

ارتباط یافته‌های آزمایشگاهی خون بند ناف با سپسیس زودرس نوزادی

مرتضی حبیبی^۱، الهه مرادزاده^۲، مجتبی فلاح‌نژاد^۳، فاطمه سمیعی‌راد^{۴*}

^۱گروه اطفال، واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان کوثر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران، ^۲گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران، ^۳گروه بهداشت، موسسه دانش پژوهان رازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران، ^۴گروه پاتولوژی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان کوثر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۹/۰۵/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۷/۰۹

چکیده:

سابقه و هدف: پیدا کردن یک یا ترکیبی از بیومارکرهای کارآمد برای پیش‌بینی سپسیس زودرس نوزادی بسیار حائز اهمیت است. از سوی دیگر استفاده از نمونه خون بند ناف در بررسی‌های آزمایشگاهی ضمن سادگی و در دسترس بودن، بیانگر شرایط متابولیکی نوزاد هم می‌باشد. هدف از این مطالعه تعیین و بررسی ارتباط یافته‌های آزمایشگاهی خون بند ناف با سپسیس زودرس نوزادی بود.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی-تحلیلی، از نوع مقطعی بود که در آن ۱۸۰ نوزاد شامل: ۹۰ نوزاد مشکوک به سپسیس زودرس (گروه یک) و ۹۰ نوزاد سالم (گروه دو)، که بین بهمن ماه سال ۱۳۹۳ تا ۱۳۹۴ در بخش‌های نوزادان و مراقبت ویژه نوزادان بیمارستان کوثر، مورد ارزیابی قرار گرفتند. اطلاعات مربوط به کلیه نوزادان در یک چک لیست شامل جنس، وزن هنگام تولد، سن حاملگی، تعداد گلبول‌های سفید خون، درصد نوتروفیل، میزان رسوب اریتروسیت (ESR) و مقدار پروتئین واکنشی C (CRP)، جمع‌آوری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری تی مستقل، تی جفت، من - ویتنی و ویلکاکسون تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: میانگین میزان رسوب اریتروسیت (ESR) و تعداد نوتروفیل در گروه مشکوک به سپسیس، به طور معنی‌داری بالاتر از نوزادان خوش حال بود. میانگین سطح CRP خون بند ناف نوزادان در گروه مشکوک به سپسیس، کمی بالاتر از نوزادان خوش حال بود، ولیکن از لحاظ آماری افزایش چشم‌گیری در سطح CRP خون بند ناف نوزادان گروه مشکوک به سپسیس، مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که به کارگیری تست‌های آزمایشگاهی مورد استفاده در این مطالعه همراه با یکدیگر به عنوان فاکتور پیش‌بینی کننده در تشخیص سپسیس زودرس نوزادی قابل اعتماد می‌باشند. میانگین میزان رسوب اریتروسیت (ESR) و نوتروفیل در گروه مشکوک به سپسیس، به طور معنی‌داری بالاتر از نوزادان خوش حال بود. میانگین سطح CRP خون بند ناف نوزادان در گروه مشکوک به سپسیس، کمی بالاتر از گروه خوش حال بود.

واژه‌های کلیدی: خون بند ناف، سپسیس زودرس، نوزادی، بیومارکر، التهابی

* نویسنده مسئول: فاطمه سمیعی راد، قزوین، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان کوثر، گروه پاتولوژی

Email: fsmieerad@qums.ac.ir

مقدمه

یکی از شایع‌ترین تشخیص‌هایی که در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان با آن روبه‌رو می‌شویم، مشکوک به سپسیس^(۱) از لحاظ بالینی است (۱). با این حال، علایم سپسیس، غیر اختصاصی است و سندرم‌های التهابی با منشأ غیر عفونی نیز گاه‌گاه علایمی شبیه سپسیس نوزادی از خود بروز می‌دهند. بیشتر نوزادان دارای سپسیس مشکوک، با مراقبت حمایتی (با یا بدون شروع درمان ضد میکروبی)، بهبود می‌یابند. چالش‌هایی که در این حوزه وجود دارد، سه نوع است؛ شناسایی به موقع نوزادان دارای احتمال بالای سپسیس و شروع درمان ضد میکروبی، تفکیک نوزادان "پرخطر"، ولی با ظاهر سالم، و همچنین نوزادان دارای علایم، ولی بدون نیاز به درمان و قطع درمان ضد میکروبی، هنگامی که سپسیس، نامحتمل به نظر می‌رسد (۲-۴). روش‌های سنتی، مانند کشت خون، امکان تشخیص سریع سپسیس را فراهم نمی‌کنند و در برخی موارد دارای نتیجه منفی کاذب است. با این حال، تست‌هایی وجود دارد که می‌تواند نوزادان دارای عفونت باکتریایی را شناسایی کند (۵-۷).

در مرحله حاد عفونت، تروما یا آسیب بافتی، تجمع بسیاری از پروتئین‌های سرمی واکنش فاز حاد، افزایش می‌یابد. در میان این پروتئین‌ها، مهم‌ترین آنها عبارت است از پروتئین واکنشی C (CRP)، هاپتوگلوبین و فیبرینوژن. این پروتئین‌ها را می‌توان به عنوان شاخص‌های غیر اختصاصی سپسیس باکتریایی در

نظر گرفت. در نتیجه افزایش سنتز پروتئین هپاتیک (به ویژه فیبرینوژن)، میزان رسوب اریتروسیت (ESR) افزایش می‌یابد. با این حال، تغییر ESR در واکنش به عفونت، ممکن است تا ۲۴ ساعت طول بکشد (۵-۷). واکنش هماتولوژیک نسبت به التهاب در نوزادان، شامل تغییر در تعداد کل سلول‌های سفید خون (WBC)، درصد نوتروفیل، نسبت نوتروفیل نارس به کل و تعداد پلاکت‌ها می‌باشد (۸-۱۰). کاهش تعداد سلول‌های سفید خون (لوکوپنی)، نسبت به افزایش این سلول‌ها (لوکوسیتوز)، شاخص مهم‌تری برای تشخیص عفونت باکتریایی به شمار می‌رود (۱۱-۱۳).

