

## تأثير الغلوبولينات المناعية الوريدية في معالجة إنتان الدم عند حديثي الولادة

محمد نادر عيد\*

### المخلص

خلفية البحث وهدفه: يعد إنتان الدم عند الوليد أكثر عامل مسبب للمرضة والوفيات في هذه المرحلة العمرية؛ وذلك بسبب سهولة اكتساب العوامل الممرضة، وسرعة تدهور الأعراض السريرية، ولسوء الحظ فإن الولدان وخصوصاً الخدج يمتلكون جهازاً مناعياً تكون غير ناضج وضعيفاً، لذا هدفنا من هذا البحث إلى دراسة تأثير تطبيق الغلوبولينات المناعية الوريدية في إنتان الدم عند حديثي الولادة .

مواد البحث وطرائقه: أُجريت الدراسة في شعبة حديثي الولادة في قسم الأطفال - مشفى الأطفال الجامعي - بدمشق خلال المدّة الزمنية الواقعة بين 2010/11/1 و 2012/10/30 وهي دراسة مستقبلية حشدية، وقسمت عينة المرضى عشوائياً إلى مجموعتين المجموعة الأولى A، وهي العينة الشاهد، والمجموعة B هي المجموعة التي تلقت العلاج بالغلوبولينات المناعية، كلتا المجموعتين تلقت تسلسل العلاج بالصادات نفسه.

النتائج: بلغ عدد المرضى ضمن عينة الدراسة 150 مريضاً قسموا عشوائياً بالتساوي إلى مجموعتين المجموعة A الشاهد والمجموعة B التي طبقت الغلوبولينات المناعية، إذ لاحظنا وجود فارق إحصائي مهم ( $P \text{ value} < 0.05$ )، ضمن أربعة تحت مجموعات هي الخداج - إنتان الدم الباكر - الصدمة الإنتانية - وتثبط تعداد الكريات البيض دون 5000 كرية/مم<sup>3</sup>، لمصلحة تطبيق الغلوبولينات المناعية، كما أن معدل الوفيات انخفض في تحت مجموعتي الصدمة الإنتانية - وتثبط التعداد دون 5000 كرية/مم<sup>3</sup>، كما أننا وجدنا فارقاً إحصائياً مهماً عند دراسة مدّة الاستشفاء لمصلحة المجموعة B.

الخلاصة: إن تطبيق الغلوبولينات المناعية الوريدية في علاج إنتان الدم عند حديثي الولادة، له أهمية وهو ذو نتائج إيجابية في الحالات التي يزداد فيها الضعف المناعي عند الوليد.  
كلمات مفتاحية: إنتان الدم، حديث الولادة، الغلوبولينات المناعية الوريدية، خداج، الجهاز المناعي.

\*مدرس - قسم الأطفال - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

## The effect of intravenous immunoglobulin as an adjuvant therapy in neonatal sepsis treatment

Mohammed Nader EID\*

### Abstract

**Background & Objective:** The neonatal sepsis is the most leading cause of morbidity and mortality in this period, because of easily acquisition of the pathogens, and rapid clinical deterioration, and unfortunately , the newborns especially the preterm have very immature and weak immune system, so the objective of this research is to study the effect of Intravenous immunoglobulin(IVIG) in the neonatal sepsis as an adjuvant therapy.

**Materials and Method:** This prospective cohort study was carried out for two years in neonatal intensive care unit (NICU), University Children's Hospital at Damascus University, between 1 /11/2010 till 1/10/2012. The patients were divided equally into two groups: (A) the control group, and (B) the patient group, both were received the same antibiotherapeutic protocol, group B had IVIG as an adjuvant therapy.

**Results:** One hundred fifty patients with neonatal sepsis were included, generally no deference has been noticed between the two main groups, but when they were divided into 17 subgroups , a significant statistical deference (P value<0.05)was noticed in 4 subgroups: preterm infants, septic shock, early onset sepsis, and white blood cell suppression < 5000 cell/mm<sup>3</sup>(Group B) , the mortality rate as well has been reduced in two subgroups: septic shock, and white blood cell suppression < 5000 cell/mm<sup>3</sup> .Also a significant statistical deference was noticed in the duration of hospitalization (P value = 0.045) for Group B.

