



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأطفال

دراسة تأثير الميلاتونين في انتان الدم عند الولدان

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في طب الأطفال

إعداد

د. علاء غياث جروس

رئيس قسم الأطفال

الأستاذ الدكتور

سمير سرور

إشراف

الأستاذ الدكتور

مطيع الكرم

2018

الفهرس

الصفحة	القسم
2	المستخلص
3	فهرس الاختصارات
4	الباب الأول: القسم النظري
5	الفصل الأول: انتان الدم عند الوليد
12	الفصل الثاني: التظاهرات السريرية والتقييم في انتان الدم
20	الفصل الثالث: تشخيص انتان الدم والتشخيص التفريقي
23	الفصل الرابع: العلاج والوقاية والإنذار في انتان الدم
28	الفصل الخامس: تأثير الميلاطونين في انتان الدم عند الوليد
35	الباب الثاني: القسم العملي
36	الفصل الأول: هدف وأهمية البحث وطريقة إجرائه
42	الفصل الثاني: نتائج البحث
63	الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية
71	الفصل الرابع: مناقشة النتائج
74	الفصل الخامس: التوصيات
75	الفصل السادس: محددات الدراسة
76	الباب الثالث: المراجع REFERENCES
84	Abstract

المستخلص

دراسة تأثير الميلاتونين في انتان الدم عند الولدان

د. علاء غياث جروس

هدف البحث:

يهدف بحثنا لدراسة فائدة تطبيق الميلاتونين كمضاد أكسدة في تدبير انتان الدم عند الولدان بالتزامن مع العلاجات المقترحة لإنتان الدم عند الولدان بالمقارنة مع العلاجات الأخرى لوحدها.

طريقة واسلوب البحث:

تم تصميم البحث بطريقة مستقبلية من نمط المقارنة شاهد-حالة، وأجري في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، في الفترة ما بين 2015\2\1 حتى 2017\2\1.

النتائج:

شمل البحث 120 وليداً (40% إناث، 60% ذكور)، متوسط وزن الولادة 2.9 كغ، متوسط العمر الحملي 37.4 اسبوعاً، متوسط عمر القبول 3.8 يوماً، لم يكن الفرق بالمتغيرات المدروسة بين المجموعتين هاماً إحصائياً قبل بدء العلاج.

بعد 24 ساعة و 48 ساعة واسبوع من بدء العلاج تحسنت المشعرات المصلية الالتهابية (CRP ، تعداد WBC، تعداد Neutrophil، تعداد PLT) بشكل أفضل في مجموعة الميلاتونين من مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً.

نسبة الوفيات في مجموعة الميلاتونين اصغر من مجموعة الشاهد لكن بدون أهمية إحصائية للفرق.

الاستنتاجات:

إضافة الميلاتونين لخطة تدبير انتان الدم عند الولدان يساهم بجعل الاستجابة للعلاج أسرع وأفضل.

كلمات مفتاحية: انتان الدم عند الولدان، الميلاتونين، البروتين C الارتكاسي.

فهرس الاختصارات

الاختصار	المصطلح	الترجمة
EOS	Early-onset Sepsis	انتان الدم ذو البدء الباكر
LOS	Late-onset Sepsis	انتان الدم ذو البدء المتأخر
CRP	C-Reactive Protein	البروتين الارتكاسي C
UTI	Urinary Tract Infection	انتان مجاري بولية
VLBW	Very Low Birth Weight	وليد ناقص وزن الولادة جداً
GBS	Group B Streptococcus	العقديات مجموعة B
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	تناذر الشدة التنفسية الحادة
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	التخثر داخل الأوعية المنتشر
CBC	Complete Blood Count	تعداد دم كامل
IL	Interleukin	انترلوكين
MPV	Mean Platelet Volume	حجم الصفائح الوسطي

الباب الأول

القسم النظري

يتألف الباب الأول من خمسة فصول:

