پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
ویژه‌نامه تحقیقات مصوب دانشگاه (۲)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
سال ۲۰، شماره ۱، صفحه ۱۰۷ (فروردین-خرداد ۱۳۷۵)

مقایسه روشهای تشخیص در سپتی سمی نوزادان

دکتر فریده شیوا*

چکیده

سپتی سمی یکی از مشکلات مهم دوران نوزادی می‌باشد و تشخیص سریع عفونت در نوزاد اهمیت حیاتی دارد. با هدف تعیین ارزش روشهای سریع تشخیص در عفونت نوزادان یک مطالعه آینده‌نگر، تحت کنترل، دوسوکور روی ۱۳۱ نوزاد انجام شد.

پنج آزمایش مورد بررسی قرار گرفتند:

شمارش گویچه‌های سفید بالاتر از ۱۵/۰۰۰ و یا پایینتر از ۵/۰۰۰ در میلیمتر مکعب، شمارش باند سل بالاتر از ۲۵۰ در میلیمتر مکعب، افزایش سطح CRP در خون و افزایش ESR بیش از ۱۵ میلیمتر. در این مطالعه CRP خون، با ارزشترین آزمون سریع آزمایشگاهی جهت تشخیص عفونت نوزادان بود که حساسیت ۴۵/۷ درصد و اختصاصی بودن ۱۰۰ درصد داشت. ESR بالاتر با حساسیت ۲۱٪ و اختصاصیت ۹۳٪ همراه بود. در این مطالعه لکوسیتوز و یا لکوپنی و همچنین شمارش باند سل به دلیل حساسیت پایین ارزش چندانی نداشتند. بررسی نشان می‌دهد که استفاده از CRP خون به عنوان یکی از روشهای سریع در تشخیص سپتی سمی نوزادان بسیار با اهمیت است. برای به دست آوردن نتایج مطلوب توصیه می‌شود کارکنان آزمایشگاه از اهمیت آزمونهایی که سپتی‌سمی را به سرعت تشخیص می‌دهند آگاه شوند.

* عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی (بیمارستان آیت‌ا. . . طالقانی)

مقدمه

یکی از مهمترین مشکلات دوران نوزادی ابتلا به عفونت یا سپتی سمی است که از شایعترین عوامل شناخته شده مرگ نوزادان می‌باشد. تشخیص سپتی سمی در نوزاد در بیشتر موارد بالینی است ولی بعضی از تستهای سریع آزمایشگاهی برای تصمیم‌گیری در شروع درمان نوزاد مشکوك به عفونت یاری دهنده هستند. از آنجا که اثبات سپتی سمی با کشت خونهای مثبت است و دستکم ۴۸ ساعت طول می‌کشد تا نتایج کشت به دست آید و برای نوزاد این زمان حیاتی است، آزمایشهایی که در یک ساعت نتیجه آنها معلوم می‌شود، اهمیت فراوان دارند.

با هدف تعیین ارزش تستهای سریع آزمایشگاهی، از جمله تعداد گویچه‌های سفید و باند سل در خون، افزایش CRP (C-reactive protein) در خون و سدیمانتاسیون در عفونت نوزادان یک مطالعه آینده‌نگر، تحت کنترل و دوسوکور روی ۱۳۱ نوزاد بستری از آذرماه ۷۳ تا شهریور ماه ۷۴ در بخش اطفال و نوزادان بیمارستان آیت‌ا. . . طالقانی انجام شد.

روش تحقیق

۱۳۱ نوزاد بستری در بیمارستان مورد بررسی قرار گرفتند. سن نوزادان کمتر از یک تا ۲۹ روز بود و وزنشان بین ۱۲۰۰ تا ۴۲۵۰ گرم بود.

نوزادان به سه گروه تقسیم شدند:

۱) گروه A نوزادان با سپتمی سمی سپسیس در بیمارستان بستری و درمان شدند. برای تائید سپسیس، وجود یکی و یا بیشتر از شاخصهای زیر لازم بود.