**Conclusion:** The use of intravenous immunoglobulin as an adjuvant therapy in neonatal sepsis shows a great effect in some special cases where the immunity system of the newborn is more impaired.

**Keywords:** sepsis, newborn, preterm, immunity system.

\* Assist. Prof., Pediatric Department, faculty of Medicine, Damascus University.

**المقدمة:**

تكون البلعمة الخلوية ضعيفة ، كذلك وظيفة الجذب الكيميائي والهجرة التي تكون ناقصة النضج، وجميعية اختزان العدلات neutrophil storage pool أقل من معدلها عند الكهول ب7 مرات، كما أن مقدار الانترفيرون يكون ناقصاً. غدة التوتة (التيروس) تكون فعالة وكبيرة الحجم عند الوليد.

ولا ننسى ضعف وظيفة الجذب الكيمائي والهجرة لدى الكريات البيض لدى الولدان ويتناسب ضعف هذه الوظيفة عكساً مع سن الحمل<sup>3</sup>.

في ما يخص المتممة فإن وظيفة تكون غير مكتملة بسببيلها البديل والتقليدي (Classic) وهي أكثر نقصاً في البديل منها في التقليدي، وعند الخدج على الخصوص وتقل درجة النقص مع تقدم سن الحمل ، وتصبح مكونات المتممة معادلة لتلك عند الكهول في نهاية السنة الأولى من الحياة<sup>4</sup>.

من ناحية أخرى يكون تصنيع الانترفيرون ألفا و بيتا طبيعياً على عكس النمط غاما الذي يكون ناقصاً، وفي حال إبتان الدم نلاحظ ارتفاعاً في النمط ألفا، ولكن أقل من مستوياتها عند الكهول.

تعدّ الصادات الحيوية واسعة الطيف الخيار الأول في علاج الإبتانات عند حديثي الولادة، ولكن منذ عدة أعوام بدأ الباحثون يعملون على إيجاد وسائل أخرى لدعم الصادات في مواجهة العوامل المرضية في ظل الضعف المناعي للمضيف، فقد استُخدم العامل المحفز لنسيلة المحببات (G-CSF) Granulocyte Colony Stimulating Factor

والعامل المحفز لنسيلة المحببات و البالعات Granulocyte-Stimulating Factor (GM-CSF) Macrophage Colony Stimulating Factor وذلك من خلال عدة دراسات بيّنت زيادة نسبة العدلات مع تحسن في معدل شفاء، الإبتان بنسبة 20%، ولكن في سياق ذلك لوحظ حدوث تفعيل غير مناسب للعدلات،

إبتان الدم عند الوليد هو متلازمة سريرية تتصف بظهور علامات جهازية و مترافقة بتجرثم دم خلال ال 28 يوماً الأولى من حياة الطفل، ويقسم حسب زمن ظهور الأعراض إلى باكر (خلال الأيام الثلاثة الأولى)، ومتأخر للأعمار بعد ذلك<sup>1</sup>.

تعدّ الإبتانات من الأسباب المهمة والشائعة في إمرضية ووفيات حديثي الولادة ، كما أن هذه المرحلة تتميز بسهولة اكتساب العامل الممرض، وسرعة تطوّر الأعراض، 2% من الولدان يكتسبون الإبتان خلال الحياة داخل الرحم و10% منهم يتطور لديهم إبتان مكتسب بعد الولادة.