الفصل الأول: انتان الدم عند الوليد

الفصل الثاني: التظاهرات السريرية والتقييم في انتان الدم

الفصل الثالث: تشخيص انتان الدم والتشخيص التفريقي

الفصل الرابع: العلاج والوقاية والإنذار في انتان الدم

الفصل الخامس: تأثير الميلا تونين في انتان الدم عند الوليد

الفصل الأول

انتان الدم عند الوليد

أولاً - مقدمة [1,2,3]:

إن انتان الدم هو سبب هام وشائع للإمراضية والوفيات في فترة حديثي الولادة، حيث إن أكثر من 2% من الأجنة تصاب بانتان داخل الرحم وأكثر من 1% من الرضع يعانون من انتان في الشهر الأول للحياة .

***تنتج خصوصية انتان الدم عند الولدان (أي أن إنتان الدم عند الولدان له مواصفات تختلف عن إنتان الدم عند البالغين) عن عدة عوامل:**

1. الطرق المختلفة لانتقال العوامل الانتانية من الأم إلى الجنين أو الرضيع إما بالانتشار الدموي عبر المشيمة أو الانتقال العامودي.
2. وجود أمراض أخرى مرافقة تعقد التشخيص وتدبير الانتان عند الولدان.
3. التظاهرات شديدة التنوع لانتان الدم عند الولدان.

إن توقيت وشدة التعرض للانتان في الرحم والحالة المناعية والعامل المسبب كلها تؤثر على التعبير عن المرض والعوامل المسببة تتضمن: الجراثيم والفيروسات والفطور والأوالي والمفطورات.

على الرغم من أن معدل حدوث انتان الدم عند تمام الحمل وذوي الخداجة البسيطة منخفض لكن احتمال التأثيرات الخطيرة تجعل من الضروري علاج انتان الدم بشكل صحيح وسريع بغض النظر عن وزن أو عمر الولادة.

إن معدل حدوث انتان الدم مرتفع بشكل واضح عند ناقصي وزن الولادة جداً أي أقل من 1500 غرام وترتفع نسبة الوفيات عند الخدج [2].

استخدم تعبير انتان الدم لوصف الاستجابة الجهازية نحو الخمج عند الولدان ويوجد اجماع قليل حول الاستخدام الصحيح للمصطلح هل ينبغي أن يقتصر على وصف الأخماج الجرثومية أم وصف الزرع الايجابية للدم أو شدة المرض ، لتشخيص الانتان عند الولدان ينبغي توثيق الخمج عند الوليد أو مرض جهازى خطير استبعدت فيه الأسباب غير الخمجية لتفسير الحالة الفيزيولوجية المرضية الشاذة^[3].

ثانياً – تعاريف ومصطلحات:

1. انتان الدم: هو تناذر سريري يصيب الاطفال بين عمر صفر - 28 يوم يتظاهر بأعراض جهازية و/أو عزل العامل الجرثومي الممرض في الدم.
2. تام الحمل: هو المولود بعد الأسبوع الحلمي^[5] 37.
3. الخداجة البسيطة: هوالمولود بين الأسبوعين الحلمي^[5] 34-36.
4. الخداجة الشديدة: هو المولود قبل الأسبوع الحلمي^[5] 34.
5. الخداجة الشديدة جداً: المولود قبل الأسبوع الحلمي^[1] 28.
6. انتان الدم ذو البدء الباكر (EOS): تبدأ الأعراض في الأيام الأولى في أقل من 72 ساعة^[6]. والبعض يعتبره حتى اليوم السادس بعد الولادة^[7].
7. انتان الدم ذو البدء المتأخر (LOS): وهو الانتان الذي يحدث بعد 72 ساعة من العمر^[7].

ثالثاً – المناعة^[3]:

يوجد لدى الرضع الخدج و تامي الحمل عيوب مناعية لكن خطر حدوث الأمراض الانتانية الغازية منخفض في غياب عوامل الخطر التوليدية وعوامل الخطورة عند الولدان وهناك عوامل والدية تؤثر على الحوامل وتثير الانتان مثل الحالة الاجتماعية والاقتصادية والاتصالات الجنسية غير الشرعية وعمر المراهقة.