ارزش تشخیصی تعداد و درصد نوتروفیل نیز بر حسب سن حاملگی نوسان دارد و نسبت به تعداد WBC، شاخص حساس‌تر و اختصاصی‌تری برای تشخیص سپسیس باکتریایی است (۱۴-۱۷). بررسی خون بند ناف، به جهت سهولت و در دسترس بودن، برای شناسایی انواع پاتولوژی‌های نوزادی شامل موارد عفونی و شرایط متابولیکی کاربرد دارد. پژوهش‌های اخیر بر روی بیومارکرهای التهابی و پروتئین‌های سرمی واکنش فاز حاد به عنوان مارکرهایی جهت تشخیص عفونت و بیان اهمیت آنها در تعیین پیش‌آگهی براساس سن حاملگی تدوین شده است (۱۸-۲۰)، فلذا بررسی بیومارکرهای التهابی در خون بند ناف می‌تواند تشخیص سپسیس نوزادی را ساده‌تر و قابل اعتمادتر نماید (۲۱-۲۳).

بررسی‌ها در خصوص ارزش تشخیصی بیومارکرهای التهابی خون بند ناف محدود است. نتایج مطالعه میت هال و همکاران نشان داد که افزایش بیومارکرهای التهابی در نمونه خون بند ناف بیانگر شرایط التهابی داخل رحمی در بدن جنین می‌باشد، فلذا از این بیومارکرها می‌توان برای تشخیص سپسیس زودرس نوزادی استفاده کرد. جهت کاربردی نمودن بیشتر استفاده از این مارکرها در نمونه خون بند ناف، نیاز به انجام پژوهش‌های آینده‌نگر چند مرکزی و تصمیم‌گیری بر اساس تفسیر نتایج آنها در پیگیری‌های طولانی مدت است (۲۴).

پژوهش‌های متعددی بیانگر ارزش افزایش اندکس‌های شمارش کامل سلول‌های خونی نمونه خون بند ناف از جمله تعداد نوتروفیل‌ها به عنوان یک ابزار تشخیصی در غربالگری نوزادان در معرض خطر ایجاد سپسیس زودرس نوزادی بود (۱۶، ۱۷ و ۲۵).

با عنایت به موارد مورد بحث در بالا، تشخیص و درمان مناسب و به موقع، می‌تواند باعث کاهش عوارض خطرناک سپسیس گردد. عوارضی که ضمن کاهش کیفیت زندگی و یا حتی مرگ، هزینه‌های پزشکی زیادی را به سیستم سلامت کشور تحمیل می‌کند. لازم به ذکر است که در اکثر موارد شروع درمان تجربی و بر اساس قضاوت بالینی پزشک می‌باشد. از سوی دیگر واکنش‌های التهابی در بدن نوزاد از جمله سپسیس نوزادی زودرس باعث تغییرات در بیومارکرهای خون و به طبع آن خون بند ناف

می‌شود. بنابراین، بررسی کارایی روش‌های آزمایشگاهی ساده، ارزان و در دسترس به تنهایی و یا گروهی در نمونه خون بند ناف می‌تواند یک گام اساسی در انتخاب درمان‌های صحیح در این نوزادان باشد. از سوی دیگر ترکیب نتایج آزمایش‌های هماتولوژیک و بیوشیمیایی در نمونه خون بند ناف، می‌تواند تشخیص بسیار سریع و دقیق‌تری را نسبت به روش‌های میکروبیولوژیک متعارف برای سپسیس فراهم کند (۱۱-۱۳).

این گروه از آزمایش‌ها، بیانگر واکنش‌های هماتولوژیک و مرحله حاد التهاب در نوزادان هستند. آنها می‌توانند به سرعت و با هزینه‌ای مناسب انجام شوند. پژوهش‌های مقایسه‌ای معدودی درباره کارایی این تست‌های آزمایشگاهی تشخیصی با استفاده از خون بند ناف، مزایا و محدودیت‌های آنها وجود دارد. از این رو مطالعه اخیر با هدف تعیین و بررسی ارتباط یافته‌های آزمایشگاهی خون بند ناف با سپسیس زودرس در نوزادان متولد شده در بیمارستان کوثر قزوین پایه‌ریزی شده بود.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی-تحلیلی، از نوع مقطعی است که در یک دوره زمانی یک ساله از بهمن ۱۳۹۳ تا بهمن ۱۳۹۴ در بیمارستان کوثر شهر قزوین متولد شده بودند، به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شدند.

انعقاد اتیلن دی‌آمین‌تترااستیک اسید (K2 EDTA)^(۱) جمع‌آوری شد. شمارش کامل سلول‌های خونی با استفاده از دستگاه سیمکس کالیبره (KX21)^(۲) انجام شد. همچنین از نمونه خون بند ناف حاوی ضدانعقاد سیترات سدیم جهت اندازه‌گیری میزان رسوب اریتروسیت (ESR)^(۳)، استفاده شد. روش مورد انجام آزمایش، روش دستی و سترگرن در نوع میکرو (mESR) با استفاده از لوله پلاستیکی هپارینه و سترگرن با گنجایش ۰/۲ سی‌سی خون بود.

مقدار پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا (H-CRP)^(۴) با استفاده از کیت بیونیک آلمان و روش ایمونوتوربیدومتری اندازه‌گیری شد. اعداد کوچکتر یا مساوی ۶ طبیعی بودند و اعداد بزرگتر از ۶ غیر طبیعی محسوب شدند.

در مواردی که سطح شاخص‌های هماتولوژیک خون بند ناف نوزادان گروه دوم در زمان تولد بالاتر از حد نرمال بود، اما بدون هر گونه مشکلی از بیمارستان ترخیص می‌شدند، خواسته شد که در صورت بروز هر گونه مشکلی دال بر سپسیس (شامل؛ بی‌اشتهایی، بی‌حالی، عدم ثبات درجه حرارت (تب یا هیپوترمی)، زردی، آپنه، دیسترس تنفسی، تاکیکاردی، تاکی‌پنه، سیانوز و استفراغ) در طی ده روز اول تولد با پژوهشگر تماس گرفته و یا به صورت حضوری به

معیارهای ورود به مطالعه در گروه مشکوک به سپسیس (اول) شامل موارد ذیل بودند. رضایت‌مندی و تمایل والدین نوزادان به شرکت در مطالعه، نوزادان مبتلا علائم تاکیکاردی، تاکی‌پنه، آپنه، عدم ثبات درجه حرارت (تب یا هیپوترمی)، زردی، لتارژی، کاهش رفلکس مکیدن، تشنج، خوب شیر نخوردن و ترمور را که با توجه به ریسک فاکتورهای فوق در بخش مراقبت ویژه نوزادان بستری می‌شدند.