هناك العديد من العوامل المؤهبة لتطور الإبتان عند حديث الولادة كإبتاق الأغشية البكر، الإبتانات البولية التناسلية عند الأم، والإنعاش، والخداج، والاستشفاء، ويمكن اكتساب الإبتان من خلال عدة طرائق منها: عبر المشيمة (كالإبتانات الخلقية كما في ال CMV)، وفي أثناء الولادة (كالتهاب الكبد ب، والحلأ البسيط، والنيسيريات البنية)، وبعد الولادة كالإبتانات المكتسبة من المجتمع، والإبتانات المشفوية. وأهم العوامل الممرضة المتهمة هي العقديات B والكولونيات التي تشكل نحو 70% من المسببات<sup>1-2</sup>.

لكن لسوء الحظ فإن مناعة الولدان وخصوصاً الخدج تكون غير ناضجة وضعيفة عموماً حيث يعبر الغلوبولين المناعي ج(IgG) المشيمة، لذلك يكون مستواه عند الوليد مقارباً أو أعلى ممّا هو عند الأم، لكنه ينخفض بشدة في نهاية الشهر الثاني من العمر، ممّا عند الخدج فتتناسب التراكيز عكساً مع درجة الخداج<sup>3</sup>.

أمّا الغلوبولينات المناعية (IgM). (IgA) فإنها تكون معدومة، أو موجودة بمقادير ضئيلة جداً، ولكن يستطيع الوليد تكوينها إذا تعرض لإبتان داخل الرحم أو خارجه.

- وزيادة في نسب حدوث أمراض الرئة المزمنة والتهاب الأمعاء والكولون المنخر<sup>4</sup>.
- ومن جهة أخرى استُخدمت الغلوبولينات المناعية الوريدية بمستحضره وحيد النسيلة في حالات إنتان الدم عند الولدان وقد اقترحت عدة آليات لعمله<sup>5,6</sup>:
- تعديل السموم الداخلية والخارجية.
  - إنقاص قدرة الخلية الجرثومية على الالتصاق والهجرة.
  - تحريض الكريات البيض والفعاليات المصلية القاتلة للجراثيم.
  - تعزيز فعالية الطهي المصلية.
  - تنظيم عمل السيوتوكينات.
  - تنظيم عمل شلال المتممة.
- فالغلوبولينات المناعية الوريدية هو عنصر معدل للمناعة ويملك عدة فعاليات إذ إنه قادر على تعديل نشاط المتممة وعلى تثبيط الأضداد الذاتية، والارتباط بمستقبلات ال FC على الخلايا البالعة، وتثبيط الوسائط الالتهابية كالسيوتوكينات فتخفف بذلك من شدة الأذية المحدثة نتيجة الحالة الالتهابية<sup>7</sup>.
- يعدُّ SIDIROPOULOS. D أول من استخدم بنجاح الغلوبولينات المناعية الوريدية في علاج إنتان الدم عند حديثي الولادة ومع أنَّ النتائج الإجمالية لم تكن مهمة إحصائياً إلا أنَّ وفيات الخدج قد انخفضت بصورة مهمة في مجموعة المعالجة<sup>8</sup>.
- وهدفنا من هذا البحث إلى دراسة تأثير تطبيق الغلوبولينات المناعية الوريدية في إنتان الدم عند حديثي الولادة.
- مواد البحث وطرقه:**
- أجريت الدراسة في شعبة حديثي الولادة في قسم الأطفال - مشفى الأطفال الجامعي - بدمشق خلال المدّة الزمنية الواقعة بين 2010/11/1 و 2013/10/30 وهي رسالة مستقبلية حشدية Prospective Cohort Study
- وانتقيت العينات ممن توافرت لديهم المعايير الآتية:
- العمر دون 28 يوماً.
  - أن يكون الطفل مقبولاً في وحدة العناية المشددة لحديثي الولادة.
  - معايير مخبرية لإنتان الدم ( تعداد عام وصيغة - البروتين الارتكاسي C ) إذ يُعدُّ تعداد الكريات البيض دون 5000 أو فوق 25000 كرية/مم<sup>3</sup> عامل خطورة لشدة الإنتان، ويعدُّ البروتين الارتكاسي C (CRP) إيجابياً وذو قيمة إنتانية إذا كان تركيزه < 20 مغ/ل، وجود زرع دم إيجابي.
  - المعايير السريرية : تثبط عام - ضعف رضاعة - ميل للنوم - رخاوة - اختلاجات - نقرزة - هبوط الحرارة - ارتفاعها - اضطراب هيموديناميكي - نوب توقف التنفس - أو عسرة تنفسية .
  - وجود موافقة مستنيرة موقعة من قبل ولي أمر الطفل (الأم - الأب).
- وقد استبعدَ الولدان الذين لديهم أحد المعايير الآتية:
- وجود أذية أو آفة عصبية مركزية (عدا التهاب السحايا).
  - وجود أحد العيوب الاستقلابية.
  - تشوهات قلبية خلقية.
  - من تلقى مسبقاً الغلوبولينات المناعية لأي سبب كان.
  - قصة صريحة لأذية برد.
  - إنتان باطن رحم TORCH مثبت.
  - التهاب الأمعاء والكولون المنخر.
- وقسمت عينة المرضى عشوائياً إلى مجموعتين الأولى المجموعة A، وهي العينة الشاهد و B هي المجموعة التي تلقت العلاج بالغلوبولينات المناعية.
- كلتا المجموعتين تلقت تسلسل العلاج نفسه بالصادات حيث التغطية البديئية اعتمدت على أمبسليلين - سيفوتاكسيم -

