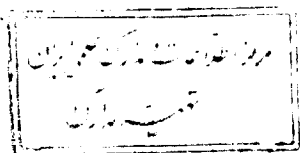


به نام خداوند جان و خرد

۱۶/۵۱

دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
دانشکده پزشکی

۱۳۷۸ / ۲ / ۲۷



پایان نامه

جهت دریافت دکترای تخصصی کودکان

موضوع:

بررسی اهمیت تشخیص پاسخ سریال CRP در نوزادان عفونی بستری شده در بخش
نوزادان بیمارستان طالقانی کرمانشاه از اول فروردین ماه تا پایان اسفند ماه ۱۳۷۵

استاد راهنما:

خانم دکتر شمس وزیریان

استاد مشاور:

آقای دکتر علی اصغر عالی پور

نگارش:

دکتر آنتیا رنجبر

سال تحصیلی ۷۶-۱۳۷۵

1141/2

۲۴۱۶۱

تقدیم به اساتید ارجمند سرکار خانم دکتر وزیریان و جناب
آقای دکتر عالی پور که از رهنمودها و دانش ایشان
در تهیه این رساله بهره مند شدم

۱ مقدمه:

فصل اول

۳ عفونت ها در نوزادان

۳ سپسیس نوزادی

۴ اپیدمیولوژی

۵ اتیولوژی

۵ پاتوژنز

۷ علائم بالینی

۹ تشخیص

۱۰ شرح حال مادری

۱۰ روش میکروب شناسی

۱۳ پونکسیون لومبار

۱۴ ارزیابی رادیولوژیک

۱۵ آزمایشات کمکی در تشخیص سپسیس

۱۶ شمارش کل و افتراقی و شکل گلبولهای سفید

۱۸ شمارش پلاکت

۱۸ پروتئین های مرحله حاد

۱۹ C-Reactive Protein

۲۳ فیبرینوژن

۲۳ هابتوگلوبولین

۲۴ آلفایک-گلیکوپروتئین اسید

۲۵ سرعت سویمانتاسیون گلبولهای سرخ

۲۵ سابِر پروتئین های واکنشی فاز حاد

۲۶ مطالعات آزمایشگاهی اضافی

۲۸ روش غربالگری سپسیس نوزادی

۲۹ درمان

فصل دوم

۳۴ روش کار

۳۵ نتایج

۳۸ بحث

۴۰ خلاصه

۴۱ منابع

سپسیس نوزادی از جمله بیماریهای خطرناک و شایع در طی این دوره می باشد که در صورت تشخیص سریع و درمان مناسب میزان مرگ و میر آن به میزان چشمگیری کاهش می یابد. متأسفانه تشخیص سریع سپسیس هنوز هم جزء مشکلات طب نوزادان است زیرا علائم آن در ابتدا ممکن است خفیف باشد و علائم واضح آن هم با بسیاری از بیماری های دوره نوزادی مشابه است. جدا کردن میکرو ارگانیسم از مایعات و احیاناً بافتهای بدن نوزاد توسط کشت مطمئن ترین روش تشخیص است ولی به سرعت نمی تواند پاسخ بدهد و حداقل ۲۴-۴۸ ساعت زمان نیاز دارد.

این مشکلات باعث شده که محققین در تلاش برای یافتن شاخصی حساس و اختصاصی باشند که بتواند تشخیص زودرس سپسیس را ممکن سازد. یکی از بهترین شاخص ها در حال حاضر C-Reactive Protein است که از حساسیت بیشتری در تشخیص سپسیس نسبت به سایرین برخوردار است ولی در سایر آسیب های بافتی و التهابات غیر عفونی مانند آسفکسی نیز سطح آن افزایش می یابد در این بررسی ما به مقایسه پاسخ C-Reactive Protein در سه گروه از نوزادان که از نظر تشخیص اولیه سپسیس مشترک اند می پردازیم:

- نوزادانی که بوسیله کشت خون تشخیص سپسیس در آنها ثابت شده.
- نوزادانی که احتمالاً مبتلا به سپسیس هستند.
- نوزادانی که بیماری غیر عفونی دارند.

هدف از این بررسی پی بردن به ارزش اندازه گیری نیمه کمی CRP در افتراق سپسیس از بیماری هایی است که جزء تشخیص افتراقی آن ، می باشد .
در فصل اول این پایان نامه مروری بر تعریف و تشخیص سپسیس داریم و در فصل دوم به روش انجام کار و نتایج حاصله می پردازیم .