معیار ورود به مطالعه در گروه شاهد (دوم) شامل نوزادان سالم بود که تا زمان ترخیص مادر از بیمارستان، در بخش نوزادان خوش حال نگهداری شده و بدون هر گونه مشکلی از بیمارستان ترخیص می‌شدند، بود. تعداد نمونه در هر گروه با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد و ضریب همبستگی ۰/۲۵ طبق فرمول ذیل، حداقل ۹۰ نوزاد محاسبه شد.

$$n = \frac{[(Z\alpha + Z\beta)2/c] + 3}{c} = 0.5 \times \ln \left[\frac{(1+r)}{(1-r)} \right], 1 - \alpha = 0.95, 1 - \beta = 0. n = 90.$$

لازم به ذکر است که قبل از ورود نمونه‌ها به مطالعه، به کلیه والدین نوزادان در مورد اهداف مطالعه توضیحات لازم به وسیله مجریان طرح داده شد و از تمامی آن‌ها رضایت‌نامه آگاهانه اخذ شد و به آنها اطمینان داده شد که اطلاعات به صورت محرمانه خواهد ماند و هر زمان که بخواهند می‌توانند از همکاری در مطالعه انصراف دهند.

1-Ethylendiaminetetraacetic Acid (K2 EDTA)
2-Sysmex KX-21 Cell Counter (Sys mex K21)
3-Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)
4-High-sensitivity C-Reactive Protein(H-CRP)

۲ سی‌سی از خون بند ناف کلیه نوزادان واجد شرایط شرکت در مطالعه در لوله آزمایش حاوی ضد

پزشک مربوطه مراجعه کنند. جهت اعتمادسازی والدین برای مراجعه مجدد در صورت لزوم، مذاکره در چندین نوبت و با حضور مجریان، پرستار بخش، والدین و یکی از اعضای خانواده که سایرین از وی حرف شنوی داشتند، صورت گرفت. ترتیبی اتخاذ شد که مذاکرات به زبان والدین (ترکی، کردی، لری) انجام شود.

آن دسته از نوزادانی که دارای دو تا سه علامت سپتی سمی بودند، با شک به سپسیس بستری شده و تحت غربالگری و اقدامات تشخیصی و درمانی قرار گرفتند. در گروه اول نیز در صورت بروز هر گونه مشکلی دال بر سپسیس در طی مدت بستری و یا ده روز اول پس از تولد، نوزادان با شک به سپسیس تحت غربالگری و اقدامات تشخیصی و درمانی قرار می‌گرفتند.

در مرحله غربالگری و اقدامات تشخیصی و درمانی، علاوه بر درخواست کشت خون که استاندارد طلایی تشخیص سپسیس می‌باشد، سطح WBC، mESR، h-CRP و نوتروفیل خون نوزادان مجدداً اندازه‌گیری شده و در صورت اثبات سپسیس اقدامات درمانی لازم صورت می‌گرفت. لازم به ذکر است که تمامی این نوزادان در صورت بروز یا عدم بروز مشکل در طی روزهای ۴ تا ۶ تولد، به وسیله پزشک مربوطه مورد معاینه قرار می‌گرفتند. با عنایت به بستری بودن نوزادان گروه اول، و حضور والدین در بیمارستان (بستری بودن مادر و یا حضور مادر در

اتاق مادران جهت شیردهی و تماس پوستی) مراقبت کانگرویی))، دسترسی به آنها ساده‌تر و آرایه توضیحات در خصوص مداخلات و شرایط نوزادان با تکیه بر اعتمادسازی جهت مشارکت آنها، انجام شد.

اطلاعات مربوط به کلیه نوزادان در یک چک لیست شامل: جنس، وزن هنگام تولد، سن حاملگی، تعداد گلبول‌های سفید خون، درصد نوتروفیل، میزان رسوب اریتروسیت (mESR) و پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا (h-CRP) جمع‌آوری گردید و از آمار توصیفی و تحلیلی استفاده شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری تی مستقل، تی جفت، من - ویتنی و ویلکاکسون تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

در این پژوهش، مجموع تعداد ۱۸۰ نوزاد، مورد مطالعه قرار گرفتند، مشخصات پایه‌ای نوزادان در دو گروه در جدول ۱ نوشته شده است.

اختلاف آماری معنی‌داری بین توزیع جنسی و سن حاملگی نوزادان در دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت و دو گروه همسان بودند (جدول ۱، $p=0/297$ و $p=0/294$). همچنین اختلاف آماری معنی‌داری بین میانگین وزن هنگام تولد نوزاد انتخاب شده و در دو گروه مورد بررسی وجود داشت ($p=0/003$) (جدول ۱) (نمودار ۱).

نتایج اندازه‌گیری و مقایسه سطح فاکتورهای خونی نوزادان دو گروه نشان داد که میانگین سطح گلبول‌های سفید خون (WBC) بند ناف نوزادان در گروه مشکوک به سپسیس کمی بالاتر از نوزادان انتخاب شده از نوزادان خوش حال بود، ولیکن از لحاظ آماری این تفاوت معنی‌دار نبود ($p=0/323$ ، جدول ۲).

تفاوت وجود لکوپنی و لکوسیتوز در بین دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($p=0/126$ ؛ جدول ۲). میانگین سطح نوتروفیل بند ناف نوزادان در گروه مشکوک به سپسیس کمی بالاتر از نوزادان انتخاب شده از نوزادان خوش حال بود. این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($p=0/003$ ، جدول ۲) (نمودار ۲). تنها ۱/۷ درصد (۳ نفر) از نوزادان مورد مطالعه دچار لکوسیتوز (WBC بیش از سی هزار بر میلی‌متر مربع) بودند. میانگین سطح ESR خون بند ناف نوزادان مورد مطالعه $1/7 \pm 1/8$ میلی‌متر بر ساعت بود.

