (۵ بیمار بدلیل سوختگی و ۷ بیمار به دلیل فوت در زمان پذیرش) از مطالعه خارج شدند، به طوری که فقط ۷۲ بیمار وارد مطالعه شدند. تفاوت معنی داری در داده های دموگرافیکی، آزمایشگاهی، و ضریب اصلاح شده تروما در بین دو گروه وجود نداشت (جدول شماره ۱). در زمان جداسازی از تهویه مکانیکی، ضریب بررسی نارسائی متوالی اورگان‌ها و سطح سرمی پروتئین واکنش سی سرمی کاهش معنی داری در مقایسه با زمان شروع تنفس مکانیکی در کل جمعیت مورد مطالعه را نشان داد ($P < 0.05$). این در حالی است که اندکس توده بدن و غلظت آلبومین سرمی در مقایسه با

1. Mann-Whitney nonparametric test
2. Wilcoxon signed rank test
3. Confidence intervals (CIs)
4. Fisher's exact test.
5. Spearman ranked sign
6. Sensitivity
7. Positive predictive value (PPV)
8. Negative predictive value (NPV)
9. Positive or negative likelihood ratios ($\pm$ LR)

10. Receiver operator characteristic (ROC) curves
11. MedCalc 9.0.1.1 software
12. Stepwise logistic regression analysis
13. Best cutoff point

زمان وصل به ونتیلاتور افزایش معنی‌داری نشان داد ($P < 0/05$). در زمان جدا شدن از ونتیلاتور تفاوت معنی‌داری بین گروه الف و ب در متغیرهای بالا حین قطع از تهویه مکانیکی وجود داشت ($P < 0/01$). در مقایسه با گروه الف مدت تهویه مکانیکی افزایش معنی‌داری در گروه ب نشان داد ($P = 0/001$). فراوانی بروز شاخص توده بدنی کمتر از ۲۰ کیلوگرم/مترمربع یا سطح پروتئین واکنش سی سرمی بالای ۱۰ میلی‌گرم/لیتر در شروع تهویه مکانیکی به ترتیب (۵۲/۷۲) و (۷۲/۲ درصد و (۵۹/۷۲) و (۸۱/۹ درصد بود (جدول شماره ۳ و ۲). در شروع تهویه مکانیکی بروز شاخص توده بدن پایین و سطح سرمی پروتئین واکنش سی بالا در گروه ب بطور معنی‌دار نسبت به گروه الف بالاتر بود ($P < 0/05$) (جدول شماره ۱). در زمان جداسازی از تهویه مکانیکی فراوانی بروز شاخص توده بدنی بیش از ۲۰ کیلوگرم/مترمربع یا پروتئین واکنش سی کمتر از ۱۰ میلی‌گرم/لیتر در گروه الف به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه ب بود ($P < 0/05$) (جدول شماره ۲ و ۳). در زمان جداسازی از دستگاه تهویه مکانیکی تمام بیماران با تهویه مکانیکی بیش از ۷ روز ارتباط معنی‌داری با ضریب بررسی نارسائی متوالی اورگان‌ها، شاخص توده بدنی، پروتئین واکنش سی و آلبومین سرمی داشتند ($P < 0/05$) (جدول شماره ۴). بیشترین ارتباط با ضریب بررسی نارسائی متوالی اورگان‌ها بود (ضریب اسپیرمن مساوی ۰/۷۳). این ارتباط با شاخص توده بدنی و آلبومین سرمی معکوس بود. در روز جداسازی بیماران از دستگاه تهویه مکانیکی ارتباط معنی‌داری بین اندکس توده بدن با آلبومین سرمی (ضریب اسپیرمن ۰/۵۶ و $P = 0/001$)، ضریب بررسی نارسائی متوالی ارگان‌ها با پروتئین واکنش سرمی (ضریب اسپیرمن ۰/۴۶۷ و $P = 0/001$) یا شاخص توده بدن (ضریب اسپیرمن ۰/۳۷۱ - و $P = 0/001$) وجود داشت. این ارتباط نشان داد، در زمان جداسازی بیمار از

