

## تأثیر ایمونوگلوبولین وریدی (IVIg) بر مدت زمان بستری و میزان مرگ و میر ناشی از عفونت خونی در نوزادان نارس\*

هما بابایی<sup>۱\*</sup>؛ علی اصغر عالیپور<sup>۱</sup>؛ کیقباد قدیری<sup>۱</sup>؛ امیرمسعود عبداللهزاده<sup>۲</sup>؛ منصور رضایی<sup>۳</sup>

### چکیده

زمینه: عفونت‌های دوره نوزادی از علل مهم مرگ و میر در نوزادان نارس می‌باشد. انتقال ایمونوگلوبولین‌ها از مادر به جنین بعد از هفته ۳۲-۳۴ بارداری اتفاق می‌افتد. بنابراین نوزادان نارس، دچار ضعف ایمنی نسبی می‌باشند. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر تجویز ایمونوگلوبولین وریدی در کاهش میزان مرگ و میر نوزادان نارس در اثر عفونت خون بود.

روش‌ها: مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی بود و از بهمن‌ماه سال ۱۳۸۶ لغایت تیرماه ۱۳۸۸ در بخش نوزادان بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه انجام گرفت. ۴۰ نوزاد نارس با سن داخل رحمی کم‌تر از ۳۴ هفته که با شک به سپسیس احتمالی (علائم بالینی سپسیس+علائم آزمایشگاهی) در بخش نوزادان بستری شده بودند به دو گروه ۲۰ نفره تقسیم شدند. گروه اول علاوه بر درمان‌های معمول بخش در طی ۲۴ ساعت از زمان بستری، ۵۰۰mg/kg ایمونوگلوبولین وریدی نیز دریافت می‌کردند. در گروه مورد، قبل و ۶ ساعت پس از تزریق ایمونوگلوبولین وریدی، سطح IgG سرم اندازه‌گیری می‌شد سپس نتایج به‌دست‌آمده با نرم افزار SPSS و آزمون‌های دقیق فیشر، کای دو و لون تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: میزان مرگ و میر در گروه شاهد بیشتر از گروه مورد بود ولی از نظر آماری تفاوت معناداری بین آن‌ها وجود نداشت. سایر متغیرهای مورد بررسی از جمله نیاز به ونتیلیسیون، تعویض خون، مدت‌زمان بستری و کشت خون مثبت از نظر آماری تفاوت معناداری نداشتند. تنها نکته قابل اشاره، افزایش قابل توجه سطح IgG سرم در گروه مورد بود که از نظر آماری تفاوت معناداری بین سطح سرمی آن قبل و بعد از تزریق ایمونوگلوبولین وجود داشت (P=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: استفاده از ایمونوگلوبولین وریدی در درمان سپسیس در نوزادان پره‌ترم، تأثیری بر طول مدت بستری در بیمارستان و میزان مرگ و میر آن‌ها ندارد اما سطح ایمونوگلوبولین سرم را بالا می‌برد.

کلیدواژه‌ها: ایمونوگلوبولین وریدی، مرگ و میر نوزادان، نوزاد نارس، عفونت خون

«دریافت: ۱۳۸۹/۱۰/۲۸ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۳/۳۱»

۱. گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۳. گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و عضو مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقاء سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

\* عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، باغ ابریشم، بیمارستان امام رضا (ع)، تلفن ۰۸۳۱-۴۲۷۶۳۰۳

Email: homa\_babaei@kums.ac.ir

\* این مقاله منتج از پایان‌نامه دانشجویی آقای امیرمسعود عبداللهزاده جهت اخذ درجه تخصص رشته کودکان از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

### مقدمه

مهم‌ترین علل مرگ و میر نوزادان در جهان، نارسی و ناهنجاری مادرزادی است. یکی از شایع‌ترین علل مرگ و میر در نوزادان نارس نیز عفونت‌های دوره نوزادی است که علی‌رغم درمان آنتی‌بیوتیکی و اقدامات نگه‌دارنده،

بر اساس آمارهای دفتر سلامت نوزادان وزارت بهداشت، میزان مرگ و میر نوزادان در سال ۱۳۸۶ در کشور ایران، ۱۲ مورد در هر هزار تولد زنده بوده است.

