

ارزش تشخیصی CRP با حساسیت بالا در شناسایی نوزادان نارس مبتلا به سپسیس

حسن بسکابادی^۱، محمد مهران نیری^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سپسیس، یک علت مهم مرگ و میر نوزادی است که تشخیص سریع و درمان مناسب آن می‌تواند از مشکلات نوزادان بکاهد. هدف ما، مقایسه‌ی CRP High sensitive (CRP با حساسیت بالا) و CRP (C-reactive protein) در نوزادان مبتلا به سپسیس و نوزادان غیر عفونی می‌باشد.

روش‌ها: در فاصله‌ی زمانی آذرماه ۱۳۹۷ تا اردیبهشت ماه ۱۳۹۹، تعداد ۱۷۳ نوزاد دانشگاه علوم پزشکی مشهد مشتمل بر ۸۵ نوزاد دارای علائم سپسیس با کشت مثبت (گروه مورد) و ۸۸ نوزاد فاقد علائم سپسیس به عنوان گروه شاهد وارد این مطالعه‌ی هم‌گروهی آینده‌نگر شدند. از تمام نوزادان، مقدار ۱ سی‌سی خون جهت hs-CRP و نیز نمونه‌های CBC و کشت خون، مایع نخاع و ادرار در صورت نیاز گرفته شده است. برای CRP و hs-CRP از کیت‌های لاتکس و برای کشت میکربی از محیط کشت Macconkey استفاده شده است. مشخصات بیماران و جواب آزمایشات ثبت گردید.

یافته‌ها: میانگین hs-CRP و CRP به طور معنی‌داری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد بالاتر بود. در مقایسه‌ی درون گروهی، میانگین CRP در دو گروه مورد مطالعه در زمان‌های قبل، حین و بعد از عفونت، باهم تفاوت معنی‌داری داشتند.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج مطالعه‌ی ما hs-CRP و CRP در تشخیص سپسیس دیررس نوزادی کمک‌کننده می‌باشند. ولی hs-CRP از نظر ویژگی و ارزش اخباری مثبت بر CRP، برتری دارد.

واژگان کلیدی: نوزاد؛ سپسیس؛ تست تشخیصی؛ اعتبار تشخیصی؛ CRP

ارجاع: بسکابادی حسن، نیری محمد مهران. ارزش تشخیصی CRP با حساسیت بالا در شناسایی نوزادان نارس مبتلا به سپسیس. مجله دانشکده

پزشکی اصفهان ۱۴۰۱؛ ۴۰ (۶۷۳): ۳۶۷-۳۶۳

مقدمه

آنتی‌بیوتیک تجربی برای تمام نوزادان مشکوک به عفونت، شروع می‌گردد و حد اقل تا موقع آماده شدن کشت خون و رفع علائم بالینی ادامه می‌یابد (۲، ۳). لذا فاکتورهای تشخیصی سریع عفونت ممکن است در این موارد به ما کمک کنند.

در سال‌های اخیر، بیومارکرهایی مانند اینترلوکین‌ها، پروکلسیتونین، CRP (C-reactive protein)، HSCRP، تغییرات CBC (Complete blood count) و پلاکت‌ها و نوتروفیل‌ها و نسبت نوتروفیل‌های نابالغ (باند) به بالغ در تشخیص عفونت مورد بررسی قرار گرفته است (۱، ۵-۳) ولی هیچ کدام به تنهایی نتوانسته است از حساسیت و اختصاصیت کافی برخوردار باشند (۶). در سال‌های اخیر، استفاده‌ی ترکیبی از CRP و HSCRP مورد توجه

سپسیس نوزادی، یکی از معضلات بخش‌های مراقبت ویژه نوزادی با شیوع یک تا ده مورد در هزار تولد زنده می‌باشد (۱). میزان مرگ و میر بین ۱۵ تا ۵۰ درصد بوده است. عفونت‌های باکتریال در نوزادان با موربیدیته و مورتالیتی بالاتری همراه می‌باشد. عفونت دیررس نوزادی به وقوع عفونت بعد از روز سوم عمر اطلاق می‌شود (۲، ۳) و درمان موفق این بیماری به تشخیص زودرس و شروع آنتی‌بیوتیک مناسب وابسته است. تشخیص به موقع عفونت نوزادی دشوار است که علت آن غیر اختصاصی بودن علائم می‌باشد (۳). جدا کردن پاتوژن از خون، استاندارد طلائی برای تشخیص سپسیس است اما کشت‌های میکروبی بعد از دو تا سه روز آماده می‌شود، لذا