مخبرياً فأجرينا معايرة كرياتينين يومياً لخمس أيام تالية  
لآخر جرعة.

وأجريت الدراسة الإحصائية للنتائج حسب برنامج  
Statistical analysis software package (SPSS 14)

#### النتائج:

بلغ عدد المرضى ضمن عينة الدراسة 240 طفلاً استُبعدَ  
39 بسبب عدم وجود موافقة للأهل، و 51 بسبب وجود أذية  
نقص أكسجة - حماض استقلابي - أو تشوهات قلبية، وما  
تبقى هو 150 طفلاً قسموا عشوائياً بالتساوي إلى  
مجموعتين؛ مجموعة A هي الشاهد، ومجموعة B هي  
المجموعة التي طُبِّقت الغلوبيولين المناعية عليها.

والجدول (1a) يبيّن الموصفات العامة والجدول (1b) يبيّن  
الموصفات المخبرية لكلتا المجموعتين، وبعد دراسة  
إحصائية لكلا الجدولين تبين أن قيمة P-Value تبلغ  
0.351؛ أي تزيد على 0.05 لذا فلا يوجد أي فارق  
إحصائي بين المجموعتين، وهذا يتماشى مع عشوائية  
الانتقاء في العينتين.

الجدول (1a)

المجموعة B	المجموعة A	الصفة
75	75	العدد
38.3	37.5	سن الحمل (وسطي) أسبوع
9.1 يوم	8.4 يوم	العمر عند القبول (وسطي)
2.54 كغ	2.8 كغ	الوزن (وسطي)
29	31	الخدج
37	35	ذكور
38	40	إناث
28	30	انتان دم باكر
47	45	انتان دم متأخر
12	10	إنتان مشفوي
6	4	إلتهاب سحايا
10	8	صدمة إنتانية
14	16	تهوية آلية
14	17	انبتاق أغشية باكر <18 سا
7±12	9±15	SNAP II
5	8	قصة انتان أمنيوسي
61	54	عولجت بالصادات
1.5	1.75	وسطي سلم (NIPS)

أميكاسين، وفي حال عدم الاستجابة بعد 72 ساعة ننقل  
إلى الخط الثاني : فانوكومايسين- ميروبيم.

يعدُّ حصول تحسن إذا ترابط حدوث تحسن سريري مع  
التحسن المخبري.

كما أجري لكلتا المجموعتين تقييم عند القبول حسب سلم  
Score for Neonatal Acute Physiology II (SNAP II)  
أعطِي الغلوبيولين المناعي وريدياً بجرعة 500 مغ/كغ  
تسرب خلال 6 ساعات تعاد بعد 48 ساعة، حيث تحل  
بالمصل الفيزيولوجي 0.9% و يسرب 1.5مغ/كغ/د بمعدل  
تسرب 12 مل/ساعة .