به طوری که در نوزادان با وزن تولد ۹۹۹-۶۰۰ گرم، ریسک عفونت بیش از ۸۶ برابر در مقایسه با وزن بالای ۲۵۰۰ گرم می‌باشد (۳). IgG به گیرنده‌های سطح سلول باند شده و سبب افزایش فعالیت اپسونی، فعال شدن کمپلمان و تسریع فعالیت سیتوتوکسیستی وابسته به آنتی‌بادی می‌شود. از نظر تئوری، تجویز IVIG (intravenous immunoglobulin) ممکن است سبب کاهش میزان مرگ و میر ناشی از عفونت شود. سپسیس نوزادی از علل مهم مرگ و میر در بخش‌های مراقبت ویژه نوزادان است.

مطالعات متعددی در ارتباط با تأثیر IVIG بر روی درمان سپسیس در نوزادان انجام شده است که نتایج متناقضی را نشان داده است (۸-۴).

بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) بر مدت زمان بستری و میزان مرگ و میر ناشی از عفونت خونی در نوزادان نارس انجام شد.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی یک‌سوکور تصادفی و در بخش نوزادان بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه به مدت ۱۸ ماه از بهمن‌ماه سال ۱۳۸۶ لغایت تیرماه ۱۳۸۸ انجام گرفت. در این بررسی، نوزادانی که سن حاملگی کم‌تر از ۳۴ هفته داشتند و با تشخیص سپسیس احتمالی (probable sepsis) بستری می‌شدند وارد مطالعه شدند. تعریف سپسیس احتمالی عبارت بود از نوزادانی که از نظر بالینی، مشکوک به عفونت بودند و حداقل یکی از تست‌های تشخیصی سریع از جمله CRP بیش از 6mg/dl، ترومبوسیتوپنی و یا توکسیک گرآنولیشن در آن‌ها مثبت بود. نوزادانی که دارای ناهنجاری مادرزادی، آسفیکسی، سندرم دیسترس تنفسی، سندرم آسپیراسیون مکنونیوم و وزن تولد کم‌تر از ۱۰۰۰ گرم بودند از مطالعه خارج شدند. همچنین نوزادانی که در طی یک هفته قبل یا بعد از تجویز ایمونوگلوبولین، خون

همچنان بالا باقی مانده است. مهم‌ترین عامل زمینه‌ساز عفونت در نوزادان، نارس بودن آن‌ها است. نوزادان نارس به‌ویژه با سن حاملگی کم‌تر از ۳۴ هفته، دارای نقص ایمنی نسبی می‌باشند (هم‌نقص کمی و هم‌کیفی در مکانیسم‌های دفاعی). شیوع عفونت‌های باکتریایی در نوزادان متولدشده تا ۱۰ درصد می‌باشد (۱) و در صورت نارس بودن، بالاتر از این میزان است. نوزادان نارس به‌علت کاهش ایمنی هومورال ناشی از تولد زودرس و نیز بستری شدن طولانی در بخش‌های مراقبت ویژه نوزادان، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، داشتن کاتتر ناف و نیز نیاز به دستگاه تهویه مکانیکی در معرض خطر بالای ابتلا به عفونت می‌باشند. سایر سیستم‌های ایمنی مانند تولید آنتی‌بادی در برابر عفونت‌ها، قدرت بلع و کشتن باکتری‌ها توسط نوتروفیل‌ها و فعالیت سیستم کمپلمان، به‌خصوص راه آلترناتیو و فعالیت کموناکسی، محدود می‌باشد. میزان IgG (Immunoglobulin) بند ناف در نوزادان نارس پایین است و به تدریج طی ماه‌های اول به مقادیر پایین‌تری می‌رسد. ایمنی هومورال در نوزاد از طریق انتقال فعال IgG از مادر به نوزاد صورت می‌گیرد، به طوری که از هفته ۱۰-۸ جنینی، شروع و در سه‌ماهه آخر بارداری (به‌ویژه بعد از ۳۴ هفتگی) تشدید می‌یابد. سایر ایمونوگلوبولین‌ها مانند IgA و IgM از جفت عبور نمی‌کنند. بنابراین نوزادانی که قبل از هفته ۳۴ متولد می‌شوند مقدار اندکی ایمونوگلوبولین (IgG) دریافت می‌کنند اما سطح سرمی IgG در نوزادان رسیده، برابر یا بیش از سطح سرمی آن در مادر می‌باشد. نوزادان نارس با وزن تولد کم‌تر از ۱۵۰۰ گرم، هایپوگاماگلوبولینمیا شدید دارند به طوری که غلظت پلاسمای IgG در آن‌ها در هفته اول بعد از تولد در حد ۲۰۰-۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است (۱ و ۲). فقدان آنتی‌بادی‌های اپسونیزه‌کننده منجر به ایجاد عفونت‌های خطرناک باکتریال مانند استرپتوکوک گروه B، E. coli، هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b و استرپتوکوک پنومونیه در نوزاد می‌شود. کمبود ایمنی هومورال در نوزاد با سن حاملگی نسبت عکس دارد