۱- استاد، گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- فوق تخصص نوزادان و طب پیرامون بیمارستان ۹ دی منظره خمینی شهر، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: محمد مهران نیری: فوق تخصص نوزادان و طب پیرامون بیمارستان ۹ دی منظره خمینی شهر، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: nayeri1365@yahoo.com

خطر عفونت و نتایج آزمایشگاهی در پرسش‌نامه توسط فلوی نوزادان جمع‌آوری و ثبت گردید. داده‌های جمع‌آوری شده در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) ثبت و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تجزیه و تحلیل شامل روش‌های توصیفی و استنباطی بود. داده‌ها بر اساس میانگین، انحراف معیار، عدد (درصد) و فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد بیان شد. با استفاده از منحنی راک (ROC Curve (Receiver operating characteristics) توانایی تشخیص hs-CRP اندازه‌گیری گردید. در تمامی تحلیل‌های آماری، P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار سن بارداری در نوزادان نارس مورد مطالعه، $4/35 \pm 32/54$ هفته بود. از این تعداد، ۸۸ نوزاد نارس بدون سپسیس (گروه شاهد) و ۸۵ نوزاد نارس با سپسیس قطعی (گروه مورد) مطالعه قرار گرفتند. فراوانی نسبی زایمان سزارین در گروه مورد به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود ($P = 0/02$). در سایر متغیرها (جنس، سن بارداری، سن مادر، وزن موقع تولد، قد، دور سر، نمره‌ی آپگار، نمای زایمان و مصرف بتامتازون آنته‌ناتال) دو گروه، اختلاف معنی‌داری باهم نداشتند ($P > 0/05$) (جدول ۱).

جدول ۱. مقادیر فاکتورهای بیوشیمیایی در نوزادان نارس با و بدون

سپسیس قطعی

| متغیرها | نوزادان بدون سپسیس | | نوزادان با سپسیس | |
|---------|------------------------|--------------|------------------------|---------------|
| | میانگین (انحراف معیار) | سپسیس | میانگین (انحراف معیار) | سپسیس |
| hs-CRP | ۲/۸۸ (۳/۴۵) | ۲/۸۸ (۳/۴۵) | ۵/۸۰ (۴/۲۲) | ۵/۸۰ (۴/۲۲) |
| CRP | ۹/۰۱ (۱۲/۸۹) | ۹/۰۱ (۱۲/۸۹) | ۱۷/۷۵ (۲۰/۹۲) | ۱۷/۷۵ (۲۰/۹۲) |

میانگین (انحراف معیار) HsCRP و CRP به طور معنی‌داری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد بالاتر بود ($P > 0/05$). در مقایسه‌ی بین گروهی، میانگین hs-CRP در نوزادان نارس با سپسیس قطعی در حین عفونت به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود ($P < 0/05$). در مقایسه‌ی بین گروهی، میانگین CRP در نوزادان گروه مورد قبل و در حین عفونت به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود ($P < 0/05$).

در مقایسه‌ی درون‌گروهی تغییرات میانگین در هر دو گروه در سه نوبت باهم تفاوت معنی‌داری داشتند ($P < 0/05$) (شکل ۱). با استفاده از منحنی راک، توانایی تشخیص اندازه‌گیری hs-CRP اندازه‌گیری شد و مقدار عددی سطح زیر منحنی راک برابر ۰/۷۵۱ (با فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد بین ۰/۶۴۶۹ تا ۰/۸۵۵۱) محاسبه گردید.

قرار گرفته‌اند که نتایج آن‌ها در بعضی موارد امیدوارکننده و در بعضی موارد بی‌تأثیر بوده است (۵، ۷). CRP با حساسیت بالا (hs-CRP) اندازه‌گیری دقیق CRP است (۷). اغلب مطالعات قبلی حجم نمونه‌ی کمی از سپسیس قطعی داشته‌اند و گاه نتایج متناقضی را نشان داده‌اند. لذا ما در یک مطالعه‌ی آینده‌نگر به مقایسه‌ی hs-CRP و CRP در نوزادان مبتلا به سپسیس قطعی با کشت مثبت نسبت به نوزادان سالم بدون علائم عفونت پرداختیم.