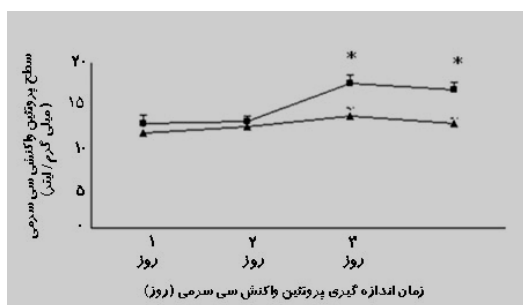
تهویه مکانیکی، افزایش ضریب بررسی نارسائی متوالی اورگان‌ها توأم با افزایش پروتئین واکنش سی و کاهش اندکس توده بدن یا آلبومین سرمی بود. در جدول شماره ۵، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی، نسبت درشتنمایی مثبت یا منفی و سطح زیر منحنی راک در بهترین نقطه قطع^{۲۷} در طی تهویه مکانیکی بیش از ۷ روز مشخص شده است. در زمان جداسازی از تهویه مکانیکی سطح سرمی پروتئین واکنش سی یا شاخص توده بدن ارزش اخباری مثبت و ویژگی بالاتری داشت. ضریب بررسی نارسائی متوالی اورگان‌ها، حساسیت و ارزش اخباری منفی ۱۰۰ درصد داشت. حین جداسازی بیماران از تهویه مکانیکی اندازه‌گیری ضریب بررسی نارسائی متوالی ارگان‌ها، آلبومین، پروتئین واکنش سی سرمی، و شاخص توده بدن قدرت تمایز معنی‌داری را جهت پیش‌بینی مدت تهویه مکانیکی بیش از ۷ روز نشان دادند (سطح زیر منحنی بیش از ۰/۵). حین جداسازی بیماران از تهویه مکانیکی اندکس توده بدن کمتر از ۲۳/۳ کیلوگرم/مترمربع یا سطح سرمی پروتئین واکنش سی بیش از ۱۰ میلی‌گرم/لیتر به ترتیب باعث افزایش خطر تهویه مکانیکی به مدت بیش از ۷ روز به میزان ۳/۵ و ۸ برابر شد. تغییرات سطح سرمی پروتئین واکنش سی طی بستری در واحد مراقبت‌های ویژه در نمودار شماره یک توضیح داده شده است. میانگین سطح سرمی پروتئین واکنش سی در ۷۲ ساعت پس از بستری در واحد مراقبت‌های ویژه یا زمان جداسازی از تهویه مکانیکی در گروه ب نسبت به گروه الف افزایش معنی‌داری نشان داد ($P < 0/01$). با استفاده از تحلیل رگرسیون لجستیکی دوگانه قوی‌ترین پیش‌بینی‌کننده مدت زمان تهویه مکانیکی بیش از ۷ روز در درجه اول سطح سرمی پروتئین واکنش سی و در درجه دوم شاخص توده بدن بود. حین جداسازی از تهویه مکانیکی افزایش یک واحدی در سطح سرمی پروتئین

(فاصله اطمینان ۹۵ درصد، $1/798 - 1/001$ ، $P=0/017$)
همراه بود. در صورت ترکیب دو فاکتور مذکور، این
ضریب به $1/75$ افزایش می‌یافت ($1/20 \times 1/45$).

واکنش سی یا شاخص توده بدن با احتمال افزایش مدت
تهویه مکانیکی بیش از ۷ روز با فاکتور $1/45$ (فاصله
اطمینان ۹۵ درصد $2/52 - 1/112$ و $P=1/100$ و $1/20$)

جدول شماره ۳: بروز پروتئین واکنش سی بیش از ۱۰ میلی گرم / لیتر در جمعیت مورد مطالعه