إن العوامل المناعية التي تؤثر في حدوث انتان الدم والوقاية منه هي:

1. الغلوبولينات المناعية: حيث يعاني (VLBW) من نقص الغلوبولين المناعي غاما في الدم وعلى العموم يفتقر الولدان للحماية التي يتوسطها الضد اتجاه الايشريشية الكولونية والجراثيم المعوية الأخرى.
2. المتمة: تتولى المتمة القضاء على الجراثيم مثل الايشريشية الكولونية وليس هناك انتقال لعناصر المتمة من دوران الأم، ويبدأ الجنين تركيب مكونات المتمة في وقت مبكر من الحياة وفعالية السبيل الكلاسيكي تكون متناقصة مع وجود اختلاف هام في تركيز مكونات المتمة وفعاليتها، وتكون فعالية المتمة في الخدج أقل من تامي الحمل.
3. العدلات: تضعف وظيفة العدلات عند الرضع الذين يعانون من شدة تنفسية ونقص سكر الدم وارتفاع البيلروبين والانتان. تشكل مخازن العدلات عند الولدان ما نسبته 20 - 30% من قيمتها عند الكهل و هذا ما يفسر تعرض العدلات للنفاذ في أخماج الوليد.
4. الجهاز البلعمي: والذي يضم بلاعم الجهاز الشبكي البطاني حيث كتلة البلاعم أو وظيفتها متراجعة عند الولدان وخاصة عند الخدج مما يؤثر على الاستجابة الالتهابية في الأنسجة.
5. الخلايا القاتلة الطبيعية: تقوم القاتلات الطبيعية بحل الخلايا المخموجة بالفيروسات وتكون فعاليتها ناقصة عند الوليد مقارنة بالكهل مما يؤهب للخمج بالفيروسات كفيروس الحلا البسيط.
6. السيتوكينات: إن تصنيع الانترفيرون ألفا وبيتا ضمن الطبيعي أما الغاما فهو ناقص عند حديثي الولادة. ترتفع قيم انترفيرون ألفا عند المصابين بتجرثم الدم ولا نتمكن من كشف (RNA) المرسل الخاص بمستقبلات انترلوكين 2 في خلايا

الخديج. يزداد مستوى انترلوكين 6 في مصل الرضع المصابين بتجرثم الدم أو التهاب الكولون النخري وهي أكثر استجابات السيتوكينات ثباتاً عند الرضع.

رابعاً - السببيات المرضية:

*يحدث EOS بسبب الانتقال العمودي عبر السائل الأمنيوسي بالطريق الصاعد أو خلال الولادة المهبليّة من الجراثيم المستعمرة أو انتانات السبيل التناسلي السفلي عند الأم^[8] ونتيجة لذلك يزداد خطر حدوث انتان الدم من 1% حتى 4% عند ولدان الأمهات المصابات بانتان السائل الأمنيوسي. ويكون EOS المترافق بأعراض تنفسية غالباً ذو بدء صاعق^[2].

يعد كل من الانتان البولي بـGBS عند الأم في الحمل الحالي أو ولادة سابقة لطفل مصاب بانتان دم بهذه الجراثيم عوامل خطر لـEOS.

*يتم اكتساب LOS باليتين: الأولى الانتقال العمودي من الأم أما الثانية فهي الانتقال الأفقي من الاتصال المباشر مع البيئة المحيطة وهي تعد الآلية الأساسية في LOS. تعد الآفات الجلدية والمخاطية مؤهب في زيادة حدوثه.

عوامل الخطورة لانتان الدم تشمل^[2]:

1. الخداجة ونقص وزن الولادة.
2. تمزق الأغشية الباكر.
3. انتان عند الأم وترفع حروري مثل انتان السائل الأمنيوسي وUTI.
4. انعاش حول الولادة.
5. الحمل المتعدد.
6. الاجراءات الراضة والتي تشمل استعمال الملاقط حول الولادة أو الالكتروادات المستعملة للمراقبة داخل الرحم^[9].

7. الغلاكتوزيميا.