روش‌ها

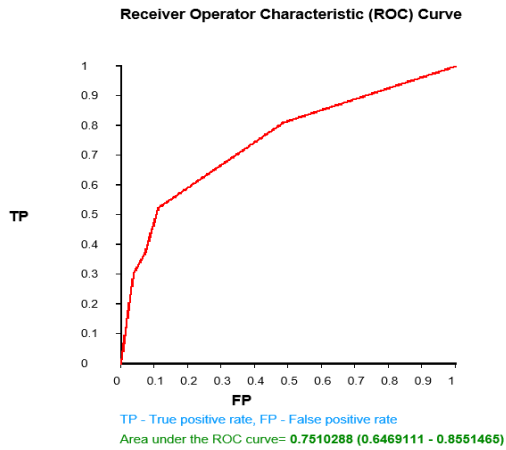
مطالعه‌ی ما از نوع هم‌گروهی آینده‌نگر در فاصله‌ی زمانی آذرماه ۱۳۹۷ تا اردیبهشت ماه ۱۳۹۹ در بیمارستان‌های دانشگاه علوم پزشکی مشهد، در بخش‌های مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادی انجام گرفته است. نوزادان با سن بیش از ۷۲ ساعت، وارد مطالعه شدند. برای هر نوزاد رضایت‌نامه‌ی والدین قبل از ورود به مطالعه اخذ گردید. این مطالعه به تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد رسید (کد طرح IR.MUMS.MEDICAL.REC.1398.180. ۹۷۱۱۶۵).

نوزادان نارس که علائم بالینی و آزمایشگاهی سپسیس را داشتند به عنوان گروه مورد وارد مطالعه شدند. این علائم شامل تغذیه‌ی ضعیف، ناپایداری درجه حرارت، کاهش سطح هوشیاری، دیسترس تنفسی، لتارژی، آپنه، بی‌قراری، تشنج، نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی، دیستانسیون شکمی و هیپوتانسیون بوده است. نوزادان سندرمیک، آنومالی‌های متعدد و آسفسکی واضح از مطالعه خارج شدند. سپسیس قطعی می‌بایست حداقل دو علامت بالینی به علاوه کشت مثبت از خون را داشته باشد. از کلیه‌ی نوزادان مشکوک به سپسیس، کشت خون، CBC و hs-CRP و CRP گرفته شد. از گروه شاهد، CBC و نمونه برای hs-CRP گرفته شد. میزان لازم خون‌گیری برای hs-CRP، یک سی‌سی خون و برای نمونه‌ی کشت، دو سی‌سی خون بوده است.

CRP حساسیت HsCRP ۱۰ برابر CRP می‌باشد. بین ۱ تا ۱۰ mg/lit التهاب خفیف تا متوسط و بالاتر از ۱۰ mg/lit، التهاب شدید را نشان می‌دهد (۵، ۷). میزان نرمال CRP در این مطالعه زیر ۱۰ mg/lit می‌باشد. برای بررسی مقدار hs-CRP در تشخیص سپسیس نوزادی، آن را به ۵ نقطه‌ی برش (Cut point): کمتر از ۱، ۱ تا ۵، ۵ تا ۸، ۸ تا ۱۰، و بالای ۱۰ میلی‌گرم/لیتر تقسیم کرده و اثر تشخیصی مقادیر مختلف hs-CRP در مقایسه با کشت میکروبی (به عنوان استاندارد طلایی) سنجیده شد.

مشخصات کامل نوزادان (وزن تولد، وزن اخیر، سن، جنس، سن حاملگی، نمره‌ی آپگار و بررسی علائم کلینیکی مذکور) شرح حال مادری (سن، مشکلات حاملگی و زایمان، نحوه‌ی زایمان و پاریتی) و عوامل

توسط سیتوکین‌ها تحریک می‌شود که مهم‌ترین آن‌ها اینترلوکین ۱b، ۶، ۸ و ۸ (Tumor necrosis factor) است (۸، ۹). دو تست منفی CRP ارزش اخباری منفی بالایی برای رد سپسیس دارد (۸).



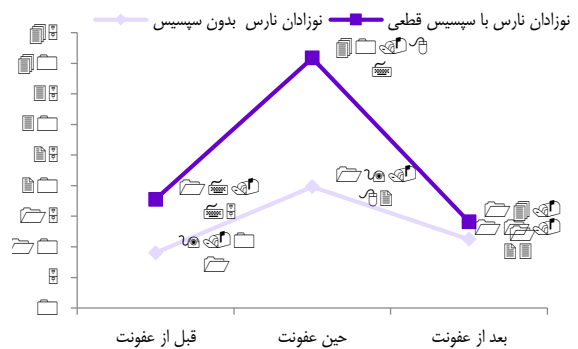
شکل ۲. منحنی راک، مقایسه‌ی hs-CRP با کشت میکروبی (استاندارد طلایی)

hs-CRP در مطالعه‌ی ما در نوزادان مبتلا به سپسیس دو برابر گروه شاهد ($P < 0.05$) بود. در مطالعات دیگر، میانگین hs-CRP در حین عفونت در نوزادان مبتلا به سپسیس ۱/۷ تا ۴ برابر نوزادان سالم بوده است (۵، ۷).