میانگین سطح ESR خون بند ناف نوزادان در گروه مشکوک به سپسیس نیز کمی بالاتر از نوزادان انتخاب شده از نوزادان خوش حال بود (جدول ۲،

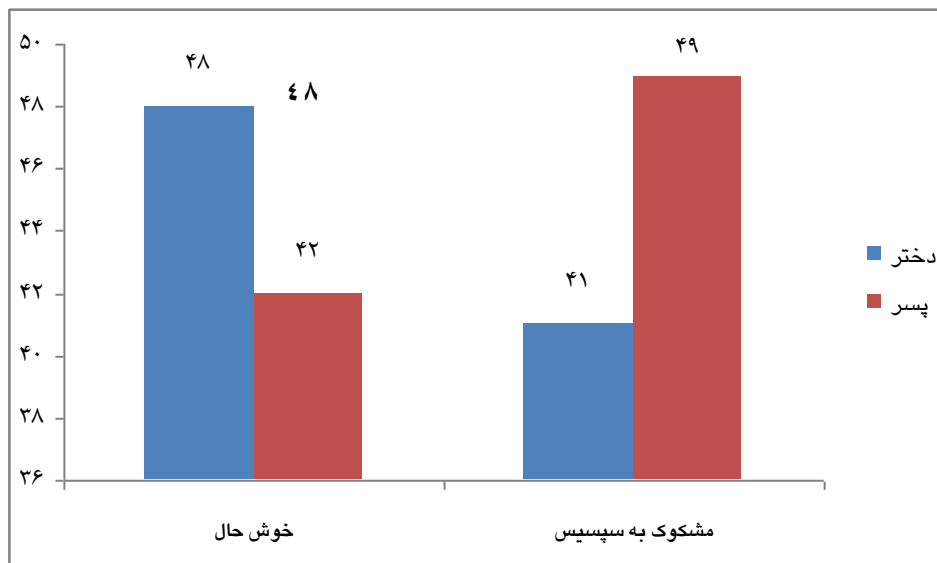
سطح ESR خون بند ناف ۹/۵ درصد از نمونه‌های مورد مطالعه بالاتر از ۳ بود. درصد فراوانی نوزادان در گروه مشکوک به سپسیس که سطح ESR خون بند ناف آنها بالاتر از ۳ بود، به طور معنی‌داری بیشتر از نوزادان خوش حال بود ($p=0/023$ ، جدول ۲) (نمودار ۲).

سطح CRP خون بند ناف تمامی نوزادان گروه خوش حال، صفر بود، اما میانگین سطح CRP خون بند ناف نوزادان در گروه مشکوک به سپسیس، $1/7 \pm 0/82$ میلی‌گرم بر لیتر بود (حداقل: ۰ میلی‌گرم بر لیتر و حداکثر: ۱۶ میلی‌گرم بر لیتر). بر اساس نتایج آزمون من-ویتنی، این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0/009$). از سوی دیگر با در نظر گرفتن CUT OFF واریاسیون طبیعی، سطح CRP خون بند ناف بین دو گروه نوزادان خوش حال و مشکوک به سپسیس تفاوت معنی‌داری نداشت (افزایش چشمگیری در سطح CRP خون بند ناف نوزادان گروه مشکوک به سپسیس، مشاهده نشد) (جدول ۲) (نمودار ۲).

جدول ۱: مشخصات نوزادان مورد مطالعه به تفکیک گروه‌بندی آنها

مشخصات مورد بررسی	گروه مورد بررسی		مجموع	سطح معنی‌داری
	خوش حال	مشکوک به سپسیس		
جنس				
دختر	۵۳/۳ (۴۸)*	۴۵/۶ (۴۱)	۴۹/۴ (۸۹)	۰/۲۹۷
پسر	۴۶/۷ (۴۲)*	۵۴/۴ (۴۹)	۵۰/۶ (۹۱)	
سن حاملگی میانگین	$38/6 \pm 1/1$ †	$39/9 \pm 1/2$		۰/۲۹۴
وزن هنگام تولد (گرم)	3227 ± 367 ‡	2121 ± 641	$2683/5 \pm 527/9$	۰/۰۰۳

* اعداد داخل و خارج پرانتز به ترتیب بیانگر تعداد و درصد می‌باشند
 †. انحراف معیار ± میانگین



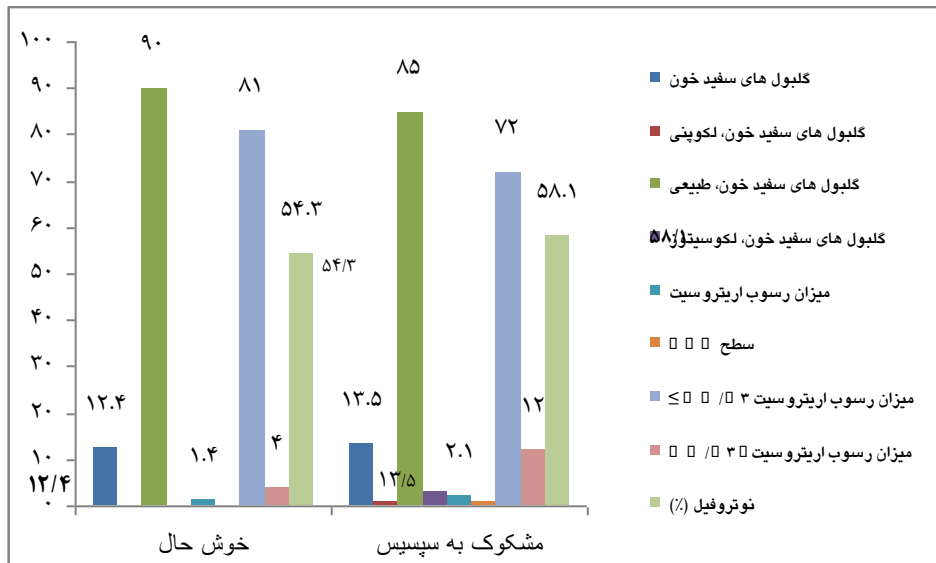
نمودار ۱: تعداد نوزادان مورد مطالعه به تفکیک گروه‌بندی آنها حسب جنس