8. عوامل متعلقة بالجنس: الذكورة.

9. مشعر أبغار في الدقيقة الخامسة ≥ 6 [25].

10. استعمار للطرق التناسلية عند الأم ب GBS.

تعتبر العوامل الاستقلابية مثل نقص الأكسجة والحماض وانخفاض الحرارة عوامل خطر لحدوث انتان الدم ووجودها يسيء للانداز، وكذلك فإن العرق الأسود تم اعتباره كعامل خطر مستقل لحدوث انتان الدم لسبب غير معروف وهو لا يمكن تفسيره بالخداجة أو نقص وزن الولادة [13].

الجدول (1-1) عوامل الخطر لكل من EOS و LOS [3]	
عوامل الخطورة	
الحاضنة، خداجة، انتان سائل امنيوسي، استعمار جرثومي	EOS
الخداجة و العدوى من المجتمع و وحدة العناية المشددة	LOS

إن استعمال و مدة استعمال الصادات الوقائية عند الأم التي لديها استعمار جرثومي ب GBS خفض خطورة انتان الدم لكن تبين أن نصف الأمهات لولدان لديهم EOS قد تلقوا معالجة وقائية [16] لذا لا يمكن نفي إصابة الوليد بالانتان حتى لو تم اعطاء الأم الصادات، و إن نقصان خطورة الانتان مرتبط بتطبيق الصاد لمدة تتجاوز 4 ساعات قبل الولادة.

خامساً - الوبائية:

إن معدل الوقوع هو 1- 5 لكل 1000 ولادة حية و يتناقص بازدياد العمر الحلي [10] و تزداد نسبة الانتانات بمعدل 7 أضعاف عندما يكون وزن الولادة أقل من 1500 غرام مقارنة مع أطفال وزنهم أكبر من 2500 غرام [11]. في الخداجة البسيطة

معدل وقوع انتان الدم كان 4-6 لكل 1000 قبول في وحدة العناية المشددة لحديثي الولادة^[12].

تم إنقاص حدوث EOS بإعطاء التغطية الوقائية للأم^[13,15] وذلك من خلال دراسات مطولة أجريت بين عامي 2001-2010 حيث تبين ما يلي:

1. انخفض معدل حدوث EOS ذو السير الخطير بسبب GBS من 3.5 إلى 2.6 لكل 1000 قبول.
2. ازداد حدوث GBS في LOS من 0.8 إلى 1.1 لكل 1000 قبول.
3. بقي حدوث انتان الدم بالايشريشية الكولونية على حاله و خاصة الخدج.

سادساً - العوامل الممرضة:

تغيرت العوامل الممرضة المسببة لانتان الدم و حالياً تعتبر GBS و الايشريشية الكولونية المسببات الأشيع في EOS و LOS، ولوحظ مؤخراً انخفاض معدل الإصابة بـ GBS في EOS بنسبة 80% لكنها مسؤولة مع الايشريشية الكولونية عن ثلثي حالات EOS^[14,17,18] وإن المعالجة الوقائية تقلل أيضاً من الإصابة بالايشريشية الكولونية في EOS^[19]، وإن معظم الولدان المصابين بـ GBS تامي الحمل أما معظم المصابين بالايشريشية الكولونية خدج^[16].

هناك عوامل جرثومية أخرى تسبب انتان الدم أهمها:

1. الليستريا: وعلى الرغم من كونها سبب معروف لـ EOS لكنها تحدث حالات نادرة فردية و أشيع ما تسببه الجائحات^[20,21].
2. العنقوديات المذهبة و خاصة المقاومة للميثيسلين.
3. المكورات المعوية: شائعة عندالخدج^[22].

4. سلبيات الغرام مثل الكليبيسيلا و سيتروباكتر و الزوائف ترتبط بحدوث LOS خاصة الولدان المقبولين في وحدة العناية المشددة^[23].

5. العنقوديات غير المخثرة خاصة المكتسبة في المشفى مع استعمال القناطر.