الف) تشخیص بالینی

"شک بالینی ابتلای به عفونت همراه با یکی از شواهد واکنش عمومی (سیستمیک) به عفونت."

این شواهد عبارتند از تاکی‌کاردی (ضربان قلب بالاتر از ۱۶۰ در دقیقه)، تاکی‌پنه(تعداد تنفس بالاتر از ۶۰ در دقیقه)، هیپوترمی (درجه حرارت پائین‌تر از ۳۶ درجه سانتیگراد) یا هیپرترمی (درجه حرارت بالاتر از ۳۸ درجه سانتیگراد).

Bone تعریفی از سپسیس ارائه کرده که در مرکز کنترل بیماریها مورد تائید صاحبنظران قرار گرفته است.

ب) کشت خون مثبت

ج) عفونت سیستمیک ثابت شده مثل مننژیت، پنومونی، آبسه عمیق، آرتریت سپتیک واستئومیلیت.

۲) گروه B یا شاهد:

نوزادان بدون عفونت با حال عمومی خوب.

۳) گروه C:

نوزادان با سپسیس احتمالی.

در اینجا تشخیص سپتی سمی تائید نشده ولی از آنجا که بیماران نشانه‌های خفیف عفونت داشتند تحت درمان با آنتی‌بیوتیک قرار گرفتند.

در بحث آماری، گروه C از مطالعه حذف شد. نوزادانی که دچار نارسایی تشریحی قلب و نارسایی قلبی بودند از مطالعه کنار گذاشته شدند.

در نهایت، بررسی روی ۱۰۱ نوزاد انجام شد.

۵۹ نوزاد در گروه A (مورد) و ۴۲ نوزاد در گروه B (شاهد) قرار گرفتند.

از کلیه افراد مورد بررسی و شاهد آنان ۶-۷ میلیلیتر خون گرفته، به آزمایشگاه فرستاده شد. چهار آزمون سریع در هر گروه بررسی و مقایسه شدند. شمارش گویچه‌های سفید، تعداد باند سل در خون محیطی CRP خون و سدیمانتاسیون در آزمایشگاه تعداد گویچه‌های سفید با دستگاه Coulter خوانده شد. سدیمانتاسیون با روش Westergren اندازه‌گیری شد و CRP با روش کیفی Latex agglutination بررسی شد. چون پزشک نوزاد از یک سو و تکنیسین آزمایشگاه

از سوی دیگر از نتایج کار یکدیگر مطلع نبودند، روش دو سوکور بود.

نتایج

۵۹ نوزاد در گروه A (مورد) قرار گرفتند.

در ۱۶ نوزاد کشت مثبت بود. ۴۲ نوزاد عفونت عمومی داشتند که کشت ۹ نفر از آنان مثبت بود. در ۱۱ نوزاد تشخیص سپتی سمی براساس شاخصهای بالینی بود و ۴۲ نفر در گروه شاهد قرار گرفتند. تعداد گویچه‌های سفید پائینتر از ۵۰۰۰ و بالاتر از ۱۵۰۰۰ در میلیمتر مکعب در هر دو گروه مورد ارزیابی قرار گرفت. فقط در ۳ نوزاد تعداد گویچه‌های سفید پائینتر از ۵۰۰۰ در میلیمتر مکعب و همه آنان در گروه A بودند. در ۲۷ نوزاد تعداد گویچه‌های سفید بالاتر از ۱۵۰۰۰ بود که ۱۷ نفرشان در گروه A و ۱۰ نفر در گروه شاهد قرار داشتند (جدول۱).