وفي أثناء التسرب تمت مراقبة الضغط كل 15 د خلال  
الساعة الأولى، ثم كل 30 دقيقة للمدة المتبقية من  
التسرب، وكذلك نراقب الصبيب البولي خلال ال 24 ساعة  
التالية للتسرب، وخلال المدة نفسها يقيم الوليد حسب سلم  
الألم للرضع حديثي الولادة Neonatal Infant Pain Scale  
(NIPS) كل ساعتين خلال ال 24 ساعة الأولى. أمّا

الجدول (1b)

الصفة	المجموعة A	المجموعة B
العدد	75	75
زرع دم إيجابي	36	34
إيجابية الغرام	8	4
سلبية الغرام	28	30
كريات البيض <25000	31	37
>5000	18	15
CRP <40 مغ/ل	66	69

الجدول (2)

النتيجة	المجموعة A	المجموعة B	P value
تحسن	44	49	0.202
عدم تحسن	31	26	

ومن خلال قراءة سريعة للنتائج الإجمالية نلاحظ عدم وجود فوارق إحصائية بين المجموعتين، ولكن من خلال الجدولين (3<sub>a</sub>) و(3<sub>b</sub>) يمكننا أن نرى بعض التفاصيل الأدق، إذ يبين عدد المرضى الذين استجابوا للعلاج.

طُبِّقَ الغلوبولين المناعي الوريدي مباشرة خلال ال 24 ساعة بعد القبول، مع أن التغطية الإنتانية البدئية (أمبيسلين- سيفوناكسيم- أميكاسين) قد طُبِّقَت منذ ساعة القبول، وهي التغطية التخيرية المعتمدة في شعبة حديثي الولادة.

وفيما يأتي نتائج تطبيق الغلوبولين المناعي مقارنة بالمجموعة A ضمن الجدول (2) الذي يعطينا النتائج الإجمالية لكلتا المجموعتين.

الجدول (3a)

الصفة	المجموعة A	المجموعة B	P Value
الخدج	17/30	24/29	0.01
ذكور	21/35	26/37	0.24
إناث	24/40	26/38	0.9
إنتان دم باكر	21/30	26/28	0.026
إنتان دم متأخر	35/45	34/47	0.547
إنتان مشفوي	7/10	6/12	0.342
صدمة إنتانية	1/8	7/10	0.014
إنتان أعشىة باكر <18 سا	12/17	10/14	0.998
معالجة سابقاً بالصادات	46/54	49/61	0.664
غياب المعالجة بالصادات	11/21	9/14	0.48
المعالجة التخيرية البدئية	13/75	22/75	0.051
صادات الخط الثاني	23/62	29/53	0.058
الوفيات	22/75	24/75	0.721

الجدول (3b)

الصفة	المجموعة A	المجموعة B	P Value
كريات البيض <25000	24/31	26/37	0.505
>5000	6/18	11/15	<b>0.022</b>
CRP <40 مغ/ل	51/66	53/69	0.98
زرع دم إيجابي	21/36	27/34	0.057
إيجابية الغرام	3/8	2/4	0.678
سلبية الغرام	18/26	25/30	0.21
زرع دم إيجابي	21/36	27/34	0.057



الاستشفاء بفارق 6 أيام بين المجموعتين، وهذا الفارق مهم خصوصاً هذه الأيام لزيادة تكلفة الاستشفاء، كما أنه كلما زادت مدة الاستشفاء زادت فرصة حدوث إنتان مشفوي.