الجدول (1-2) أهم العوامل الجرثومية المسببة لانتان الدم و ارتباطها بـ EOS و LOS ^[46]		
الجرثوم المسبب	EOS	LOS
العقدية الحالة للدم	+++	+++
الايشريشية الكولونية	+++	++
كليبسيلا	+	+
الليستيرية	+	+
سلبيات الغرام المعوية	+	+
العقدية الخضراء	+	+
العنقودية المذهبة	+	+++
سالمونيلا	-	+
عنقوديات غير مخثرة	-	+

الفصل الثاني

التظاهرات السريرية والتقييم في انتان الدم

أولاً - التظاهرات السريرية:

تحدث انتانمية الدم عند ولدان الأمهات المصابات بانتان السائل الأمنيوسي أو السبيل البولي التناسلي أو كعدوى من البيئة المحيطة بعد الولادة. و قد يكون انتان الدم خفيف، متوسط أو شديد. و قد يأتي بصورة حادة أو تحت حادة أو مزمنة و يمكن أن يكون لا عرضي. إن غياب العلامات السريرية عند الفحص البدني لا ينفي وجود الخمج و ربما يتظاهر انتان الدم بمظهر واحد فقط في البداية و لكن تظهر لاحقاً اضطرابات أخرى سريرية و مخبرية. و بما أن أعراض و علامات انتان الدم مختلة و غير نوعية لذا فمن الضروري معرفة أي عامل خطر أو انحراف في نمط عادات الوليد من نشاط أو طعام يجب أن تؤخذ بالحسبان لأنها قد تشير لانتان جهازى^[9].

تشمل العلامات السريرية الشائعة اضطراب التنظيم الحراري خاصة ارتفاع الحرارة بالإضافة إلى الاضطرابات التنفسية و الهضمية و العصبية^[9]. ترتبط الشدة الجنينية و التعرض لمحاولات الانعاش بانتان الدم ايضا".

أهم الأعراض و العلامات المشاهدة في انتان الدم^[2]:

1. الاضطراب الحراري: قد يكون بارتفاع الحرارة او حتى بانخفاضها.
2. اضطرابات عصبية: مثل ضعف المقوية، ضعف منعكس مورو، الوسن، الهياج، الاختلاجات.
3. الجلد: ضعف الارواء المحيطي، الزرقة، الشحوب، الفرفريات، الطفوح و اليرقان.
4. اضطرابات التغذية: عدم تحمل هضمي، إقياء، إسهال، تطبل البطن .

5. قلبية رئوية: تسرع تنفس، شدة تنفسية، طحة، رفيف جناحي الأنف، نوب توقف تنفس.

6. استقلابية: نقص سكر الدم أو ارتفاعه أو حماض استقلابي.

7. أعراض موضوعة قد تكون عائدة لبؤرة مرافقة و خاصةً في LOS.

إن التظاهرات المتأخرة للانتان تشمل علامات الوذمة الدماغية أو الخثار أو القصور التنفسي ARDS و فرط التوتر الرئوي و قصور القلب و القصور الكلوي و قصور الكبد (ارتفاع بيلروبين الدم و تطاول زمن البروثرومبين) و الصدمة الانتانية و النزف الكظري و قصور نقي العظم و التخثر داخل الوعائي المنتشر DIC.

قد تكون الشدة الجنينية أثناء المخاض و الولادة العلامة الأبر للانتان و كذلك تسرع القلب ضمن الرحم قد يكون لشدة جنينية سببها انتان سائل أمنيوسي و الذي يتظاهر على شكل EOS، كما يترافق تعقي السائل الأمنيوسي بزيادة بمقدار الضعفين لحدوث انتان الدم عند من لم تتلق أمهاتهم صادات وقائية^[29]. يرتبط انخفاض مشعر أبغار لدى الوليد و الذي يقيس الشدة في الدقائق الأولى للحياة بحدوث انتان الدم حيث تبين أن قيمة أبغار أقل من 6 ترتبط بارتفاع خطورة حدوث انتان الدم بـ 36 ضعف ممن لديهم أبغار ≤ 7 ^[30].