با تشکر نگارنده

فصل اول

عفونت ها در نوزادان

عفونت ها از علل شایع و مهم مرگ و میر در دوره نوزادی هستند . حدوداً ۲٪ جنین ها در داخل رحم و بیش از ۱۰٪ نوزادان در طی زایمان یا اولین ماه زندگی دچار عفونت می شوند. در مطالعات مختلف بین ۲۵-۴۰٪ نوزادان پس از مرگ کشت خون مثبت داشته اند که نیمی از آنها از زمان حیاط مشخص نشده است^۲

وضعیت منحصر بفرد عفونت ها در دوره نوزادی در نتیجه وجود تعدادی از عوامل است :

۱- راه های مختلف برای انتقال عوامل عفونی از مادر به جنین و یا نوزاد تازه متولد شده وجود دارد .

۲- نوزاد ممکن است توانائی کمتری در پاسخ دهی به عفونت داشته باشد . که علت این امر نواقص منفرد یا متعدد سیستم ایمنی شامل سیستم رتیکولواندوقلیال ، کمپلمان ، لوکوسیت های پلی مورفونوکائوسیتوکینها ، آنتی بادی وایمنی با واسطه سلولی است .

۳- وجود همزمان سایر بیماری ها در نوزاد غالباً تشخیص و درمان عفونتهای نوزاد را پیچیده تر می سازد .

۴- تظاهرات بیماریهای عفونی در نوزادان بشدت متغیر است^۱ .

سپسیس نوزادی Neonatal Sepsis

سپسیس نوزادی و سینی سمی نوزادی واژه هایی هستند که برای توصیف پاسخ سیستمیک به عفونت در نوزادان متولد شده به کار می رود . اتفاق نظر در مورد کاربرد آن در عفونت باکتریال یا کشت خون مثبت یا بیماری شدید وجود ندارد

۱. بعضی عبارت سپسیس نوزادی را برای توصیف بیماری در شیرخواران زیر یکماه که از لحاظ بالینی بیمار بنظر می رسند و کشت خون مثبت دارند، به کار می برند^۲. افزایش سریع اطلاعات در پاتوژنز سپسیس و دسترسی به درمان های جدید منجر به بحث های قابل توجه در زمینه تعریف مناسب سپسیس شده است و در آینده تعریف دقیق تری از آن خواهد شد. در حال حاضر معیار های سپسیس باید شامل عفونت مسجل در یک نوزاد با بیماری سیستمیک شدید باشد که علت غیر عفونی برای شرایط پاتوفیزیولوژیک غیر طبیعی آن وجود نداشته یا غیر محتمل باشد. بیماری سیستمیک شدید در نوزادان ممکن است در نتیجه آسفاکسی پریناتال و بیماریهای دستگاه تنفس، قلبی، متابولیک عصبی یا خونی ایجاد شود. باکتریها و قارچ ها عوامل اتیولوژیک معمول هستند ولی ویروس ها بندرت و تک یاخته نیز ممکن است سپسیس ایجاد کنند. کشت خون ممکن است منفی بوده و مشکل تشخیص عامل بیماری زا را افزایش دهد. سرانجام عفونت با یا بدون سپسیس ممکن است همزمان با بیماری غیر عفونی در نوزادان وجود داشته باشد^۱.

اپیدمیولوژی

شیوع سپسیس نوزادی بین کمتر از ۱/۸ تا ۸/۱ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد زنده متغیر است^۳. شیوع مننژیت معمولاً کسری از تعداد نوزادان مبتلا به سپسیس است. مننژیت در دوره نوزادی شایع تر از بقیه دوران زندگی است. تغییر شیوع آن از بیمارستانی تا بیمارستان دیگر ممکن است در ارتباط با نارسایی، مراقبت های حین حاملگی، اداره زایمان و شرایط محیطی در بخش باشد. شیوع بطور مشخصی در نوزادان کم وزن و در حضور عوامل خطر ساز

مادری یا نشانه های کوریوآمینونیت همچون پارگی طول کشیده پرده ها (بیشتر از ۱۸ ساعت) تب هنگام زایمان (بیشتر از ۳۷/۵) و لوکوسیتوز مادری (بیش از ۱۸۰۰۰)، حساسیت رحمی و تاکی کاردی جنینی (بیش از ۱۸۰ منو به ۲ دقیقه) افزایش می یابد. عوامل خطر ساز در میزبان عبارتند از: جنس مذکر، نواقص ایمنی مادرزادی یا تکاملی، گالاکتوزمی (برای ایشرشیاکومی) تجویز آهن داخل عضلانی (برای E coli)، ناهنجاری های مادرزادی (فقدان طحال میلو مننگوسل)، آمفالیت و دوقلویی. نارسی هم در سپسیس زودرس و هم در نوع دیر رس عامل خطر است!