جدول ۲: وضعیت فاکتورهای خون بند ناف نوزادان مورد مطالعه به تفکیک گروه‌بندی آنها

سطح معنی‌داری	مجموع	گروه مورد بررسی		آزمایشات مورد ارزیابی
		مشکوک به سپسیس	خوش حال	
-/۰۰۰۳	۱۲/۹ ± ۴/۹	۱۳/۵ ± ۳/۵	‡۱۲/۴ ± ۵/۷	گلبول‌های سفید خون (WBC) (تعداد در هزار بر میلی‌متر مربع / × ۱۰ ^۲)
				طبقه‌بندی گلبول‌های سفید خون (WBC)
	(۱) ۰/۶	×(۱) ۱/۱	۰	لکوپنی
-/۰۱۲۶	(۱۷۵) ۹۷/۸	(۸۵) ۹۵/۵	(۹۰) ۱۰۰	طبیعی
	(۳) ۱/۷	(۳) ۳/۴	۰	لکوسیتوز
-/۰۰۱۰	۱/۸ ± ۱/۷	۲/۱ ± ۲	‡۱/۴ ± ۱/۳	میزان رسوب اریتروسیت (ESR) (میلی‌متر بر ساعت)
-/۰۰۰۹	۰/۸۲ ± ۱/۷	۰/۸۲ ± ۱/۷	۰	سطح CRP (میلی‌گرم بر لیتر)
				طبقه‌بندی میزان رسوب اریتروسیت (ESR)
	(۱۵۳) ۹۰/۵	(۷۲) ۸۵/۷	* (۸۱) ۹۵/۳	میلی‌متر بر ساعت ≤ ۳
-/۰۰۲۳	(۱۶) ۹/۵	(۱۲) ۱۴/۳	(۴) ۴/۷	میلی‌متر بر ساعت > ۳
-/۰۰۰۳	۵۶/۱ ± ۸/۹	۵۸/۱ ± ۷/۷	‡۵۴/۳ ± ۹/۵	نوتروفیل (درصد)

* اعداد داخل و خارج پرانتز به ترتیب بیانگر تعداد و درصد می‌باشند.

‡ انحراف معیار ± میانگین



نمودار ۲: مقدار اندکس های التهابی در خون بند ناف نوزادان مورد مطالعه به تفکیک گروه‌بندی آنها

بحث

معنی‌داری بالاتر از نوزادان خوش حال بود. میانگین سطح CRP خون بند ناف نوزادان در گروه مشکوک به سپسیس، کمی بالاتر از نوزادان خوش حال بود؛ ولیکن از لحاظ آماری افزایش چشمگیری در سطح CRP خون بند ناف نوزادان گروه مشکوک به سپسیس، مشاهده نشد.

میانگین سطح گلبول‌های سفید (WBC) خون بند ناف نوزادان در گروه مشکوک به سپسیس کمی بالاتر از گروه خوش حال بود. هرچند از لحاظ آماری این تفاوت معنی‌دار نبود. در این خصوص می‌توان به عدم وجود تعریف استاندارد از مقادیر طبیعی و غیرطبیعی سطح گلبول‌های سفید خون (WBC) در نمونه خون بند ناف اشاره کرد. عوامل مختلفی از جمله نوع زایمان، جنسیت، وزن هنگام تولد، گراویدیتی، پاریتی، و مدت زمان فازهای یک و دو زایمانی روی سطح گلبول‌های سفید خون (WBC) بند ناف نوزاد تأثیرگذار هستند. همچنین در بررسی میزان فراوانی لکوپنی و یا

تشخیص و درمان متناسب و به موقع سپسیس نوزادی، می‌تواند باعث کاهش عوارض آن می‌گردد. پاسخ‌های التهابی در سپسیس نوزادی زودرس با بررسی بیومارکرهای خون و نیز خون بند ناف قابل ارزیابی است. استفاده از روش‌های آزمایشگاهی ارزان و ساده جهت بررسی تغییرات بیومارکرهای التهابی به تنهایی و یا گروهی در نمونه خون بند ناف می‌تواند باعث تشخیص زودرس سپسیس و درمان‌های صحیح در این نوزادان شود (۱۱-۱۳)، لذا هدف از این مطالعه تعیین و بررسی ارتباط یافته‌های آزمایشگاهی خون بند ناف با سپسیس زودرس نوزادی بود.

در این مطالعه نتایج اندازه‌گیری و مقایسه سطح فاکتورهای خون بند ناف نوزادان نشان داد که میانگین میزان رسوب اریتروسیت (ESR) و تعداد نوتروفیل در گروه مشکوک به سپسیس، به طور

هم میانگین سطح نوتروفیل بند ناف نوزادان در گروه مشکوک به سپسیس کمی بالاتر از گروه خوش حال بود.

نتایج مطالعه آنام و همکاران بیانگر اهمیت افزایش میزان رسوب اریتروسیت (ESR) در تشخیص نوزادان مبتلا به سپسیس زودرس بود. یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج بررسی آنام و همکاران، همراستا بود. البته آنها توصیه می‌کنند که جهت غربالگری نوزادان در معرض سپسیس زودرس از سیستم امتیازدهی هماتولوژیک در نمونه خون بند ناف استفاده شود. همچنین جهت افزایش دقت مارکرهای التهابی، توصیه به بررسی همزمان چندین مارکر در خون بند ناف شد (۲۸). نتایج حاصل از این پژوهش، بیانگر عدم افزایش قابل توجه ESR بود، البته باید توجه داشت که اگر چه گفته شده است که ESR در مبتلایان به سپتی سمی باکتریال افزایش می‌یابد، ولی تأخیر در افزایش آن، در اولین بررسی ۷۰-۳۰ درصد مبتلایان دیده می‌شود (۲۹). با توجه به این نکته، شاید بتوان افزایش اندک سطح ESR را در گروه نوزادان مشکوک به سپسیس توجیه کرد. CRP قادر به عبور از سد خونی - جفتی نمی‌باشد، فلذا مقدار افزایش یافته آن در نمونه خون بند ناف بیانگر تولید آن در بدن نوزاد است (۳۰).