حرارة الطفل المصاب بالانتان قد ترتفع أو تنخفض أو تبقى طبيعية و عند تامي الحمل المصابين يحدث ترفع حروري غالباً، أما الخدج ميالون أكثر لتنخفض الحرارة عندهم^[10]. يعرف الترفع الحروري أنه ارتفاع الحرارة لأكثر من 37.8° (100 فهرنهايت).

الجدول (1-3) الموجودات السريرية في انتان الدم و نسبة كل منها ^[32]	
الموجودات السريرية	نسبة وجودها %
ارتفاع الحرارة	50
الشدة التنفسية	33
القهم	28
الإقياء	25
اليرقان	35
الضخامة الكبدية	33
التخليط	25
الزرقة	24
انخفاض الحرارة	23
الهيوجية	15
نوب توقف تنفس	22
انتفاخ و توسع بطن	17
إسهال	11

ثانياً - التقييم:

لأن أعراض و علامات انتان الدم مخاتلة و غير نوعية فإن التقييم المخبري يجرى في أي وليد لديه عوامل خطورة غير محددة أو موجودات سريرية تتماشى مع الانتان أو وجود أي اضطراب في سلوك و تغذية الوليد^[8,9]. إن التقييم الروتيني يتضمن مراجعة القصة الحملية و المخاض و الولادة متضمنةً عوامل الخطورة للانتان و فحص سريري دقيق.

التقييم المخبري:

يتضمن زرع سوائل الجسم و التي تؤكد وجود أو غياب العامل الممرض و دراسات مخبرية أخرى تجرى لتقييم احتمالية الخمج.

A-زرع الدم:

التشخيص الأكيد لانتان الدم بإيجابية زرع الدم، و حساسية زرع الدم تعتمد على عدد الزروع المجراة و حجم الدم المجموع في أنبوب الزرع، و يمكن أن يجرى الزرع بالعينتين الشريانية أو الوريدية أو قنطرة الشريان السري الموضوعة حديثاً.

تبلغ حساسية زرع دم واحد لتقييم تجرثم الدم 90%^[9,27] وقد تؤخر الزروع المتعددة البدء بالعلاج و هذا ما يزيد المراضة والوفيات لذا نجري زرع دم واحد قبل البدء بالصادات التخيرية عند الولدان ذوي الشك السريري العالي للإصابة بانتان الدم، لكن بعض المراكز البحثية تجري زرعين للدم.

*يستخدم السير السريري وعدد من الاختبارات لوضع تشخيص سريري لانتان الدم في مجموعة من الولدان مع زرع دم سلبي والذين يعالجون بالصادات ((أي أنه في حال سلبية زرع الدم ولدي تظاهرات سريرية تؤكد وجود إنتان دم فإنني أبدأ بالعلاج بالصادات فوراً)).

وبعد حجم 1 مل كحجم لعينة زرع الدم هو المفضل^[8] وقسم العينة لقسمين كل واحدة 0.5 مل لإجراء زرع على وسط هوائي و وسط لا هوائي يقلل الحساسية^[28].

تتأثر نتائج الزرع بعدة عوامل منها الصادات المأخوذة من قبل الأم قبل الولادة أو العضيات المسببة صعوبة العزل و الزرع مثل اللاهوائيات أو أخطاء في أخذ العينة أو أن كمية الدم قليلة.

على العموم يوصى بأخذ عينة زرع وحيدة عند مرضى EOS و عينتين عند مرضى LOS.

B-تعداد الدم الكامل CBC:

يجرى بعد 6-12 ساعة من الولادة و قد يفيد في EOS على الرغم من أن التعداد المطلق للعدلات و نسبة العدلات غير الناضجة إلى الكلية I/T ratio استخدمت كمشعرات لانتان الدم لكنها مفيدة أكثر للتعرف على الولدان غير المصابين أكثر من المصابين^[8].