اتیولوژی

باکتری ها، ویروس ها، قارچ ها و بندرت تک یاخته ها ممکن است سپسیس نوزادی را بوجود آورند شایع ترین عامل سپسیس زودرس استرپتوکوک گروه β (GBS) و باکتری های روده ای حاصل از مجرای تناسلی مادر می باشند. سپسیس دیررس ممکن است در ارتباط با GBS، ویروس هرپس سیمپلکس (HSV)، انترو ویروس ها و K_1 E coli باشد. در نوزادان کم وزن شایع ترین پاتوژنها در سپسیس ویروس کاندیدا و استافیلوکوک کواگولار منفی می باشند.

پاتوژنز:

استنشاق مایع آنیوتیک عفونی بندرت در رحم ایجاد پنومونی و سپسیس می نماید که با دستپرس جنینی و آسفکسی نوزادی تظاهر می نماید. مکانیسم عفونت بعد از تولد تماس با پاتوژنها به هنگام زایمان، در بخش، و یا در

جامعه می باشد تظاهرات فیزیولوژیک پاسخ التهابی با واسطه انواعی از سایتوکینهای پیش التهابی است که اصلی ترین آنها فاکتور نکروز بافتی (TNF)، اینترلوکین-۱ و اینترلوکین-۶ (IL6) و با فعال سازی سیستم کمپلمان و انعقادی انجام می پذیرد. مطالعات در نوزادان محدود بوده ولی بنظر می رسد برخی محصولات سایتوکینها کاهش یافته که بطور ثابت همراه با اختلال در پاسخ التهابی دیده می شود. با این حال سطوح بالای IL6 و TNF و فاکتور فعال کننده پلاکتی در نوزادان مبتلا به سپسیس نوزادی و انتروکولیت نکرودان گزارش شده است. IL6 بنظر می رسد سایتوکینی باشد که بیش از همه در سپسیس های نوزادی افزایش می یابد، فیبرونکتین یک گلوپکو پروتئین چند کاره است که در پلازما و سطح سلول های اپی تلیالی و غشاء پایه و بافت همبندی دیده می شود. در پلازما به عنوان یک عامل غیر اختصاصی اپسونیزاسیون عمل می کند سطح آن در پلاسمای نوزادان یطور طبیعی پائین است و با سن حاملگی نسبت عکس دارد. در نوزادان با سپسیس سطح این گلیکو پروتئین به میزان قابل ملاحظه ای پائین تر از نوزادان سالم کنترل می باشد. نقصان کمی و کیفی در نترفیل های نوزادان نیز از علل ناقص بودن سیستم ایمنی آنهاست این نقصان در زمان استرس و عفونت مشخص تر می شود و شامل کموتاکسی مختل، کاهش گیرنده C3Bi، کاهش فاگوسیتوز باکتریها و اشکالات متابولیسم اکسیداتیو است. میزان ذخیره نترفیل در مقایسه با بالغین به میزان قابل توجهی کمتر است.^۲

علائم بالینی:

دیسترس جنینی ممکن است نخستین علامت سپسیس در نوزاد باشد که در حین زایمان و یا در فاصله کوتاهی بعد از آن رخ داده نمره آپکار که نشانه دیسترس قبل یا حین زایمان است نیز در ارتباط با سپسیس نوزادی است. در یک تحقیق احتمال سپسیس در نوزادان متولد شده به طریقه واژنیال که آپکار پنج دقیقه اول تولد کمتر از ۷ بوده، ۵۶ بار بیشتر از نوزادان متولد شده با آپکار بالاتر بود مشاهدات بالینی با وجود محدودیت هایش هنوز هم به عنوان عملی ترین وسیله تشخیصی برای تشخیص عفونت شدید باکتریال در نوزادان بشمار می رود. علائم اولیه اغلب خفیف اند و شبیه علائم بسیاری از بیماریهای غیر عفونی می باشند. خوب شیر نخوردن - کاهش فعالیت و سر حال بنظر نرسیدن ممکن است تنها شواهد موجود عفونت باشند و اغلب توسط مادر یا پرستار بیچه مشخص می شوند. بیشتر علائم برجسته شامل تنگی نفس، آپنه، خواب آلودگی، تب یا کاهش درجه حرارت، زردی، استفراغ، اسهال تظاهرات پوستی شامل پتشی، آبه و اسکالما می باشند.