بررسی پاتریک و همکاران نشان داد که مقدار CRP در نمونه خون بند ناف به عنوان یک مارکرموثر در پیش‌بینی ایجاد سپسیس نوزادی زودرس محسوب می‌شود. نتایج پژوهش حاضر نیز موید افزایش مقدار

لکوسیتوز، اختلاف آماری معنی‌داری در بین نوزادان دو گروه مشاهده نشد. این یافته گواه این مطلب است، که حتی در صورتی که نوزادان مشکوک به سپسیس به درستی انتخاب شده باشند، ارزیابی سطح گلبول‌های سفید (WBC) خون بند ناف به تنهایی از حساسیت لازم برای تأیید تشخیص برخوردار نمی‌باشد. از دیگر علل لکوپنی و یا لکوسیتوز می‌توان به استرس ناشی از زایمان یا لکوسیتوز فیزیولوژیک اشاره کرد (۱۲). در مطالعه حاضر، اختلاف آماری معنی‌داری بین توزیع جنسی و وزن هنگام تولد نوزادان دو گروه وجود نداشت، که با یافته‌های مطالعه همت یار و همکاران مطابقت داشت (۱۲).

نتایج بررسی روتشنکر و همکاران نشان داد که افزایش اندکس‌های شمارش کامل سلول‌های خونی نمونه خون بند ناف از جمله تعداد نوتروفیل‌ها می‌تواند به عنوان یک ابزار تشخیصی در غربالگری نوزادان در معرض خطر ایجاد سپسیس زودرس استفاده شود (۲۵). یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج بررسی روتشنکر، همراستا بود.

مطالعه بیولیو و همکاران بیانگر این مطلب بود که وجود نوتروپنی با ایجاد سپسیس زودرس نوزادی مرتبط بود. وجود نوتروپنی در تشخیص سپسیس زودرس نوزادی دارای اختصاصیت بالا و حساسیت پایین بود (۲۶). نتایج بررسی استیل و همکاران موید این مطلب بود که افزایش میانگین تعداد نوتروفیل در نمونه خون بند ناف با ایجاد سپسیس زودرس نوزادی مرتبط بود ($p < 0.01$) (۲۷). در مطالعه حاضر

افزایش پایدار CRP تشخیص سپسیس نوزادی
محتمل‌تر خواهد بود (۳۴).

نتایج مطالعه سورسا و همکاران که با هدف
تعیین میزان پروتئین واکنشی C (CRP) در سرم
نوزادان مبتلا به سپسیس و تأثیر سن حاملگی بر
سطح CRP صورت گرفت، نشان داد که در موارد
عفونت با شروع زودهنگام، سطوح CRP، با افزایش
سن حاملگی و وزن هنگام تولد مرتبط است ($p < 0.05$).
یکی از مهم‌ترین دلایل این مسئله بلوغ بیشتر کبد و در
نتیجه توانایی آن در جهت ساخته شدن پروتئین‌های
مختلف از جمله پروتئین واکنشی C بود (۲۹). نتایج
پژوهش حاضر نیز همراستا با یافته‌های مطالعه
سورسا و همکاران بود. فلذا افزایش چشمگیری در
سطح CRP خون بند ناف نوزادان گروه مشکوک به
سپسیس، مشاهده نشد.

بررسی میتال و همکاران نشان داد که افزایش
پروتئین‌های سرمی واکنش فاز حاد ساخته شده در
کبد می‌تواند بیانگر اهمیت پاسخ التهابی کبدی در
مراحل اولیه سپسیس نوزادی باشد. استفاده از این
بیومارکرهای التهابی در خون بند ناف ضمن ارتقاء
روش‌های تشخیصی، با شناسایی مکانیسم‌های دخیل
در پاتوفیزیولوژی عفونت‌های پره‌ناتال در نوزادان
نارس باعث دستیابی به استراتژی‌های درمانی کارآمد
خواهد شد (۲۴).

روش قطعی در تشخیص سپسیس نوزادی
کشت خون است. این روش ضمن زمان بر بوده و
دارای احتیاطاتی است که باعث نتایج کاذب می‌شوند.

CRP در نمونه خون بند ناف نوزادان مشکوک به
سپسیس بود. از طرفی خون بند ناف، نمونه‌ای ارزان
و در دسترس جهت تعیین وقوع واکنش‌های التهابی در
بدن جنین، قبل تولد نوزاد می‌باشد (۳۱). از سوی دیگر
نتایج مطالعه کومار و همکاران بیانگر این مطلب بود
که مقادیر CRP در طی ۱۰-۶ ساعت بعد از مواجهه با
عفونت شروع به افزایش می‌نماید. سپس در طی ۲-۳
روز به حداکثر میزان خود می‌رسد (۳۲).

سن حاملگی نیز به عنوان یک فاکتور مؤثر
مثبت در افزایش مقدار CRP در نظر گرفته
می‌شود (۳۳). نتایج مطالعه چاچا و همکاران نیز نشان
داد که سطح CRP نوزادان مشکوک به سپسیس در
زمان ورود به بخش مراقبت ویژه نوزادان و به
خصوص در ۱۲ ساعت اولیه بروز علائم سپسیس،
پایین می‌باشد (۳۴).

اندازه‌گیری مقدار CRP برای تشخیص
سپسیس نوزادی دارای محدودیت‌های ذیل است.
مقادیر طبیعی برای CRP در دوره نوزادی تعریف
نشده است و اثبات مقادیر بالای غیر طبیعی وابسته به
وجود علائم بالینی در نوزاد می‌باشد. از سوی دیگر
افزایش مقدار CRP به طور فیزیولوژیک پس از یک
زایمان سخت، خون‌ریزی داخل بطنی، دیسترس
جنینی، آسفیکسی پری‌ناتال و آسپیراسیون مکنونیوم
ایجاد می‌شود. در این شرایط بعد از گذشت ۲۴-۴۸
ساعت مقدار CRP طبیعی خواهد شد. با عنایت به
موارد فوق تأیید تشخیص وجود سپسیس نیازمند
اندازه‌گیری سریالی CRP خواهد بود. در صورت