وقد وجد انخفاض في الكريات البيض بتعداد أقل من 5000/ملم³ و قلة عدلات بتعداد أقل من 1000/ملم³ و $I/T \text{ ratio} \leq 0.2$ في EOS المثبت بالزرع^[47] لكن أي مما سبق لم يكن كافياً وحده لتوقع حدوث الانتان، أما في LOS إيجابية زرع الدم ترتبط بانخفاض أو ارتفاع البيض معاً و ارتفاع تعداد العدلات لأكثر من 17000/ملم³ و ارتفاع $I/T \text{ ratio} \leq 0.2$. لكنها مع ذلك أيضاً لم تكن كافية لتشخيص LOS^[47].

C-الصفائح:

يعد نقص الصفائح علامة متأخرة و غير نوعية للانتان.

D-تعداد العدلات الكلي:

يرتبط ارتفاع الكريات البيض و قلة العدلات بانتان الدم إلا أن قلة العدلات لها نوعية أكبر لانتان الدم حيث أن الحالات التي تسبب انخفاضها قليلة و تشمل الانتان و مقدمة الإجراج الحلمي^[8].

ينخفض تعداد العدلات بانخفاض العمر الحلمي و الولادة القيصرية و العينة الشريانية للدم و يرتفع تعدادها مع المرتفعات و يتأثر تعدادها بتوقيت سحب العينة بعد الولادة.

اعتبر عند الولدان $37 \leq$ أسبوع حملي تعداد 3500 /ملم³ عند الولادة و 7500 /ملم³ بعد 6-8 ساعات من الولادة هي الحدود الدنيا الطبيعية أما الولدان بين 28-36

أسبوع حملي فالحدود الدنيا لتعداد العدلات بعد 6-8 ساعات من الولادة 1000 /ملم^[30,31].

E- نسبة العدلات غير الناضجة إلى الكلية I/T Ratio:

ارتفاع النسبة السابقة لها حساسية أفضل لتحري الانتان و عند الولدان تامي الحمل فإن قيمة 90% تعادل 0.27 لكن هذا الفحص محدود إذا استخدم لوحده لكبر المجال للقيم الطبيعية و الذي يقلل من القيمة التنبؤية الإيجابية خاصة الأطفال غير العرضيين^[32].

إن القيمة التنبؤية السلبية للنسبة السابقة مع استخدام اختبارات أخرى أو وجود عوامل خطورة قد يعتبر مسحاً بدئياً لانتان الدم^[24,33,34].

F-اختبارات دموية أخرى:

استخدمت فحوص دموية أخرى لتحديد الولدان المصابين بانتان الدم، وعدد منها مرتفع الحساسية (أي أنها غالبا ما تستبعد الانتان في حال سلبيتها) لكن تنقصها النوعية (أي لا تؤكد الانتان في حال ايجابيتها)^[35].

من أهم هذه الاختبارات:

1. البروتين الارتكاسي-C (CRP) :

يرتفع في جميع الحالات الالتهابية و منها الانتان و حساسيته 90% في انتان الدم لكنه غير نوعي، حيث يرتفع بسبب الشدة الجنينية و الولادة العسيرة و اختناق ما حول الولادة و استنشاق العقي و النزف داخل البطينات^[36].

يستلزم ارتفاع CRP زمناً فهو ليس حساس عند الولادة^[8] ويصطنع بعد بدء العملية الالتهابية بحوالي 4-6 ساعات و يصل ارتفاعه للقيمة خلال 36-48 ساعة و نصف عمره 19 ساعة^[2].

مما سبق، لا يكفي قياس واحد للـ CRP بعد الولادة لتشخيص انتان الدم، والقياسات المتتالية مفيدة أكثر، فإذا بقيت القياسات طبيعية فإن ذلك يستبعد الانتان^[8].

2. السيتوكينات:

حيث ترتفع نسبة IL2 و IL6 و انترفيرون غاما و عامل النخر الورمي ألفا و IL4 و IL10 في الولدان المموجين^[38,39] لكنها لا تعابر بشكل روتيني بسبب الكلفة العالية و لأنها غير حساسة وحدها للتحقق من وجود انتان الدم^[38].