متغیر	تمام بیماران	گروه الف به درصد		گروه ب به درصد		محاسبه خطر	P value
		پروتئین واکنش سی ≥ 10 میلی گرم / لیتر	پروتئین واکنش سی < 10 میلی گرم / لیتر	پروتئین واکنش سی ≥ 10 میلی گرم / لیتر	پروتئین واکنش سی < 10 میلی گرم / لیتر		
شاخص توده بدن در شروع تهویه مکانیکی	۱۳۸(۱)	۵۹(۸۱/۹)	۸۳(۳۲/۳)	۱۶(۶۶/۷)	۵(۱۰/۴)	۴۳(۸۹/۶)	۴/۳(۱/۲-۱۵/۱)
شاخص توده بدن در زمان قطع تهویه مکانیکی	۲۱(۲۹/۲)	۵۱(۷۰/۸)	۱۱(۴۵/۸)	۱۳(۵۴/۲)	۱۰(۲۰/۸)	۳۸(۷۹/۲)	۳/۲۱(۱/۱۱-۹/۳۰)



نمودار شماره ۱: تغییرات سطح سرمی پروتئین واکنشی سی در روز اول، دوم و سوم پس از پذیرش در واحد مراقبت‌های ویژه و روز قطع تهویه مکانیکی در بیمارانی که بیشتر یا کمتر از ۷ روز تحت تهویه مکانیکی بودند. داده‌ها بر اساس میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان شد.

■ = بیشتر از ۷ روز تحت تهویه مکانیکی
▲ = کمتر از ۷ روز تحت تهویه مکانیکی
* $P < 0.01$

جدول شماره ۴: ارتباط بین ضریب بررسی نارسائی متوالی اورگان‌ها، شاخص توده بدن، سطح سرمی آلبومین و پروتئین واکنش سی بامدت تهویه مکانیک بیش از ۷ روز (ضریب اسپیرمن)

متغیر	در شروع تهویه مکانیکی	در زمان قطع تهویه مکانیکی
ضریب بررسی نارسائی متوالی اورگان‌ها	$RS=+2/02$ و $P=0/83$	$RS=+0/73$ و $P=0/000$
شاخص توده بدن	$RS=-0/12$ و $P=0/22$	$RS=-0/41$ و $P=0/000$
پروتئین واکنش سی سرمی	$RS=+0/08$ و $P=0/50$	$RS=+0/23$ و $P=0/030$
آلبومین سرمی	$RS=-0/10$ و $P=0/51$	$RS=-0/50$ و $P=0/000$

جدول شماره ۵: پیش بینی شاخص توده بدن، آلبومین سرمی، ضریب بررسی نارسائی متوالی اورگان‌ها در بیماران با تهویه مکانیکی بیش از ۷ روز

متغیر	بهترین نقطه قطع	حساسیت	ویژگی	ارزش اخباری مثبت	ارزش اخباری منفی	نسبت زیر منحنی راک	نسبت احتمالی خطر مثبت	نسبت احتمالی خطر منفی	P value
اندکس توده بدن حین اتصال به تهویه مکانیکی	۲۷/۲	۸۹/۶	۳۳/۳	۷۲/۹	۶۱/۵	۰/۵۸۸	۱/۳۴	۰/۳۱	۰/۲۲۵۴
اندکس توده بدن حین جداسازی از تهویه مکانیکی	۲۳/۳	۲۹/۲	۹۱/۷	۷۸/۵	۳۹/۳	۶/۶۱۰ *	۳/۵۰	۰/۷۷	۰/۰۴۰۲
پروتئین واکنش سی حین اتصال به تهویه مکانیکی	۱۲/۰	۲۰/۸	۸۷/۵	۷۶/۹	۳۵/۶	۰/۵۴۶	۶۷/۱	۰/۹۰	۰/۵۲۰۳
پروتئین واکنش سی حین جداسازی از تهویه مکانیکی	۱۲/۰	۳۳/۳	۹۵/۸	۹۴/۱	۴۱/۸	۰/۶۳۳	۸/۰۰	۰/۷۰	۰/۰۴۴۰
آلبومین سرمی حین اتصال به تهویه مکانیکی	۰/۳۱	۴۵/۸	۷۰/۸	۷۵/۹	۳۹/۵	۰/۵۴۷	۱/۵۷	۰/۷۶	۰/۵۱۷۰
آلبومین سرمی حین جداسازی از تهویه مکانیکی	۰/۳۶	۸۵/۴	۷۵/۰	۸۷/۲	۷۲/۰	۰/۸۴۱	۳/۴۲	۰/۱۹	۰/۰۰۰۱
ضریب بررسی نارسائی اورگان‌ها حین اتصال به تهویه مکانیکی	۱۲/۰	۷۲/۹	۳۳/۳	۶۸/۶	۳۸/۱	۰/۵۱۴	۱/۰۹	۰/۸۱	۰/۸۴۳۲
ضریب بررسی نارسائی اورگان‌ها حین جداسازی از تهویه مکانیکی	۱۶/۰	۱۰۰	۸۳/۳	۸۱/۴	۱۰۰	۰/۹۴۱ **	۶/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰۰۱