- خوب نبودن حال عمومی، جزء علائم اولیه است، در این حالت نوزاد مختصری شل و بی حال و رنگ پریده و یا مختصری تحریک پذیر و بی توجه به اطراف به نظر می رسد و خوب شیر نمی خورد.
- تغییرات درجه حرارت، درجه حرارت زیر ۳۶/۵ و بالای ۳۷/۸ در درجه حرارت متعادل اتاق در غیاب دهیدراتاسیون اگر برای چند ساعت ثابت باقی بماند بیانگر عفونت است تا خلاف آن ثابت شود.
- دیسترس تنفسی، علائم دیسترس تنفسی شامل تاکی پند، ناله کردن، حرکت پره های بینی، استفاده از عضلات فرعی تنفسی، رال و کاهش صداهای

تنفسی یافته های شایع و مهمی هستند . سندرم دیستریس تنفسی و پنومومی
آسپیراسیون باید بعنوان تشخیص افتراقی در نظر گرفته شوند .
• آپنه یکی از اختصاصی ترین نشانه های سپسیس است ولی معمولاً دیررس
است .

• اختلالات قلبی عروقی ، شامل تاکی کاردی ، آریتمی ، خونرسانی محیطی
ضعیف که در نبود بیماری های قلبی مادرزادی رخ می دهند علائم حساس
سپسیس هستند .

• زردی حدوداً در یک سوم نوزادان با سپسیس وجود دارد و همچنین علامت
شایعی از عفونت دستگاه ادراری در نوزاد بشمار میرود ممکن است ناگهانی یا
تدریجی بروز کند و گاهی تنها علامت سپسیس است بروز زردی با نوع باکتری
پاتوژن ارتباطی ندارد .^۱ در هر زمان از دوره نوزادی که زردی بطور ناگهانی
بروز کند احتمال عفونت وجود دارد .^۲

• علائم گوارشی ، مشکلات گوارشی شامل : بی لشتهایی ، اسهال ، استفراغ ،
اتساع شکم جزء علائماولیه و شایع سپسیس بشمار می روند .^۳
• تظاهرات پوستی که ممکن است همراه باکتری باشد شامل سلولیت ، آبسه ،
پتشی ، پورپورا ، اسکلرما ، اریتمامولتیفورم و اکتیما هستند .^۴ اسکلرما تظاهر غیر
اختصاصی هر بیماری شدید و دوره نوزادی است . ممکن است در نوزادی که
چند روز سپتیک بوده دیده شود ولی دیدن آن در شروع بیماری نادر است .

• فلج کاذب ، ناتوانی در حرکت یک اندام بهمراه گریه کردن کودک به هنگام
حرکت دادن آن اندام ممکن است اولین علامت آرترت و استئو میلیت باشد .
• عدم وزن گیری در عفونت حاد معمولاً دیده نمی شود ولی ممکن است با
عفونت های مزمن خفیف مانند عفونت ادراری همراه باشد .

• تظاهرات سیستم اعصاب مرکزی . گریه با صدای بلند ، برجسته شدن ملاحظ
، برگشتن سر به عقب و تشنج علائم دیررس مننژیت نوزادی هستند که احتمالاً
به سوی التهاب مغز و ترمبوفلیت پیشرفت کرده و با پیش آگهی بد همراه اند .
در هیچ یک از عفونت های دیگر دوره نوزادی تشخیص زودهنگام بیماری بر
اساس علائم بالینی غیر اختصاصی به اندازه این بیماری با ارزش نیست .
• اختلال خونریزی دهنده : انعقاد داخل عروقی منتشر با پتشی و خونریزی از
محل تزریقات دستگاه گوارش و سیستم ادراری از علائم دیررس سپسیس
هستند .^۲

تشخیص :