در ۱۴ نوزاد تعداد باند سل بالاتر از ۲۵۰ در میلیمتر مکعب و ۹ نفر آنان در گروه A قرار داشتند (جدول۲). CRP خون در ۹۹ نوزاد انجام شد: که در ۲۵ نوزاد مثبت بوده، همه این نوزادان سپتی سمی داشتند و در گروه A بودند. هیچ کدام از نوزادان در گروه شاهد CRP خون مثبت نداشتند یعنی: Specificity ۱۰۰ درصد ولی در ۳۲ نوزاد از ۵۷ نوزاد گروه A هم CRP خونشان منفی بوده است. حساسیت ۴۵/۷ درصد (جدول۳). از نظر آماری این آزمایش معنی‌دار بود (P<0.001). نتایج سدیمانتاسیون بالای ۱۵ میلیمتر در ساعت اول در هر دو گروه به این صورت بود. سدیمانتاسیون در ۷۶ مورد انجام شد. در نوزادان گروه A از ۴۶ نوزاد آزمایش شده در ۱۰ مورد سدیمانتاسیون بالا بود و در گروه B از ۳۰ نوزاد فقط در ۲ مورد بالا بود (جدول۴).

جدول ۱) قدرت تشخیص تعداد گویچه‌های سرخ بالاتر از ۱۵۰۰۰ برای ابتلا به سپسیس در نوزادان بیمارستان طالقانی (۱۳۷۴)

گویچه‌های سفید بالاتر از ۱۵۰۰۰ / سپسیس	+	-	جمع
+	۱۷	۱۰	۲۷
-	۴۱	۳۳	۷۶
جمع	۵۸	۴۳	۱۰۱

حساسیت = ۲۸ درصد
اختصاصی بودن = ۷۷ درصد
قدرت تشخیصی تعداد گویچه‌های سفید از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد (P<۰/۰۰۱)

جدول ۲) قدرت تشخیصی باند سل بالای ۲۵۰ در میلیمتر مکعب برای ابتلا به سپسیس در نوزادان بیمارستان طالقانی (۱۳۷۴)

سپسیس / باند سل بالای ۲۵۰	+	−	جمع
+	۹	۵	۱۴
−	۴۱	۲۹	۷۱
جمع	۵۰	۳۴	۸۴

حساسیت = ۱۸ درصد
P<۰/۰۰۱
اختصاصی بودن = ۸۵ درصد

جدول ۳) قدرت تشخیصی CRP برای ابتلا به سپسیس در نوزادان بیمارستان طالقانی (۱۳۷۴)

سپسیس / CRP	+	−	جمع
+	۲۵	−	۲۵
−	۳۲	۴۲	۷۴
جمع	۵۷	۴۲	۹۹

حساسیت = ۴۵/۷ درصد
P<۰/۰۰۱
اختصاصی بودن = ۱۰۰ درصد

جدول ۴) قدرت تشخیصی سدیمانتاسیون بالای ۱۵ میلیمتر در سپسیس در نوزادان بیمارستان طالقانی (۱۳۷۴)

تشخیص سپسیس / سدیمانتاسیون بالاتر از ۱۵ میلیمتر	+	−	جمع
+	۱۰	۲	۱۲
−	۳۶	۲۸	۶۵
جمع	۴۶	۳۰	۷۶

حساسیت = ۲۱ درصد

اختصاصی بودن = ۹۳ درصد

P<۰/۰۰۱

بحث

با توجه به شیوع سپتی سمی در نوزادان و نیاز به تشخیص سریع، به منظور بررسی روشهای تشخیص مطالعات بسیاری انجام شده است. در بررسی ما ۱۶ نفر از ۵۹ نوزاد مبتلا به سپتی سمی (۲۸ درصد) کشت مثبت داشتند.

در بررسیهای دیگر بین ۲۰ تا بیش از ۵۰ درصد نوزادان بیمار میکروب از خون، مایع نخاع و یا ادرار جدا شد. این نتایج، اهمیت سایر روشهای تشخیصی را روشن می‌کند و اهتمام زیاد از سوی پزشک و نیز آزمایشگاه در تهیه کشت میکروب را طلب می‌کند.

روشهایی که دقت عمل را بالا می‌برد گرفتن کشت خون از جاهای مختلف، به صورت همزمان یا در مدت کوتاه می‌باشد(۱۳). لوکوپنی یا تعداد گویچه‌های سفید کمتر از ۵۰۰۰ در میلیمتر مکعب در بررسی ما ارزش چندانی نداشت چون فقط در سه نوزاد موجود بود. دکتر رادول و همکاران از استرالیا در یک تحقیق که روی هزار نوزاد انجام شد نشاندادند که از ۱۷۰ نوزاد گرفتار نوتروپنی ۸۳/۵ درصد آنان علت غیر عفونی داشتند و نوزادانی که همراه با سپتی سمی دچار نوتروپنی شده بودند، مرگ و میر بالایی داشتند.