* $P < 0/001$ در مقایسه با آلبومین سرمی حین جداسازی از تهویه مکانیکی و ضریب بررسی نارسائی اورگان‌ها حین جداسازی از دستگاه تهویه مکانیکی

** $P < 0/001$ در مقایسه با سطح سرمی پروتئین واکنش سی حین جداسازی از تهویه مکانیکی

بحث

این مطالعه نشان داد، در زمان شروع تهویه مکانیکی ۷۲/۲ درصد بیماران بستری در واحد مراقبت‌های ویژه اندکس توده بدن مساوی یا کمتر از ۲۰ کیلوگرم/متر مربع و ۸۱/۹ درصد آنها سطح پروتئین واکنش سی سرمی بیش از ۱۰ میلی گرم در لیتر داشتند. در تمام بیماران پذیرش شده در واحد مراقبت‌های ویژه ضریب بررسی نارسائی متوالی اورگان‌ها و پروتئین واکنش سی در زمان قطع تهویه مکانیکی به طور معنی‌داری نسبت به زمان شروع تهویه مکانیکی کمتر بود. در حالی که در این افراد طی این مدت اندکس توده بدن و سطح آلبومین سرمی به طور قابل توجهی بالاتر بود. در مطالعه کانو و همکارانش، دو عامل اصلی در تعیین پیامد نهائی بیماران با نارسائی تنفسی، شاخص توده بدن (به عنوان شاخص تعیین وضعیت تغذیه‌ای) و سطح سرمی پروتئین واکنش سی (به عنوان اندکس تعیین وضعیت التهابی سیستمیک بدن) بود (۷). هاتر و همکارانش (۸) نشان دادند، بیمارانی که قادر به تحمل تهویه مکانیکی غیر تهاجمی با فشار مثبت نیستند، میانگین شاخص توده بدنی آنها در حد ۲۳ کیلوگرم/متر مربع بود که مقادیر نسبتاً کمی است. به علاوه در مطالعه سلی و همکارانش (۱۷) بیان شد، اندکس توده بدنی پائین در بیماران با اختلالات مزمن انسدادی ریوی می‌تواند پیش‌بینی‌کننده پیش آگهی نامطلوب در این بیماران باشد. توده عضلانی پائین این بیماران احتمالاً باعث می‌شود مدت تهویه مکانیکی طولانی‌تری گردد. به علاوه باعث کاهش قدرت و تاثیر سرفه نیز می‌شود. در واقع بیماران با وزن بالا و چاق بستری در واحد مراقبت‌های ویژه بقاء و وضعیت ترخیص بهتری نسبت به سایرین دارند (۱۸). به علاوه بیماران با شاخص توده بدنی پائین نیاز به متدهای متفاوتی از کاربرد تهویه تهاجمی یا غیر تهاجمی با فشار مثبت دارند (۴). منریز و همکارانش (۱۹) نیز نشان دادند