#### النتيجة:

وجدنا من خلال هذه الدراسة أن استخدام الغلوبولين المناعي الوريدي في حالة إنتان الدم عند الوليد لم يترافق بوجود فارق بين تطبيقه أو عدمه، وكذلك لم تلاحظ زيادة في حدوث تأثيرات جانبية للعلاج، أو وجود فارق في معدل الوفيات الكلي، كذلك لم يكن هناك أهمية إحصائية لنمط المعالجة بالصادات المتبع بين المجموعتين، مع ملاحظة رجحان لجهة مجموعة التطبيق، لكن من ناحية أخرى لوحظ وجود فارق عند تطبيقه لصالح مجموعة التطبيق عند الخدج، حالة الصدمة الإنتانية، إنتان الدم الباكر، وتثبط تعداد الكريات البيض دون 5000 كرية/مم<sup>3</sup>، كما أن معدل الوفيات انخفض عند حالة الصدمة الإنتانية وتثبط تعداد الكريات البيض دون 5000 كرية/مم<sup>3</sup>، وفي النهاية لوحظ انخفاض في معدل الاستشفاء الكلي لصالح المجموعة التي طبقت الغلوبولين المناعي الوريدي.

المعالجة بالغلوبولينات المناعية الوريدية وحدها، لاعتبارات أخلاقية، إذ إن هذه المسألة تأتي بعد بحوث ودراسات تثبت وتؤكد فائدة تطبيقها والمجموعات المستفيدة منها، بعدها نقوم ببحث استعمالها وحدها ومقارنتها باستعمال الصادات، وذلك لهشاشة هذه المرحلة العمرية وضعفها.

لم يلاحظ وجود فرق في معدل الوفيات الكلي بين المجموعتين A - B، ولكن إذا ما درسنا معدل الوفيات في المجموعات التي استجابت لتطبيق الغلوبولينات المناعية الوريدية، وهي الموضحة في الجدول (4) عندها يتبين لنا وجود فرق إحصائي مهم في تحت مجموعتين من أصل 4، وهي الصدمة الإنتانية وتثبط تعداد الكريات البيض دون 5000 كرية/مم<sup>3</sup>، إذ لوحظ انخفاض في نسبة الوفيات ضمن هاتين الفئتين؛ وذلك في عينة دراستنا، لكن هذه الملاحظة بحاجة لدراسة ذات عينة أكبر في ما يخص هاتين الفئتين؛ وذلك للصغر النسبي في حجم العينة المدروسة.

فيما يخص مدة الاستشفاء لوحظ وجود فرق إحصائي مهم بين المجموعتين A-B لصالح المجموعة B؛ لذا فتطبيق الغلوبولين المناعي وريدياً يمكن له أن يخفض من مدة

### References

- 1) Stoll BJ et al: Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants, *N Engl J Med* 347:240, 2002.
- 2) Gervasio C et al: Early-onset neonatal group B streptococcal sepsis: intrapartum antibiotic prophylaxis in the clinical setting. *J Perinatol* 2001; 21:9.
- 3) Yost CC, Cody MJ, Harris ES, et al: Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates. *Blood* 2009; 113:6419-642
- 3) Abreau M, Arditi M: Innate immunity and Toll-like receptors: clinical implications of basic science research, *J Pediatr* 144:421, 2004.
- 4) Adkins B et al: Neonatal adaptive immunity comes of age, *Nat Rev Immunol* 4:553, 2004.
- 5) Werdan K. Supplemental immune globulins in sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:341-9.
- 6) Werdan K. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis and therapy of sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7:354-61.
- 7) Maury E, Blanchard HS, Cahuvin P et al. Circulating endotoxin and antiendotoxin antibodies during severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2003; 18:115-20.
- 8) 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; 36:1113-1118
- 9) Andréia C. B. F. Franco, et al, Adjuvant use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neonatal sepsis: a systematic review with a meta-analysis, *J Pediatr (Rio J)*. 2012; 88(5):377-83
- 10) Elisabeth Resch and Bernhard Resch (2013). Immunoglobulins in the Prevention and Treatment of Neonatal Sepsis, *Neonatal Bacterial Infection*, Prof. Bernhard Resch (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/54538.
- 11) Fanaroff AA, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *New Engl J Med* 1994;330(11):713.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2016/08/30.

تاريخ قبوله للنشر 2016/11/17.