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که میانگین میزان رسوب اریتروسیت (ESR) و نوتروفیل در گروه مشکوک به سپسیس، به طور معنی‌داری بالاتر از نوزادان خوش حال بود. میانگین سطح CRP خون بند ناف نوزادان در گروه مشکوک به سپسیس، کمی بالاتر از گروه خوش حال بود. ولیکن از لحاظ آماری افزایش قابل توجه در سطح CRP خون بند ناف نوزادان گروه مشکوک به سپسیس، مشاهده نشد. همچنین میانگین سطح گلبول‌های سفید (WBC) خون بند ناف نوزادان در گروه مشکوک به سپسیس کمی بالاتر از نوزادان خوش حال بود، فلذا استفاده از نتایج آزمایشگاهی به طور هم زمان در کنار یافته‌های بالینی تنها می‌توانند برای تعیین نوزادان در معرض خطر سپسیس، مفید باشند.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دکترای تخصصی اطفال با کد اخلاق ۱۴۰۰۱۸۰۰ مرکز تحقیقات رشد می‌باشد، که با حمایت مالی و معنوی این دانشگاه انجام شد. بدین وسیله نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی از واحد توسعه و تحقیقات بالینی کوثر و حمایت‌های مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی قزوین اعلام می‌دارند.

در صورت استفاده مادر از آنتی بیوتیک در حین یا بعد از زایمان مقدار باکتری در خون نوزاد کاهش می‌یابد و این در حالی است که قاعدتاً حجم خون کمی از نوزاد می‌توان گرفت. گاهی به علت خطاهای تکنیکی در گرفتن خون به روش آسپتیک، میزان آلودگی نمونه خون افزایش می‌یابد. از سوی دیگر استافیلوکوک کوآگولاز منفی و استافیلوکوک اپیدرمیدیس که فلور طبیعی پوست می‌باشند، در نوزادان ترم و نارس به عنوان ارگانسیم پاتوژن محسوب می‌شوند (۲۵). چنانچه یک مارکر قابل اعتماد برای شناسایی عفونت، قبل یا بعد از شروع اولین علائم سستی سمی وجود داشت، درمان این گروه از نوزادان بسیار سهل می‌شد.

تفاوت‌هایی بین گروه مطالعه و شاهد به جز خصوصیات مورد بررسی وجود داشت که در مواردی برخی از آنها نتایج را تحت تأثیر قرار داده‌اند، لذا پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آتی با جمعیت بیشتر و زمان مطالعه طولانی‌تر، کنترل متغیرهای مخدوش کننده با انتخاب جمعیت همگن و یا استفاده از روش‌های آماری مناسب انجام گیرد. از دیگر محدودیت‌های مطالعه می‌توان به ساده نبودن اعتمادسازی والدین نوزادان جهت مشارکت در پژوهش و در نتیجه کم بودن حجم نمونه و عدم تکرار آزمایش‌ها در بازه‌های زمانی مختلف به دلیل محدودیت منابع مالی، عدم مراجعه تمامی نوزادان در زمان مقرر جهت انجام معاینات و همچنین احتمال مراجعه آنها به سایر پزشکان در موارد بروز مشکل، اشاره کرد.

REFERENCES

- 1.Satar M, Engin Arısoy A, Han Çelik I. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi. Türk Pediatri Arşivi 2018; 53(1): 88-100.
- 2.Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Committee on Infectious diseases. Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics 2018; 142(6): e20182894.
- 3.Good PI, Hooven TA. Evaluating newborns at risk for early-onset sepsis. Pediatric Clinics 2019; 66(2): 321-31.
- 4.Hosseini MB, Abdoli Oskouei S, Heidari F, Sadat Sharif A, Salimi Z, Sharif SA. Clinical guideline adaptation for treatment of neonatal sepsis based on frequency of microbial agents. Iranian Journal of Neonatology IJN 2020; 11(1): 1-1.
- 5.Markanday A. Acute phase reactants in infections: evidence-based review and a guide for clinicians. In open Forum Infectious Diseases 2015; 1(3): 20.
- 6.Gulhar R, Jialal I. Physiology, acute phase reactants. In Stat Pearls Enet, 2019.
- 7.Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. Jornal De Pediatria 2020 Mar 1;96:80-6.
- 8.Asif F. Hematologic scoring system (HSS); a simple diagnostic tool to detect Early Neonatal Sepsis in a Resource Limited Setup. Journal of Medical Practice and Review 2018; 27; 2(05).
- 9.Gandhi P, Kondekar S. A Review of the different haematological parameters and biomarkers used for diagnosis of neonatal sepsis. EMJ Hematol 2019; 7(1): 85-92.
- 10.Bhalodia MJ, Hippargi SB, Patil MM. Role of hematological scoring system in diagnosis of neonatal sepsis. Journal of Clinical Neonatology 2017; 6(3): 144.
- 11.Vincent JL. The clinical challenge of sepsis identification and monitoring. PLoS Medicine 2016; 13(5): 1-10.
- 12.Hematyar M, Najibpour R, Bayesh S, Hojjat A, Farshad A. Assessing the role of clinical manifestations and laboratory findings in neonatal sepsis. Arch Pediatr Infect Dis 2017; 5(1): e29985.
- 13.Guo J, Luo Y, Wu Y, Lai W, Mu X. Clinical characteristic and pathogen spectrum of neonatal sepsis in Guangzhou city from june 2011 to june 2017. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research 2019; 25: 2296.
- 14.Makkar M, Gupta C, Pathak R, Garg S, Mahajan NC. Performance evaluation of hematologic scoring system in early diagnosis of neonatal sepsis. J Clin Neonatol 2013; 2(1): 25-9.
- 15.Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin Jr DK, Li J, Clark RH, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J 2012; 31(8): 799-802.
- 16.Saboohi E, Saeed F, Khan RN, Khan MA. Immature to total neutrophil ratio as an early indicator of early neonatal sepsis. Pakistan Journal of Medical Sciences 2019; 35(1): 241.
- 17.Celik IH, Arifoglu I, Arslan Z, Aksu G, Bas AY, Demirel N. The value of delta neutrophil index in neonatal sepsis diagnosis, follow-up and mortality prediction. Early Human Development 2019; 131: 6-9.
- 18.Fan Y, Yu JL. Umbilical blood biomarkers for predicting early-onset neonatal sepsis. World Journal of Pediatrics 2012; 8(2): 101-8.
- 19.Huetz N, Launay E, Gascoin G, Leboucher B, Savagner C, Muller JB, et al. Potential impact of umbilical-cord-blood procalcitonin-based algorithm on antibiotics exposure in neonates with suspected early-onset sepsis. Frontiers in Pediatrics 2020; 8: 127.
- 20.Gilfillan M, Bhandari V. Neonatal sepsis biomarkers: where are we now? Research and Reports in Neonatology 2019; 9: 9-20.
- 21.Su H, Chang S, Han C, Wu K, Li M, Huang C, et al. Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis—a systemic review and meta-analysis. Journal of Perinatology 2014; 34(4): 268-74.
- 22.Huetz N, Launay E, Gascoin G, Leboucher B, Savagner C, Muller JB. Potential impact of umbilical-cord-blood procalcitonin-based algorithm on antibiotics exposure in neonates with suspected early-onset sepsis. Frontiers in Pediatrics 2020; 8: 127.