گروه بوناجیو(Bonadio) در نوشتاری که در سال ۱۹۹۲ منتشر شد، آمده است که چنانچه تعداد گویچه‌های سفید در نوزادان بالاتر از ۱۵۰۰۰ در میلیمتر مکعب باشد یکی از شاخصهای مهمی است که نشاندهنده عفونت شدید میکروبی می‌باشد(۵). در مطالعه ما این شاخص حساسیت ۲۸ درصد و Specificity ۷۷ درصد داشت (جدول۱). همچنین تعداد باند سل ۲۵۰ عدد در میلیمتر مکعب مورد ارزشیابی قرار گرفت.

حساسیت این شاخص فقط ۱۸ درصد و Specificity آن ۸۵ درصد بود (جدول۲). بررسیهای انجام شده نشان می‌دهد که در عفونتهای باکتریائی تعداد

گویچه‌های سفید نابالغ بالا می‌رود و نسبت باند به پلی‌مورف افزایش پیدا می‌کند.

در مطالعه ما در ۹۹ نوزاد آزمایش C-Reactive Protein (CRP) انجام شد. این تست در آزمایشگاه بیمارستان به صورت کیفی انجام می‌شود و در اکثر قریب به اتفاق کشورهای صنعتی سطح دقیق CRP خون به صورت کمی اندازه‌گیری می‌شود و با توجه به کالیبراسیون دستگاه از یک سطح مخصوص بالا را مثبت تلقی می‌کنند (۴، ۷، ۱۸، ۱۹، ۲۱و۲۲).

CRP خون ۲۵ نفر از نوزادان تحت بررسی ما مثبت بود و تمام این نوزادان مبتلا به عفونت بودند و از کل نوزادان مبتلا به سپتی سمی - که ۵۷ نفر بودند - ۳۲ نوزاد CRP خونشان منفی بود (حساسیت ۷و۴۵ درصد) Specificity ۱۰۰ درصد (جدول۳).

از آنجا که CRP جزو واکنش نشان دهنده‌های فاز حاد (Acute phase reactants) می‌باشد و در مواردی که التهاب بالا می‌رود انتظار داریم در سپتی سمی نوزادان که همراه با التهاب است، بالا باشد. نیمه عمر CRP در خون بین ۸-۱۲ ساعت است.

در مورد افزایش CRP خون در سپتی سمی نوزادان تحقیقات بسیاری انجام شده است. گروه واگل (Wagel) روی ۱۲۳ نوزاد نارس یک بررسی انجام داد. تمام این نوزادان با سن جنینی زیر ۳۰ هفته به دنیا آمده بودند. ۵۱ مورد آنان سپسیس داشتند که توسط کشت خون مثبت ثابت شد و ۳۹ مورد با کشت خون منفی ولی دارای عفونتهایی مثل منتزیت پنومونی یا استئومیلیت بودند. در این گروه CRP خون روز اول مراجعه حساسیت ۶۳ درصد و Specificity ۸۲/۷ درصد داشت. روز دوم بستری هم CRP انجام شد و با در نظر گرفتن نتایج در هر دو روز حساسیت با ارزش پیش‌بینی منفی ۹۷/۷ درصد به بالای ۹۲ درصد رسید (۲۲). در مطالعه پورسیروس (Pourcyrous) از دانشگاه تنسی اندازه‌گیری CRP به صورت سریال انجام شده است که در ابتدای مراجعه و هر ۱۲ ساعت یک بار تا ۲۴ ساعت سه بار CRP خون اندازه‌گیری شد. آنان به این نتیجه رسیدند که در نوزادان مبتلا به عفونت یا بیماریهایی که با آسیب بافت همراه بود سطح CRP خون در بیشتر موارد (۹۲ درصد) طی ۲۴ ساعت بالا رفت - حتی اگر در بدو مراجعه بالا نبود(۱۸).