گروه شاهد نیز درمان‌های روتین را به اضافه پلاسبو (کلرور سدیم ۰/۹٪) با دوز مشابه با ایمونوگلوبولین وریدی دریافت می‌کردند. اطلاعات مربوط به نوزادان شامل جنس، وزن تولد و سن حاملگی و نیز عاقبت آن‌ها شامل مرگ یا بهبودی و همچنین مدت‌زمان بستری در بیمارستان، نیاز به تعویض خون و نیاز به تهویه مکانیکی و... در فرم‌های اطلاعاتی ثبت می‌شد و بیماران تا زمان فوت و یا ترخیص از بیمارستان، تحت پیگیری قرار می‌گرفتند.

در نهایت، نتایج به‌دست‌آمده توسط روش‌های آماری تجزیه و تحلیل شدند. برای همسان‌سازی دو گروه از نظر سن حاملگی و وزن نوزاد و برای مقایسه مدت بستری از آزمون t مستقل و آزمون لون استفاده شد. همچنین برای همسان‌سازی دو گروه از نظر جنس نوزاد و برای مقایسه مرگ و میر آن‌ها نیز از آزمون کای‌دو استفاده شد.

مطالعه حاضر دارای مجوز کمیته اخلاق با کد ۸۶۰۱۰ از معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

### یافته‌ها

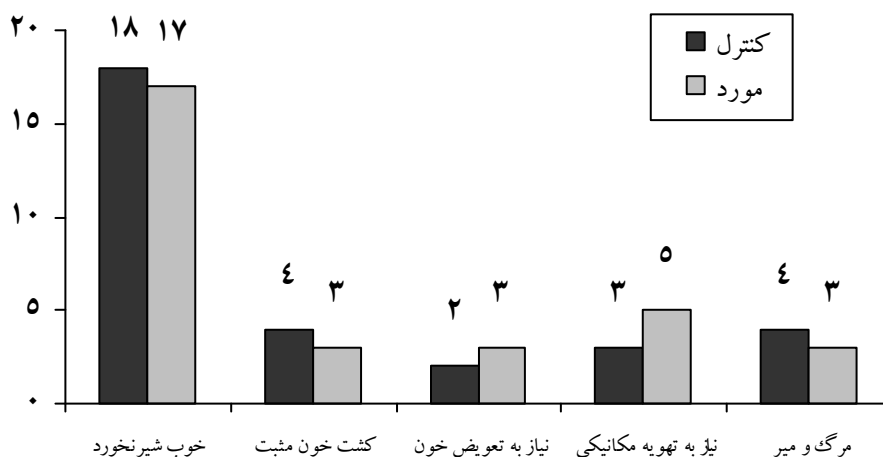
میانگین متغیرهای مربوط به دموگرافی نوزادان مورد مطالعه شامل سن داخل رحمی، وزن هنگام تولد، جنس، وزن در هنگام بستری و سن بعد از تولد در هنگام بستری در دو گروه، تفاوت معناداری با هم ندارند (جدول ۱).

یا فراورده‌های خونی دریافت نموده بودند با آن‌هایی که مبتلا به IVH بودند نیز از مطالعه خارج می‌شدند. برای محاسبه حجم نمونه، با اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۹۰ درصدی برای مقایسه تأثیر ایمونوگلوبولین وریدی در کاهش میزان مرگ و میر، در هر گروه حداقل ۱۸ نوزاد و در کل ۳۶ نوزاد محاسبه شد. در مطالعه حاضر، ۴۰ نوزاد مورد بررسی قرار گرفت.

پس از انتخاب نمونه‌ها، نوزادان به‌طور تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند و ۲۰ نوزاد در گروه مورد و ۲۰ نوزاد در گروه شاهد قرار گرفتند. در گروه مورد ابتدا آزمایشات لازم شامل کشت خون که از رگ محیطی بعد از استریل نمودن کامل محل نمونه گرفته می‌شد. کشت ادرار به‌صورت نمونه‌گیری سوپراپوبیک، کشت مایع نخاع گرفته‌شده از فضای بین مهره کمری ۵ و ۶، شمارش کامل سلول‌های خونی، CRP و سایر بررسی‌های لازم گرفته شد. این گروه علاوه بر درمان‌های آنتی‌بیوتیکی معمول جهت عفونت نوزادی، ایمونوگلوبولین وریدی به‌میزان ۵۰۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در طی ۴-۲ ساعت به‌صورت دوز واحد در طی مدت ۲۴ ساعت از زمان بستری دریافت می‌کردند. سپس سطح IgG سرم بیمار، درست قبل و ۶ ساعت پس از پایان تزریق ایمونوگلوبولین اندازه‌گیری می‌شد. IVIG استفاده‌شده محصول شرکت Octapharma کشور اتریش بوده و با نام تجاری Octagam® عرضه می‌شود.