در مطالعه‌ی Rashwan و همکاران، hs-CRP نسبت به CRP در سپسیس زودرس نوزادی ارزش بالاتری داشته و CRP نسبت به hs-CRP در سپسیس دیررس نوزادی، ارزش بالاتری داشت (۱۰). در یک مطالعه، بررسی همزمان PCT و hs-CRP ارزش تشخیصی بالایی در سیتی سمی نوزادان داشته است (۱۱).

در یک مطالعه، مقادیر hs-CRP در سپسیس نوزادان، کشت خون مثبت به طور قابل توجهی بالاتر بود (۱۲). یک مطالعه نشان داد که سطح hs-CRP در تمام موارد مشکوک به سپسیس نوزادی افزایش یافته است. آن‌ها در نوزادانی که وخیم شده بودند یا از نظر بالینی در ۴۸ ساعت پیگیری، یکسان باقی ماندند، بالا بود. با این حال، آن‌ها به طور قابل توجهی در نوزادان بهبود بالینی کاهش یافت (۱۳).

بدین ترتیب قدرت تشخیص آزمون hs-CRP نسبتاً خوب طبقه‌بندی می‌شود (شکل ۲) همچنین با افزایش مقدار hs-CRP ارزش اخباری مثبت تست افزایش می‌یابد، به طوری که ارزش اخباری مثبت hs-CRP در مقادیر ۱۰ میلی‌گرم/لیتر و بالاتر نزدیک به ۹۵ درصد است. لذا اگر hs-CRP در یک نوزاد مشکوک به سپسیس نوزادی، ۱۰ یا بالاتر گزارش گردد، ۹۵ درصد احتمال دارد که آن کودک واقعاً دچار سپسیس باشد (جدول ۲).



شکل ۱. میانگین CRP قبل از عفونت، حین عفونت و بعد از عفونت در نوزادان نارس بدون سپسیس و با سپسیس

بحث

سپسیس نوزادی، هنوز علت عمده‌ی مرگ و میر در نوزادان بستری در NICU (Neonatal intensive care unit) است که علت آن غیر اختصاصی بودن علائم بالینی، تشخیص دیررس و عدم درمان مناسب می‌باشد. کشت خون، استاندارد طلایی برای تشخیص است اما جواب‌دهی آن، زمان‌بر و اغلب پاسخ کشت منفی است که می‌تواند علت آن کمبود نمونه‌ی خون، تجویز آنتی‌بیوتیک قبل از کشت، باکتری می با دانسیته‌ی کم یا باکتری می متناوب باشد (۲).

بر اساس نتایج مطالعه‌ی ما، CRP در حین عفونت به بیش از دو برابر قبل از عفونت و دو برابر نوزادان غیر عفونی افزایش یافته است. CRP طی ۶ تا ۸ ساعت بعد از عفونت افزایش یافته و پیک آن بعد از ۲۴ تا ۴۸ ساعت می‌باشد (۱، ۲، ۸). اندازه‌گیری سریال CRP در رد کردن عفونت‌های باکتریال ارزش دارد (۸). ساخته شدن CRP در کبد

جدول ۲. درصد حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی hs-CRP در تشخیص سپسیس نوزادی

| نقطه پرش، (mg/l) | حساسیت | ویژگی | ارزش اخباری مثبت | ارزش اخباری منفی |
|------------------|--------|-------|------------------|------------------|
| ۰-۵ | ۴۸/۲۸ | ۸۰/۳۳ | ۷۶/۵۴ | ۵۳/۸۵ |
| ۵/۰۱ تا ۸ | ۵۰/۸۲ | ۸۹/۶۶ | ۹۱/۱۸ | ۴۶/۴۳ |
| ۱۰ تا ۸/۰۱ | ۳۶/۰۷ | ۹۳/۱ | ۹۱/۶۷ | ۴۰/۹۱ |
| ۱۰ و بالاتر | ۲۹/۵۱ | ۹۶/۵۵ | ۹۴/۷۴ | ۳۹/۴۴ |

۳۲/۸۶ درصد را در تشخیص عفونت نشان داد (۷).

