

نقش پروتئین واکنشی C در تشخیص عفونت زودرس نوزادی

دکتر ضیاء اسلامی* دکتر لیلا برجیان**

The role of C-reactive protein in diagnosis of neonatal early-onset sepsis

Z Eslami❖

L Borjian

دریافت: ۸۵/۵/۲۸ پذیرش: ۸۶/۵/۱

*Abstract

Background: Bacterial sepsis is one of the most common diagnostic challenges in newborn medicine and is considered as a leading cause of neonatal mortality and morbidity.

Objective: To study the role of C-reactive protein (CRP) in diagnosis of neonatal early-onset sepsis.

Method: This was a cross-sectional analytical study in which 100 newborn babies admitted to NICU were investigated. C-reactive protein was measured before and 24 hours after the beginning of therapy. Continuation or cessation of antibiotic treatment depended upon the results of CRP and blood culture. The data were analyzed statistically using chi-square and fisher exact tests.

Findings: Sensitivity of the first measurement of CRP compared with the result of blood culture was unmeasurable, but the negative predictive value was 97%. The sensitivity of CRP in second measurement and the negative predictive value were 100%.

Conclusion: Our findings revealed that the first CRP result bear little sensitivity in diagnosing sepsis, however, the second CRP result produced higher sensitivity and negative predictive value (100%) for detection of early-onset sepsis. CRP negativity 24 hours after the onset of symptoms could rule out the presence of sepsis with further antibiotic cessation. On the other hand, a positive CRP with sensitivity of 100% is suggestive of sepsis.

Keywords: C-Reactive Protein (CRP), Bacterial Infections, Infants, Diagnosis

* چکیده

زمینه: عفونت باکتریایی هنوز به عنوان یکی از شایع‌ترین چالش‌های تشخیصی و درمانی در طب نوزادان باقی مانده و یک علت مهم مرگ و میر نوزادی است.

هدف: مطالعه به منظور تعیین نقش پروتئین واکنشی C (CRP) در تشخیص عفونت زودرس نوزادی انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی بر روی ۱۰۰ نوزاد ۱ تا ۷ روزه مشکوک به سپسیس زودرس نوزادی بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان شهید صدوقی یزد انجام شد. در بدو پذیرش از تمام نوزادان آزمایش‌های CRP و کشت خون به عمل آمد و درمان آنتی‌بیوتیکی وریدی شروع شد. بررسی مجدد ۲۴ ساعت پس از بستری انجام و بر اساس نتایج CRP، کشت خون و حال عمومی نوزاد جهت قطع یا ادامه درمان تصمیم‌گیری شد. داده‌ها با آزمون‌های آماری مجذور کای و فیشر تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: حساسیت CRP نوبت اول در تشخیص سپسیس زودرس نوزادی در مقایسه با نتیجه کشت خون قابل محاسبه نبود، ولی ارزش اخباری منفی ۹۷ درصد داشت. CRP نوبت دوم از حساسیت و ارزش اخباری منفی ۱۰۰ درصد برخوردار بود.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که منفی بودن مجدد CRP در روز دوم می‌تواند نشانه عدم وجود سپسیس باشد و در صورت بهبود وضعیت بالینی بیمار، با اطمینان می‌توان آنتی‌بیوتیک را قطع کرد.

کلیدواژه‌ها: پروتئین واکنشی، عفونت‌های باکتریایی، نوزادان، تشخیص

* استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

** متخصص کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

آدرس: یزد، بیمارستان شهید صدوقی، بخش NICU، تلفن ۰۹۱۳۱۵۲۳۳۸۴

* مقدمه:

درمان با آنتی‌بیوتیک در نوزادان مشکوک به سپسیس تصمیم‌گیری نمود.^(۲) این مطالعه جهت تعیین نقش CRP در تشخیص عفونت زودرس نوزادی انجام شد.