مطالعه دیگر که در ۱۹۹۴ سطح انترکولین ۶(IL-6) و CRP خون ۲۲۲ نوزاد را اندازه‌گیری کردند. چون اینترکولین ۶ در سنتز CRP نقش مهمی دارد انتظار می‌رود که نخست سطح اینترکولین ۶ در خون بالا رود سپس سطح CRP افزایش پیدا کند. این گروه به این نتیجه رسیدند که در نوزادان گرفتار سپتی سمی حساسیت اینترکولین هنگام مراجعه ۷۳ درصد و حساسیت CRP آنان ۵۸ درصد بود. در تمام نوزادان بیمار که هنگام مراجعه CRP منفی داشتند، اینترکولین ۶ مثبت بود (اختصاصی بودن ۱۰۰ درصد)، و از ۱۸ نوزاد مبتلا به عفونت هنگام مراجعه انترکولین ۶ منفی داشتند و CRP ده نوزاد مثبت بود. در نهایت Buck و همکاران نتیجه گرفتند که استفاده از هر دو آزمون برای تشخیص سریع سپتی سمی در نوزادان بهترین روش است(۶).

در آمار ما سرعت رسوب گویچه‌های سرخ (ESR) در ۷۶ نوزاد بستری اندازه‌گیری شد. نبودن دستگاه اندازه‌گیری میکروسدیمانتاسیون و الزام به گرفتن خون زیاد از نوزاد علت افت تعداد بیماران برای تست بود. حساسیت ۲۱ درصد در مقایسه با بررسیهای دیگر پائین است. ۹۳ درصد نوزادانی که سدیمانتاسیون بالای ۱۵ میلیمتر داشتند دچار سپتی سمی بودند (جدول۴).

نتیجه‌گیری

برای نتیجه گیری اینکه کدام نوزاد که علائم غیراختصاصی دارد را بررسی و درمان کنیم عمده‌ترین

مسائل بر اساس تاریخچه بالینی حاملگی و زایمان و وجود ریسک فاکتورها در نوزاد و معاینه بالینی پزشک می‌باشد. در این مطالعه آزمونهای سریع پاراکلینیکی که برای تشخیص کمک کننده هستند مورد ارزیابی قرار گرفتند و CRP خون بااختصاصی بودن برابر ۱۰۰ درصد و حساسیت ۴۵/۷ درصد از سایر آزمایشهای سریع (شمارش گویچه‌های سفید، باند سل‌ها و سدیمانتاسیون) ارزش بیشتری داشت. با توجه به اهمیت CRP خون و با هدف بالا بردن حساسیت پیشنهاد می‌شود که اولا" به کارکنان آزمایشگاه راجع به اهمیت این آزمون، آگاهیهای لازم داده شود و این آزمایش با دقت بسیار انجام شود؛ ثانیا"، اهمیت وسائلی که CRP را از نظر کمی اندازه‌گیری می‌کنند، مورد تاکید قرار گیرد. در آخر، با تکرار CRP خون، دو یا سه بار طی ۲۴ ساعت اول بستری شدن نوزاد می‌توان حساسیت آزمایش را به سطح مطلوب رساند.

تشکر

نگارنده وظیفه خود می‌داند که از این عزیزان سپاسگزاری کند:

خانم بهادرانی، کارشناس آزمایشگاه، خانم دکتر قطبی و آقای دکتر حفیظی که از نوزادان تحت مراقبت این همکاران گرامی در این تحقیق استفاده شد؛ خانم دکتر مفتی‌زاده، دستیار محترم و سایر دستیاران و کارکنان صدیق بخش اطفال که در جمع‌آوری داده‌ها نهایت همکاری را مبذول داشتند.