که در بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریوی که دچار نارسائی حاد تنفسی شده بودند و به تهویه مکانیکی نیاز داشتند، بررسی غلظت آلبومین سرمی می‌تواند در ارتباط با موفقیت در جداسازی از ونتیلاتور کمک کننده باشد. در این مطالعه نیز شاخص توده بدنی و آلبومین سرمی در زمان جداسازی از دستگاه تهویه مکانیکی در گروه ب نسبت به الف به طور معنی‌دار پائین تر بود. ارتباط قوی و مستقل افزایش سطح پروتئین واکنش سی با نارسائی تنفسی توسط مطالعه کونی و همکارانش نیز توصیف شده است (۱۲). در مراکز پزشکی کشور تایوان (۱۳) بررسی فاکتورهای تعیین کننده پیش آگهی بیماران با سارس نشان داد، نارسائی تنفسی در ارتباط با افزایش سطح سرمی پروتئین واکنش سی می‌باشد. در بیماران با اختلالات مزمن انسدادی ریوی نیز ارتباط بین پروتئین واکنش سی با پیش آگهی تعیین شده است (۲۰). در مطالعه مالو و همکارانش (۲۰) نیز مشخص شد سطح چندین سیتوکین خونی و پروتئین‌های فاز حاد در بیماران با اختلالات مزمن انسدادی ریوی بالاتر می‌باشد. این یافته‌ها تاکید کننده ارتباط التهاب سیستمیک با نارسائی تنفسی می‌باشد. مطالعه ما نیز این تئوری را تایید می‌کند. این مطالعه همچنین نشان داد، هرچه آسیب اورگان‌های بدن شدیدتر باشد ضریب بررسی نارسائی متوالی اورگان‌ها و سطح پروتئین واکنش سرمی بالاتر است، در حالی که شاخص توده بدنی کمتر و مدت تهویه مکانیکی بیشتر می‌شود. شدت پاسخ التهابی و اختلال در فونکسیون ارگان‌ها فاکتور اصلی در تعیین پیامد بیماران ناخوش است (۲۴ تا ۲۱). همان‌طور که از این مطالعات استنباط می‌گردد نارسائی تنفسی علت اولیه نیاز به تهویه مکانیکی است و به طور شایع‌تر در بیمارانی که ضریب بررسی نارسائی متوالی ارگان‌های بالاتری دارند، رخ می‌دهد. پس منطقی است مدت زمان تهویه مکانیکی در

تنفسی)، نیاز به تهویه مکانیکی و مدت آن به حساب می‌آید.

نتیجه‌گیری

این مطالعه بروز بالایی از شاخص توده بدنی پائین یا سطح سرمی پروتئین واکنش سی بالا در بیماران ناخوش بستری در واحد مراقبت‌های ویژه را نشان داد. در واحد مراقبت‌های ویژه شاخص توده بدن کمتر از $23/3$ کیلوگرم/مترمربع یا سطح سرمی پروتئین سی بالاتر از 10 میلی‌گرم/لیتر در زمان جداسازی از تهویه مکانیکی به عنوان یک پیش‌بینی کننده مستقل تهویه مکانیکی به مدت بیش از 7 روز به حساب می‌آید. به علاوه استفاده از ضریب بررسی نارسائی متوالی ارگان‌ها حتی در زمان بستری در واحد مراقبت‌های ویژه جهت محاسبه خطر طولانی شدن تهویه مکانیکی کاربرد وسیعی دارد. این مطالعه نشان داد که حفظ شاخص توده بدن و سطح سرمی پروتئین واکنش سی در محدوده نرمال می‌تواند باعث کوتاه‌تر شدن طول مدت تهویه مکانیکی شود. پیشنهاد می‌شود، مطالعات بیشتری در زمینه تعیین دقیق زمان مناسب اندازه‌گیری شاخص توده بدن یا سطح سرمی پروتئین واکنش سی و آستانه آن در واحد مراقبت‌های ویژه بالغین با نارسائی تنفسی انجام شود.

این بیماران نیز طولانی‌تر گردد. در نتیجه تغییرات ضریب بررسی نارسائی متوالی ارگان‌ها در بیماران با ترومای شدید به موازات تغییر در شاخص توده بدن یا سطح پروتئین واکنش سی سرمی در پیش‌بینی طول مدت تهویه مکانیکی رخ می‌دهد. در این مطالعه تغییرات سطح سرمی پروتئین واکنش سی حین روزهای بستری در واحد مراقبت‌های ویژه نشان داد، سطح سرمی پروتئین واکنش سی در بیماران با تهویه مکانیکی بیشتر از 7 روز به طور معنی‌داری بالاتر بود. مطالعه لویو و همکارانش (۲۵) نیز نشان داد، بیماران ناخوش بستری در واحد مراقبت‌های ویژه دارای غلظت سرمی پروتئین واکنش سی بالاتری هستند و خطر نارسائی متعدد ارگان‌ها و مرگ و میر آنها نیز بالاتر می‌باشد.