* مواد و روش‌ها:

این مطالعه تحلیلی بر روی ۱۰۰ نوزاد با سن کم‌تر از ۷ روز و مشکوک به سپسیس که از اول دی ماه ۱۳۸۳ تا اول تیرماه ۱۳۸۴ در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان شهید صدوقی یزد بستری شده بودند، انجام شد. جمع‌آوری اطلاعات شامل سن نوزاد بر حسب روز، جنس، وزن، علائم بالینی و عوامل خطر نوزادی از طریق تکمیل پرسش‌نامه بود. نوزادانی که در ۲۴ ساعت اول بستری تحت تهویه مکانیکی قرار گرفتند یا جراحی شدند، در این مطالعه وارد نشدند. نمونه خون بیماران جهت تعیین CRP و کشت خون فرستاده شد و نوزادان تحت درمان با آنتی‌بیوتیک (آمپی‌سیلین و جنتامایسین) قرار گرفتند. CRP نوبت دوم، ۲۴ ساعت پس از نمونه اول فرستاده شد و قبل از دریافت نتیجه نهایی کشت خون بر اساس نتایج CRP جهت ادامه یا قطع درمان آنتی‌بیوتیک تصمیم‌گیری شد. CRP با روش آگلوتیناسیون لاتکس بررسی شد. CRP کم‌تر از ۶ میلی‌گرم در صد، منفی و CRP مساوی یا بیش‌تر از ۶ میلی‌گرم، مثبت در نظر گرفته شد. داده‌ها با آزمون‌های آماری مجذور کای و فیشر تجزیه و تحلیل شدند.

* یافته‌ها:

از ۱۰۰ نوزاد مورد بررسی، ۴۷ درصد دختر و ۵۳ درصد پسر بودند. ۵۹ درصد نوزادان طی ۲۴ ساعت اول عمر بستری شده، ۳۱ درصد آنها هنگام بستری ۱ تا ۳ روزه و ۱۰ درصد ۴ تا ۷ روزه بودند. ۴۶ درصد نوزادان نارس (سن کم‌تر از ۳۷ هفته حاملگی) و ۵۴ درصد رسیده بودند. در هیچ یک از موارد کشت خون مثبت، CRP نوبت اول مثبت نشد، لذا حساسیت CRP نوبت اول در

میزان بروز سپسیس نوزادی در کشورهای در حال توسعه ۱ تا ۴ مورد در هر هزار تولد زنده است. در مطالعه‌ای در هند، میزان بروز آن از ۱۱ تا ۲۴/۵ مورد در هر هزار تولد زنده متغیر بوده است.^(۱) تشخیص سپسیس نوزادی در نوزادانی که از نظر بالینی بدحال باشند و کشت خون مثبت داشته باشند مطرح می‌شود.^(۲)

عفونت‌های دوره نوزادی از نظر زمان شروع علائم پس از تولد به دو دسته تقسیم می‌شوند:

۱- شروع زودرس (در هفت روز اول تولد)

۲- شروع دیررس (هفت تا سی روزگی)^(۳)

عفونت زودرس نوزادی عفونتی برق آسا با درگیری چند عضو است که از مادر به جنین منتقل می‌شود و در مقایسه با عفونت دیررس با مرگ و میر بالاتری همراه است و علی‌رغم استفاده وسیع از آنتی‌بیوتیک‌ها و پیشرفت‌های فن‌آوری در زمینه مراقبت نوزادی مرگ و میر آن ۵ تا ۲۰ درصد است.^(۴) تلاش‌های بسیاری در راستای تعیین شاخص‌هایی که قادر به تشخیص نوزادان عفونی به هنگام ارزیابی اولیه باشند، انجام شده تا از روش‌های تشخیصی تهاجمی و درمان آنتی‌بیوتیکی بی‌مورد جلوگیری شود.^(۶) پروتئین واکنشی C (CRP)، یک پروتئین فاز حاد است که سطح سرمی آن طی یک پدیده التهابی افزایش می‌یابد و با فروکش کردن التهاب به سرعت ناپدید می‌شود.^(۷-۹) اگرچه عملکرد CRP به طور کامل روشن نیست، ولی عقیده بر این است که به عنوان یک پروتئین ناقل در پاک‌سازی مواد بالقوه سمی دخیل است. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که در ۵۰ تا ۹۰ درصد شیرخواران با عفونت باکتریایی سیستمیک، CRP در زمان ارزیابی اولیه به طور قابل توجهی بالاست و تعیین آن به طور پی‌درپی با فواصل ۱۲ ساعته پس از شروع علائم عفونت، باعث افزایش حساسیت آن در کشف سپسیس می‌شود.^(۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳) بنابراین می‌توان با تعیین سطح سرمی آن به طور متوالی، وجود یا عدم وجود یک پدیده التهابی را نشان داد و جهت قطع یا ادامه