جدول ۱- مقایسه مشخصات جمعیت‌شناختی در دو گروه کنترل و مورد

Pvalue	مورد (n=۲۰)	شاهد (n=۲۰)	متغیر
۰/۶۱۲	۳۰/۸±۱/۶	۳۰/۷۵±۱/۶	سن داخل رحمی (هفته)
۰/۰۶۳	۱۲۶۵±۱۲۸	۱۳۴۷±۱۸۰	وزن هنگام تولد (گرم)
۰/۱۷۵	۱۲۷۲±۱۱۶	۱۳۲۷±۲۳۶	وزن هنگام بستری (گرم)
۰/۲۷۴	۷/۶۵±۷	۹/۲±۸/۹	سن بعد از تولد در هنگام بستری (روز)
۱/۰	۱۰/۸۵±۴/۱	۱۰/۸۵±۴/۸	مدت‌زمان بستری (روز)
۰/۷۵	۱۰/۱۰	۱۱/۶	نسبت جنس (پسر/دختر)



نمودار ۱ - مقایسه علائم بالینی، اقدامات درمانی و میزان مرگ در دو گروه کنترل و مورد

بستری و میزان مرگ در نوزادان نارس نداشت اما سطح سرمی IgG را بالا برد.

در مطالعه‌ای که در کشور هند به منظور بررسی تأثیر IVIG بر روی درمان سپسیس در نوزادان بستری (نارس و رسیده) انجام شده بود نشان داد که تجویز روزانه IVIGv به میزان یک گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن، روزانه تا ۳ روز تأثیر چشم‌گیری در کاهش میزان مرگ و میر نوزادان نداشته است (۹).

در مطالعه دیگری، ۵۵۳ نوزاد مشکوک به عفونت از نظر تأثیر IVIG بر روی پیش‌آگهی آن‌ها بررسی شدند. اختلاف میزان مرگ و میر در بین گروه کنترل و نوزادانی که IVIG گرفته بودند چشم‌گیر نبود. در این مطالعه نیز همانند مطالعه ما نشان داده شد که استفاده از IVIG را به‌طور روتین در درمان عفونت‌های نوزادی نمی‌توان توصیه نمود (۱۰).

نشان داده شده است که ایمونوتراپی در درمان سپسیس نوزادی در مقایسه با Hematopoietic growth factors و ترانسفوزیون گرانولوسیتی می‌تواند شیوع و شدت عفونت‌های نوزادی را کاهش دهد (۱۱).

در مطالعه دیگری جهت درمان سپسیس نوزادی از IVIG و تعویض خون استفاده شده بود. در این مطالعه سطح IgG سرم دوازده ساعت بعد از تزریق IVIG

شایع‌ترین علامت بالینی در زمان ورود به مطالعه، خوب شیر نخوردن، سپس سایر علائم به ترتیب عبارت بودند از لتارژی، آپنه و استفراغ بود.

در بررسی‌های به عمل آمده در گروه مورد، ۴ نوزاد کشت خون مثبت داشتند که در مقایسه با ۳ نوزاد گروه شاهد، کشت خون مثبت در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود ( $P=0/05$ ).

هیچ موردی از کشت ادرار و یا کشت مایع مغزی-نخاعی مثبت وجود نداشت.

میزان نیاز به تعویض خون و تهویه مکانیکی و میزان مرگ و میر در دو گروه در نمودار ۱ نشان داده شده است. مدت زمان بستری در گروه مورد  $10/85 \pm 4/8$  روز و در گروه شاهد  $10/85 \pm 4/1$  روز بود ( $P=1/0$ ).

در نهایت، سطح سرمی IgG در گروه مورد، قبل از تزریق ایمونوگلوبولین  $6/68 \pm 0/95$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که بعد از تزریق آن به  $11/37 \pm 1/3$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر رسید و اختلاف چشم‌گیری را نشان داد ( $P=0/001$ ). در ضمن در طی مطالعه، هیچ‌گونه عارضه ناشی از تجویز IVIG مشاهده نگردید.