23. El Farargy MS, El-sharkawy HM, Attia GF. Study of some cord blood markers as early predictors of neonatal sepsis. *Curr Pediatr Res* 2018; 22(3): 232-8.
24. Mithal LB, Palac HL, Yogev R, Ernst LM, Mestan KK. Cord blood acute phase reactants predict early onset neonatal sepsis in preterm infants. *PLOS One* 2017; 12(1): 1-16.
25. Rotshenker-Olshinka K, Shinwell ES, Juster-Reicher A, Rosin I, Flidel-Rimon O. Comparison of hematologic indices and markers of infection in umbilical cord and neonatal blood. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2014; 27(6): 625-8.
26. Beaulieu E, Massé E, Dallaire F. Cord blood neutropenia is an independent predictor of early sepsis. *Journal of Perinatology* 2017; 37(11): 1204-9.
27. Stiel CU, Ebenebe CU, Trochimiuk M, Pagarols Raluy L, Vincent D, Singer D, et al. Markers of Netosis do not predict neonatal early onset sepsis: a pilot study. *Frontiers in Pediatrics* 2020; 7: 555.
28. Annam V, Medarametla V, Chakkirala N. Evaluation of cord blood-haematological scoring system as an early predictive screening method for the detection of early onset neonatal sepsis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR* 2015; 9(9): SC04.
29. Sorsa A. Diagnostic significance of white blood cell count and c-reactive protein in neonatal sepsis; asella referral hospital, south east ethiopia. *The open Microbiology Journal* 2018; 12: 209.
30. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clinical Chemistry* 2003; 49(1): 60-8.
31. Patrick R, Rajan A, Soans ST, Shriyan A. Cord C-reactive protein as a marker for early onset neonatal sepsis children. *Int J Contemp Pediatr Int J Contemp Pediatr [Internet]* 2017; 44(2): 527-9.
32. Kumar N, Dayal R, Singh P, Pathak S, Pooniya V, Goyal A, et al. A comparative evaluation of presepsin with procalcitonin and crp in diagnosing neonatal sepsis. *Indian J Pediatr* 2019; 86(2): 177-9.
33. Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, De Curtis M. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clinica Chimica Acta* 2011; 412(11-12): 1053-9.
34. Chacha F, Mirambo MM, Mushi MF, Kayange N, Zuechner A, Kidenya BR, et al. Utility of qualitative C-reactive protein assay and white blood cells counts in the diagnosis of neonatal septicemia at Bugando medical center, Tanzania. *BMC Pediatr* 2014; 14(1): 248.
35. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clinica Chimica Acta* 2015; 451: 46-64.

Association of Laboratory Findings of Umbilical Cord Blood with Premature Neonatal Sepsis

Habibi M¹, Moradzadeh E², Fallahnejad M³, Samieirad F^{4*}

¹Department of Pediatrics, Clinical Research Development Unit, Kowsar Hospital, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran, ²Department of Pediatrics, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran, ³Departments of Health, Razi Scholars Institute, Zanzan University of Medical Sciences, Zanzan, Iran, ⁴Department of Pathology, Clinical Research Development Unit, Kowsar Hospital, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Received: 12 Aug 2020 Accepted: 30 Sep 2020

Abstract:

Background & aim: Finding one or combination of effective biomarkers is very important for predicting premature neonatal sepsis. On the other hand, the use of umbilical cord blood samples in laboratory tests, in addition to simplicity and availability, also indicates the metabolic condition of the infant. The aim of this study was to determine and evaluate the relationship between laboratory findings of umbilical cord blood and premature neonatal sepsis.

Methods: The present descriptive-analytical cross-sectional study was conducted on 180 neonates including: 90 neonates suspected of premature sepsis (group one) and 90 healthy neonates (group two), who were in neonatal wards between February 2014 and 2015. The neonatal intensive care unit of Kowsar Hospital was evaluated. Information on all neonates was collected in a checklist including sex, birth weight, gestational age, white blood cell count, neutrophil percentage, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and the level of C-reactive protein (CRP). Data were analyzed using independent t-test, paired t-test, Mann-Whitney and Wilcoxon tests

Results: The mean erythrocyte sedimentation rate (ESR) and neutrophil count in the suspected sepsis group were significantly higher than in happy infants. The mean level of umbilical cord CRP in infants suspected of having sepsis was slightly higher than in healthy infants, no statistically significant increase was seen in umbilical cord CRP levels in infants suspected of having sepsis.

Conclusion: The results of the present study revealed that the laboratory tests used in the study together as a predictor in the diagnosis of premature neonatal sepsis was reliable. The mean erythrocyte sedimentation rate (ESR) and neutrophil count in the suspected sepsis group were significantly higher than in happy infants. The mean CRP level of neonatal cord blood in the suspected sepsis group was slightly higher than the happy group.

Keywords: Cord blood, Suspected early onset sepsis, Neonatal, Biomarker, Inflammatory.

Corresponding author: Samieirad F, Department of Pathology, Clinical Research Development Unit, Kowsar Hospital, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
Email: fsamieerad@qums.ac.ir

Please cite this article as follows:

Habibi M, Moradzadeh E, Fallahnejad M, Samieirad F. Association of Laboratory Findings of Umbilical Cord Blood with Premature Neonatal Sepsis. *Armaghane-danesh* 2021; 26(1): 90-103.