تشخیص سپسیس در نوزاد با تکیه به علائم بالینی به تنهایی مشکل
است زیرا علائم بالینی در ابتدا خفیف و غیر اختصاصی اند ولی بسدعت
پیشرفت میکنند لذا برای تشخیص علاوه بر شرح حال و معاینه دقیق نوزاد نیاز
به استفاده از بررسی های پاراکلینیک می باشد که با ارزش ترین آنها جدا کردن
میکرو ارگانیسم از مایعات و یا بافت های بدن نوزاد توسط کشت است .
در نوزاد با سپسیس عفونت های موضعی در هر ارگانی می توانند بروز
کنند در این حالت معمولاً علائم عمومی مربوط به سپسیس وجود دارد و علائم
مربوط به عفونت موضعی را تحت شعاع قرار داده است . بنابراین در ارزیابی هر
نوزاد با احتمال باکتری می باید یک بررسی دقیق از نظر کانون اولیه یا ثانویه
عفونت مانند مننژیت ، پنومونی ، عفونت دستگاه ادراری ، عفونت گوش میانی ،
آرتریت عفونی ، استئومیلیت و پریتونیت باشد .^۴

شرح حال مادری :

زایمان زودرس قبل از ۳۷ هفته حاملگی ، پارگی زودرس کیسه آب قبل از ۳۷ هفته حاملگی ، تب هنگام زایمان و یا بدنبال آن و پارگی کیسه آب بیش از ۱۸ ساعت نکات مهمی در شرح حال مادر هستند که بعنوان عامل خطر در عفونت نوزاد بشمار می روند و پزشک متخصص اطفال باید در برخورد با نوزاد مشکوک به سپسیس به آنها توجه داشته باشد .۴

روش های میکروب شناسی

جدا سازی میکرو ارگانیسم از منابع مشخصی مانند خون ، مایع مغزی نخاعی ، ادرار و یا سایر مایعات بدن (صفاق-جنب-مفاصل-گوش میانی)و یا بافت ها و استخوان ، کبد ، طحال، با ارزش ترین روش تشخیص سپسیس باکتریال است . روش های کشف آنتی ژن برای استرپتوکوک گروه β و K_1 E coli قابل استفاده هستند ولی کیت های تجارتي آشکار سازی آنت ژن ، حساسیت کشت خون را ندارند و ممکن است نتایج مثبت کاذب ایجاد شود . عوامل عفونت زای کشت شده از بینی ، کلو ، پوست ، ناف و مدفوع به کلینیزاسیون دلالت می کنند و ممکن است شامل میکروارگانیسم هایی که با عث عفونت می شوند باشند اما جداسازی یک میکروارگانیسم از این مکانها عفونت سیستمیک حاد را ثابت نمی کند .۴

کشت خون :

کشت خون باید از وریدهای محیطی بعد از ضد عفونی کردن پوست در آن محل با یک محلول ضد عفونی کننده انجام شود و باید قبل از وارد کردن سوزن صبر کرد تا پوست خشک شود .

برای اجتناب از بروز اشتباه ناشی از آلودگی بهتر است برای کشت خون دو نمونه از محل های جداگانه گرفته شود . فقط همان زمان که کاتتر ورید نافی کار گذاشته می شود می توان نمونه خون از طریق آن بدست آورد . هر گاه نمونه های کشت از طریق کاتتر های ورید مرکزی بدست آمده باشد ، باید یک نمونه هم از ورید های محیطی گرفته شود انجام کشت خون توسط روش های رادیو متریک ممکن است در عرض ۷۲-۲۴ ساعت رشد میکروب را نشان دهد . گرچه کشت خون معمولاً پایه و اساس تشخیص در عفونت های باکتریال می باشد ولی فاز باکتریمیک بیماری ممکن است به دلیل زمان نامناسب نمونه گیری یا حجم کم نمونه از دست برود حجم نمونه خون باید حداقل ۲/ باشد ولی بهتر است بیش از ۱-۵/ باشد ۱. حساسیت یک نوبت کشت خون در تشخیص سپسیس حدود ۸۰٪ ذکر شده است ۳.

با توجه به افزایش استفاده از کاتترهای داخل وریدی در نوزادان میزان کشت خون مثبت بخصوص با استافیلوکوک کواگولاز منفی افزایش یافته و باید باکتریمی با این میکروارگانیسم از آلودگی پوستی افتراق داده شود . محققین از شاخص های بالینی و آزمایشگاهی برای افتراق این در حالت استفاده می کنند.

۱- حال عمومی اگر نوزاد بدون گرفتن آنتی بیوتیک حال عمومی خوبی دارد یک کشت مثبت با میکروارگانیسم فرصت طلب بیشتر به نفع آلودگی است .