تشخیص سپسیس زودرس نوزادی و همچنین ارزش اخباری مثبت آن قابل محاسبه نبود. ویژگی آن ۹۸ درصد و ارزش اخباری منفی آن ۹۷ درصد بود.

حساسیت CRP نوبت دوم در تشخیص سپسیس زودرس نوزادی ۱۰۰ درصد، ویژگی آن ۹۴/۹ درصد، ارزش اخباری مثبت آن ۳۷/۵ درصد و ارزش اخباری منفی آن ۱۰۰ درصد بود (جدول شماره ۱).

جدول ۱- فراوانی نتایج کشت خون و CRP نوبت دوم

در افراد مورد مطالعه

جمع	منفی	مثبت	نتیجه کشت خون
			نتیجه CRP نوبت دوم
۸	۵	۳	مثبت
۹۲	۹۲	۰	منفی
۱۰۰	۹۷	۳	جمع

در نوزادان نارس، تمام موارد کشت خون منفی شدند و در گروه نوزادان رسیده، ۳ مورد کشت خون مثبت به دست آمد که در هر ۳ نوزاد CRP نوبت دوم مثبت شد و تحت درمان سپسیس قرار گرفتند و در پی گیری یک ماهه بستری مجدد نداشتند.

بین سطح پایین پلاکت خون (ترومبوسیتوپنی) با نتیجه کشت خون ارتباط معنی دار به دست آمد؛ یعنی در سپسیس نوزادی سطح پلاکت کاهش یافت ($p < 0.001$).

* بحث و نتیجه گیری:

در این مطالعه ویژگی و ارزش اخباری منفی CRP نوبت اول ۹۸ و ۹۷ درصد بود، ولی حساسیت و ارزش اخباری مثبت قابل محاسبه نبود. در مطالعه بنتز و همکاران، حساسیت CRP نوبت اول ۳۹ درصد، ویژگی ۹۲/۵ درصد، ارزش اخباری مثبت ۵۳/۲ درصد و ارزش اخباری منفی ۹۳/۶ درصد بود.^(۶) لذا به نظر می رسد سطح سرمی CRP نوبت اول در بدو ورود نوزادان مشکوک به سپسیس زودرس نوزادی به بخش مراقبت های ویژه نوزادان، ارزشی در تعیین حساسیت ندارد.^(۱۵و۱۴)

در این مطالعه حساسیت CRP نوبت دوم ۱۰۰ درصد، ویژگی ۹۴/۹ درصد، ارزش اخباری مثبت ۳۷/۵ درصد و ارزش اخباری منفی ۱۰۰ درصد به دست آمد. در مطالعه بنتز و همکاران، حساسیت CRP نوبت دوم ۹۲/۹ درصد، ویژگی ۸۳/۹ درصد، ارزش اخباری مثبت ۳۵/۴ درصد و ارزش اخباری منفی ۹۹/۲ درصد به دست آمد.^(۶) در مطالعه جسوال و همکاران، ارزش اخباری منفی CRP های اندازه گیری شده به طور متوالی، ۱۰۰ درصد بود و در نوزادانی که بر اساس نتیجه منفی CRP نوبت دوم، درمان آنتی بیوتیکی قطع شده بود، در پی گیری یک ماهه هیچ مورد عود مشاهده نشد. این نتیجه مشابه نتایج مطالعه حاضر و مطالعه اسکوتر و همکاران بود.^(۱۶و۱۱)