## بحث

در مطالعه حاضر، تجویز ایمونوگلوبولین وریدی در درمان سپسیس نوزادی، تأثیری بر روی طول مدت زمان

حاوی مقادیر اندکی از IgM است بنابراین تأثیری بر روی میزان مرگ نوزادان نارس بستری در بخش نداشت. باتوجه به مسأله مذکور، شاید استفاده از محلول‌های حاوی IgM سبب کاهش مرگ ناشی از سپسیس در نوزادان نارس در بخش نوزادان مورد بحث گردد.

### نتیجه‌گیری

تجویز IVIG تأثیری بر روی مدت‌زمان بستری و همچنین میزان مرگ و میر نوزادان نارس مبتلا به عفونت ندارد. بنابراین باتوجه به عدم تأثیر IVIG و همچنین قیمت بالای آن، نمی‌توان به‌طور روتین در درمان سپسیس نوزادی از آن استفاده نمود. لذا پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی، از دوزهای بالاتر IVIG و بر روی تعداد بیشتری از نوزادان انجام شود و یا از ترکیباتی که حاوی غلظت‌های بالایی از IgM هستند استفاده گردد.

افزایش چشم‌گیری یافت ( $P < 0/001$ ). سطح IgG در گروه کنترل و گروهی که تحت تعویض خون قرارگرفته بودند افزایش نیافت. علت کم‌تر بودن مرگ در گروه دریافت‌کننده IVIG، ناشی از بالا بودن سطح سرمی IgG بود. همچنین در این مطالعه، نوزادان با سن داخل رحمی ۳۷-۳۲ هفته مورد مطالعه قرار گرفتند که در مقایسه با مطالعه ما سن بالاتری داشتند بنابراین مقداری بیشتری ایمونوگلوبولین را از مادر کسب کرده بودند (۱۲). در مطالعه حاضر، عدم تأثیر بر کاهش میزان مرگ نوزادان مورد مطالعه می‌تواند به این دلیل باشد که شایع‌ترین جرم‌های مسبب سپسیس در بخش نوزادان بیمارستان امام رضا، جرم‌های گرم منفی مانند کلبسیلا، سیتروباکتر و Ecoli می‌باشند. آنتی‌بادی‌های اختصاصی بر علیه جرم‌های گرم منفی نیز اساساً از نوع IgM می‌باشند (۱) و با توجه به این‌که محلول ایمونوگلوبولین وریدی IVIG

### References

1. Stoll BJ. Infections of the Neonatal Infant. In: kliegman , Behrman, Jenson. Nelson text book of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders 2007; 795-7.
2. Reuben K, Mervin C, Richard A . The Immune System .In: Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal –Perinatal medicine. 8th ed. Philadelphia: Mosby 2006; 676-755.
3. Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, Baltimore RS. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9(11):819-25.
4. Sandberg K, Fasth A, Berger A, Eibl M, Isacson K, Lischka A, et al. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. *J Pediatr* 2000;137(5):623-8.
5. Shaw CK, Thapalial A, Shaw P, Malla K. Intravenous immunoglobulin and haematopoietic growth factors in the prevention and treatment of neonatal sepsis. *Int J Clin Pract* 2007;61(3):482-7.
6. Wynn JL, Seed PC, Cotten CM. Does IVIg administration yield improved immune function in very premature neonates? *J Perinatol* 2010;30(10):635-42.
7. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Capparelli E. Immunotherapy in neonatal sepsis: advances in treatment and prophylaxis. *Curr Opin Pediatr* 2009;21(2):177-81.
8. Tarnow-Mordi W, Isaacs D, Dutta S. Adjunctive immunologic interventions in neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010;37(2):481-99.
9. Sheno A, Nagesh NK, Maiya PP, Bhat SR, Subba Rao SD. Multicenter randomized placebo controlled trial of therapy with intravenous immunoglobulin in decreasing mortality due to neonatal sepsis. *Indian Pediatr* 1999;36(11):1113-8.
10. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;17(3):CD001239.
11. Suri M, Harrison L, Van de Ven C, Cairo MS. Immunotherapy in the prophylaxis and treatment of neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2003;15(2):155-60.
12. Gunes T, Koklu E, Buyukkayhan D, Kurtoglu S, Karakucukcu M, Patiroglu T. Exchange transfusion or intravenous immunoglobulin therapy as an adjunct to antibiotics for neonatal sepsis in developing countries :a pilot study. *Ann Trop Paediatr* 2006; 26(1):39-42.