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج مطالعه‌ی ما، هر دو تست‌های hs-CRP و CRP می‌توانند در تشخیص زودرس عفونت کمک‌کننده باشد، اما hs-CRP ارزش بیشتری در تشخیص عفونت قطعی داشت.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل پایانامه‌ی دستیاری مقطع فوق تخصصی رشته‌ی نوزادان با کد p8974 می‌باشد و کد طرح تحقیقاتی شماره‌ی ۹۷۱۱۶۵ می‌باشد. از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد جهت حمایت از این پژوهش تشکر و قدردانی می‌گردد.

در مطالعات انجام شده، از جمله Rashwan و همکاران نشان دادند که hs-CRP نسبت به CRP در سپسیس زودتر نوزادی ارزش بالاتری دارد ولی در سپسیس دیررس نوزادی، CRP نسبت به hs-CRP ارزش بالاتری دارد (۱۰).

در مطالعه‌ی Al-Zahrani و همکاران (۱۵)، hs-CRP در نوزادان مبتلا به سپسیس که فوت شده و نوزادانی که بهبودی یافته‌اند تفاوتی نداشت. در دو مطالعه، پروکلسی تونین نسبت به hs-CRP حساسیت بالاتری داشته است (۵، ۱۵).

بر اساس نتایج مطالعه‌ی ما، با افزایش مقدار hs-CRP ارزش اخباری مثبت تست افزایش می‌یابد، یعنی اگر مقدار hs-CRP ده یا بالاتر باشد با احتمال ۹۶/۵۵ می‌توان گفت نوزاد مبتلا به سپسیس است. در یک مطالعه، hs-CRP حساسیت ۹۰ درصد و ویژگی

References

- Martin RJ, Fanaroff AA, Michele C, Walsh MC. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
- Boskabadi H, Zakerihamid M. Evaluate the diagnosis of neonatal sepsis by measuring interleukins: A systematic review. *Pediatr Neonatol* 2018; 59(4): 329-38.
- Ghazvini K, Rashed T, Boskabadi H, Yazdan Panah M, Khakzadan F, Safaee H, et al. Neonatal intensive care unit nosocomial bacterial infections [In Persian]. *Tehran Univ Med J* 2008; 5(66): 349-54.
- Boskabadi H, Maamouri Gh, Mafinejad S. Neonatal Complications related with prolonged rupture of membranes. *Open Access Maced J Med Sci* 2011; 4(1): 93-8.
- Abdollahi AR, Shoar S, Nayyeri F, Shariat M. Diagnostic value of simultaneous measurement of procalcitonin, interleukin-6 and hs-CRP in prediction of early-onset neonatal sepsis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012; 4(1): e2012028.
- Boskabadi H, Maamouri G, Tavakkol Afshari J, Ghayour-Mobarhan M, Shakeri MT. Serum interleukin 8 level as a diagnostic marker in late neonatal sepsis. *Iran J Pediatr* 2010; 20(1): 41-7.
- Ganesan P, Shanmugam P, Sattar SBA, Shankar SL. Evaluation of IL-6, CRP and hs-CRP as early markers of neonatal sepsis. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(5): DC13-DC17.
- Gomella T, Eyal F, Bany-Mohammed F. Gomella's neonatology. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2020.
- Hansen AR, Eichenwald EC, Stark AR, Martin CR. ClOherly and Stark's manual of neonatal care. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
- Rashwan NI, Hassan MH, El-Deen ZMM, El-Abd Ahmed A. Validity of biomarkers in screening for neonatal sepsis—a single center—hospital based study. *Pediatr Neonatol* 2019; 60(2): 149-55.
- Wu F, Hou XQ, Sun RR, Cui XJ. The predictive value of joint detection of serum amyloid protein A, PCT, and Hs-CRP in the diagnosis and efficacy of neonatal septicemia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23(13): 5904-11.
- Desai PK, Singh A, Panda S, Olivas G. Role of high sensitivity CRP (HS-CRP) in evaluation of preterm and term neonatal sepsis with maternal chorioamnionitis-Retrospective-cohort study. *Pediatrics* 2019; 144(2_MeetingAbstract): 683.
- Yewale Y, Reddy P, Kamale V, Thamke R. Role of hs-CRP in sepsis spectrum-birth to 2 months. *Journal of the Pediatrics Association of India* 2019; 8(3): 17.
- El Shimi MS, Abou Shady NM, Hamed GM, Shedeed NS. Significance of neutrophilic CD64 as an early marker for detection of neonatal sepsis and prediction of disease outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(14): 1709-14.
- Al-Zahrani AK, Ghonaim MM, Hussein YM, Eed EM, Khalifa AS, Dorgham LS. Evaluation of recent methods versus conventional methods for diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9(04): 388-93.