آندوتلیال عروقی نقش کلیدی در کنترل نفوذپذیری، تون، و پاسخ التهابی عروق دارد (۲۶). به علاوه در پاتوژنز نارسائی متعدد ارگان‌ها در بیماران ناخوش آندوتلیوم عروقی نقش مهمی دارد (۲۷). پروتئین واکنش سی مستقیماً روی سلول‌های آندوتلیوم عروقی اثر گذاشته و باعث القاء تولید سیتوکین‌های التهابی می‌گردد (۲۸). پس اندازه‌گیری متوالی سطح سرمی پروتئین واکنش سی طی بستری در واحد مراقبت‌های ویژه به عنوان نشانه مهمی در پیش‌بینی خطر رخداد نارسائی ارگان‌ها (به خصوص

فهرست منابع

1. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341: 1555-1557.
2. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, et al. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask: first-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996; 109: 179-193.
3. Schlossmacher P, Hasselmann M, Meyer N, et al. The prognostic Value of nutritional and inflammatory indices in critically ill patients with acute respiratory failure. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 1339-1343.

4. Hutter DA, Holland BK, Ashtyani H. The effect of Body Mass Index on outcomes of patients receiving noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. *Respir Care* 2004; 49: 1320-1325.
5. Meduri GU. Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. *Clin Chest Med* 1996; 17: 513-553.
6. Pennock BE, Kaplan PD, Carlin BW, et al. Pressure support ventilation with a simplified ventilatory support system administered with a nasal mask in patients with respiratory failure. *Chest* 1991; 100: 1371-1376.
7. Cano NJ, Pichard C, Roth H, et al. Clinical Research Group of the Societe Francophone de Nutrition Enterale et Parenterale. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest* 2004; 126: 540-546.
8. Hutter DA, Holland BK PhD, Ashtyani H. The effect of Body Mass Index on Outcomes of patients Receiving Noninvasive positive pressure ventilation in Acute Respiratory failure. *Respir Care* 2004; 49(11): 1320-1325.
9. Chailleux E, Fauroux B, Binet F, et al. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. *Chest* 1996; 109: 741-749.
10. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, et al. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit care Med* 1996; 153: 961-966.
11. Chaileux E, Laaban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest* 2003; 123:1460-1466.
12. Kony S, Zureik M, Driss F, et al. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study. *Thorax* 2004; 59: 892-896.
13. Liu CY, Huang LJ, Lai CH, et al. Clinical characteristics, management and prognostic factors in patients with probable severe acute respiratory syndrome (SARS) in a SARS center in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2005; 68: 110-117.
14. Noel J M Cano, Claude Pichard, Hubert Roth, Isabelle Court-Fortune, et al. C-Reactive protein and Body Mass index predict outcome in End-Stage Respiratory Failure. *Chest* 2004; 126(2): 540-547.
15. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-710.
16. Zamani A, Ostadalipour A, Kabirzadeh A, Mohammad pour R.A, Jamshidi M, Jamshidi MO. Evaluation of multiple

- organ dysfunction score in intensive care unit patients in Imam Khomeini Hospital in 2004. *J Mazand Uni Med Sci* 2006; 16(50): 63-69.
17. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-1112.
 18. Tremblay A, Bandi V. Impact of body mass index on outcomes following critical care. *Chest* 2003; 123:1202-1207.
 19. Menzies R, Gibbons W, Goldberg P. Determinants of weaning and survival among patients with COPD who require mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 1989; 95: 398-405.
 20. Malo O, Sauleda J, Busquets X, et al. Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 172-176.
 21. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001; 29: S109-116.
 22. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 546-554.
 23. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
 24. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
 25. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, et al: C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123: 2043-2049.
 26. Levi M, ten Cate H, van der Poll T. Endothelium:interface between coagulation and inflammation. *Crit Care Med* 2002; 30: S220-S224.
 27. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003; 101: 3765-3777.
 28. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890-1896.