مطالعه هولکازی و همکاران بر روی ۱۰۰ نوزاد مشکوک به سپسیس زودرس نوزادی نشان داد که با گذشت زمان قدرت تشخیصی CRP افزایش می یابد و بیش ترین میزان آن ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از شروع تظاهرات سپسیس است. بنابراین اگر سطح سرمی CRP، ۲۴ ساعت پس از شروع علائم بالینی همچنان منفی باقی بماند، ارزش اخباری منفی بالایی در حد ۹۹ درصد دارد و در صورت عدم وجود شک بالینی قوی برای سپسیس می توان درمان آنتی بیوتیکی را قطع نمود.^(۱۴) مثبت بودن سطح سرمی CRP، ۲۴ ساعت پس از شروع تظاهرات بالینی، می تواند با حساسیت بالایی نشان گر وجود سپسیس باشد.^(۶) بنابراین می توان از سطح سرمی متوالی CRP برای ادامه یا قطع درمان آنتی بیوتیکی در نوزادان مشکوک به سپسیس زودرس نوزادی استفاده نمود و با توجه به ارزش اخباری منفی بالای CRP های متوالی، در صورت منفی بودن آن می توان آنتی بیوتیک نوزادان را قطع نمود. از سویی با توجه به ارتباط معنی دار بین ترومبوسیتوپنی و موارد کشت خون مثبت، در بیماران مشکوک به سپسیس می توان از ترومبوسیتوپنی به عنوان یک شاخص تشخیصی غیر اختصاصی عفونت باکتریایی نیز استفاده نمود.

*مراجع:

1. Jaswal R, Kaushal R. Role of C-reactive protein in deciding duration of antibiotic therapy in neonatal septicemia. *Indian Pediatr* 2003 Sep; 40(9): 880-3
2. Macdonald M, Mullett M, Seshia M, Avery S. Neonatology-pathophysiology and management of the newborn. 6th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 1235-73
3. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders Co; 2004. 623-39
4. Anderson- Berry AL. Neonatal sepsis may be categorized as early or late onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2003 Jan; 22(1): 17-21
5. Forbes BA, Sahm DF. Bailey and Scott's Diagnostic microbiology, 11th ed. Philadelphia: Andrew Allen, 2002. 365
6. Bentiz WE, Han MY, Madan A, et al. Serial serum C-reactive protein level in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 1998 Oct; 102(4): E 41
7. Da Silva O, Ohlsson A. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J* 1995 May; 14(5): 366-92
8. Yentis SM, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995 Jul; 21(7): 602-5
9. Deodhar SD. C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity. *Cleve Clinic J Med* 1989 Mar-Apr; 56(2): 126-30
10. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, et al. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993 Sep; 92(3): 431
11. Fanaroff AA, Martin J. Neonatal perinatal medicine disease of the fetus and infant. 8th ed. Philadelphia: Mosby; 2006. 791-8
12. Rennie JM, Robertson N R C. Textbook of Neonatology. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999. 1124-7
13. Ehl S, Gering B, Bartmann P, et al. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1997 Feb; 99(2): 216-21
14. Bomela HN, Ballot DE, Cory BJ. Use of C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2000 Jun; 19(6): 531-5
15. Ehl S, Gering B, Bartmann P. CRP is a useful marker of guiding duration of antibiotic therapy in neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1997 Feb; 99(2): 216-21
16. Squire E, Reich HM. Criteria for the discontinuation of antibiotic therapy during presumptive treatment of suspected neonatal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1982; 1: 85-90