مراجع

1) Almelu V, et al. Hemostatic Profile in Neonatal Septicemia. Indian J Pediatr 1992; 59(2): 249-53.
2) Behrman Richard E. Death rates for all causes according to sex, race & age. US Selected years 1950-1985,adapted from Health Statistics, Nelson Text book of Pediatrics 1992, P 2.
3) Behrman Richard E. Causes of death & Age, Adapted from Monthly Vital Statistics Report 37 (13)16, 26,1989; Nelson Textbook of Pediatrics 1992,P 2.
4) Berger C, et al. Comparison of C- Reactive Protein & white blood cell count with differential in neonates at risk for septicemia. Eur J Ped 1995;154(2):38- 44.
5) Bonadio W, et al. Co- relating CBC Profile with Infectious Outcome. Clinical Pediatrics 31,1992.
6) Bone RC. Let's Agree on Terminology: Definitions of Sepsis; Critical Care Med 1991;19:973-6.
7) Buck C, Bundschu J. Interleukin-6: A Sensitive Parameter for the Early Diagnosis of Neonatal Bacterial Infection. Pediatrics 1994;93(1):54- 8.
8) Chi-Chu, Lin-ty, Bullard MJ. Application of criteria identifying febrile out- patient neonates at low risk for bacterial infection. Ped Inf Dis J 1994;13(11):946- 9.
9) Faridi MM, Gupta P. Chest Radiographs in Neonatal Septicemia. Indian Pediatr 1992;29(7):871- 4.
10) Gicarde EP, et al. Serum Tumor Necrosis Factor in Newborns at risk for infections. Eur J Pediatr 1990;149(9):645- 7.
11) Gladstone, et al. A 10-year Review of Sepsis & Comparison with the Previous 50-year Experience. Pediatr Inf Dis J 1990;9(11):819-25.
12) Gotoff SP. Infections of the Newborn. Nelson Textbook of Pediatrics 1992, PP 495- 504.
13) Hammerberg O, et al. Comparison of Blood Cultures with Corresponding Vein- puncture Site Cultures of Specimens from Hospitalized Neonates. The J of Pediatr 1992;20(1):120- 4.
14) Jafari H, McCracken G Jr. Sepsis & septic Shock : A Review for Clinicians. Pediatr Inf Dis J 1992;11(9):739- 46.
15) Kumar V, Singh S. Predictors of serious bacterial infection in infants up to 8 weeks of

age. Indian Pediatr 1994; 31(2): 171-80.

16) Mortimer Edward A Jr. Infant Mortality Rates. 1900,1950 & 1987, for all Causes & Certain Conditions; Preventive Pediatrics & Epidemiology. Nelson Textbook of Pediatrics 1992,PP 147- 148.

17) Philip A, Hewitt JR. Early Diagnosis of Neonatal Sepsis. Pediatrics 65, 1980,PP 1036-41.

18) Pourcyrous M, et al. Significance of Serial C-Reactive Protein Response in Neonatal Infections & Other Diseases. Pediatrics 1993; 92(3): 431- 5.

19) Rodwell RL, Taylor KM, Tudehope DI, Gray PH. Hematologic Scoring System in early diagnosis of sepsis in neutropenic newborns. Ped Inf Dis J 1993;12(5):372-6.

20) Rahman KM, Ahmad I, et al. Serum Immunoglobulin profiles of septicemic versus healthy neonates. Bangladesh Med Res Counc Bull 1994;20(3): 99- 103.

21) Sharma A, et al. Evaluation of sepsis screen for diagnosis of Neonatal Septicemia. Indian J Pediatr 1994; 60(4): 171- 80.

22) Wagel S, Grauag A, Kohan R, Evan SF. C-Reactive Protein as a diagnostic tool of Sepsis in very immature babies. J Ped Child Health 1994; 30(1): 40-4.

23) Weiss T, Poschi JM, Fallahi F, Linderkamp O. Reactive hyperemia of skin microcirculation in septic neonates. Acta Paediatr 1994;83(8): 808-11.

24) Wong HR, et al. Increased serum nitrite & nitrate concentration in children with the Sepsis syndrome. Crit Care Med 1995; 23(5):835- 42.