3. بروكاسيتونين:

هو الببتيد سليف الكالسيتونين و المنتج من الخلايا البرانشيمية كاستجابة للذيفان الجرثومي مؤدياً لارتفاع مستواه عند الأطفال المموجين بجمع جرثومي^[40]، لكنه يرتفع بشكل طبيعي أول 48 ساعة من الحياة لذا هو مفيد في LOS أكثر من EOS^[2].
يكافئ ارتفاع البروكاسيتونين ارتفاع CRP عند الولدان المموجين^[38] لكنه غير كافٍ كمشرع وحيد لانتان الدم.

4. أبوليبيروتين A :

هو مشعر جيد في LOS.

G-البزل القطني:

يجب أن يجرى عند كل الولدان الذين أجري لهم زرع دم بسبب ضعف العلامات السريرية الدالة على التهاب السحايا بعمر الوليد و من الممكن أن يكون الطفل مصاباً بالتهاب السحايا دون أعراض عصبية مركزية أو إيجابية زرع الدم^[41]. يجب أن يرسل السائل الدماغي الشوكي للزرع و صبغة غرام و تعداد الخلايا و البروتين و السكر.

لا يزال الجدل قائم حول إجراء البزل القطني و توقيته لكن يجب أن يجرى البزل لأي مريض لديه أي ما يلي^[8]:

1. زرع دم إيجابي.
2. موجودات سريرية تشير إلى انتان الدم.
3. موجودات مخبرية تشير إلى انتان الدم.
4. حالة سريرية متدهورة حتى مع بدء العلاج بالصادات.

يؤجل البزل القطني حتى استقرار الحالة العامة للمريض و يجب أن تعطى الصادات بجرعة تتماشى مع حالة التهاب السحايا في حال عدم التمكن من إجراء البزل القطني و قد يكون زرع الدم سلبي عند ثلث المرضى المصابين بالتهاب السحايا^[8,42,43].

H-زرع البول:

يجرى زرع البول عبر القثطرة أو بزل المثانة لولدان أعمارهم < 6 أيام ولا يجرى عادة بأعمار أصغر لأن إيجابية زرع البول لديهم هو دليل للاستعمار الجرثومي للسبيل البولي أكثر من انتان السبيل البولي^[8,44].

I-بؤر أخرى:

نجري لمرضى LOS زرع من أماكن أخرى كسيلان العين القيحي أو البثرات. إن صبغة غرام للرشافة المعدية ذات أهمية محدودة في مرضى EOS^[8] وللرشافة القصبية أهمية سريرية إذا أجريت مباشرة بعد التنبيب^[8] لكنها قد تعكس استعمار السبيل التنفسي السفلي بالجراثيم أكثر من كونها العامل الممرض عند من مضى على تنبيبهم عدة أيام.

J-صورة الصدر:

يجب أن تجرى صورة الصدر عند كل وليد لديه ضائقة تنفسية و الارتشاحات الموضعة قد يكون سببها ذات رئة و يجب هنا أخذ الزرع المناسبة.

الفصل الثالث

تشخيص انتان الدم والتشخيص التفريقي

أولاً - التشخيص:

الطريقة الحقيقية الوحيدة لتشخيص انتان الدم هي عزل العامل الممرض المسبب من مجرى الدم، لكن ثمة فترة زمنية حتى تصدر نتائج زرع الدم و قد تقود النتائج إلى سلبية كاذبة في 10% من الحالات، لذا من المهم أن يكون التشخيص سريري مع إجراء تقييم مخبري لتحديد الولدان الذين هم على خطورة عالية لحدوث انتان الدم و عندها نعطي الصادات التخيرية بانتظار نتائج زرع الدم و عند سلبية النتائج فإن السير السريري و التقييم المخبري يفيدان في وضع التشخيص.

التشخيص السريري:

يعتبر وضع التشخيص السريري لانتان الدم بمثابة تحدي لطبيب الأطفال حيث لا يوجد عرض أو علامة نوعية و كذلك لا يوجد اختبار نوعي لتحديد الولدان المصابين غير العرضيين عن غير المصابين^[45].

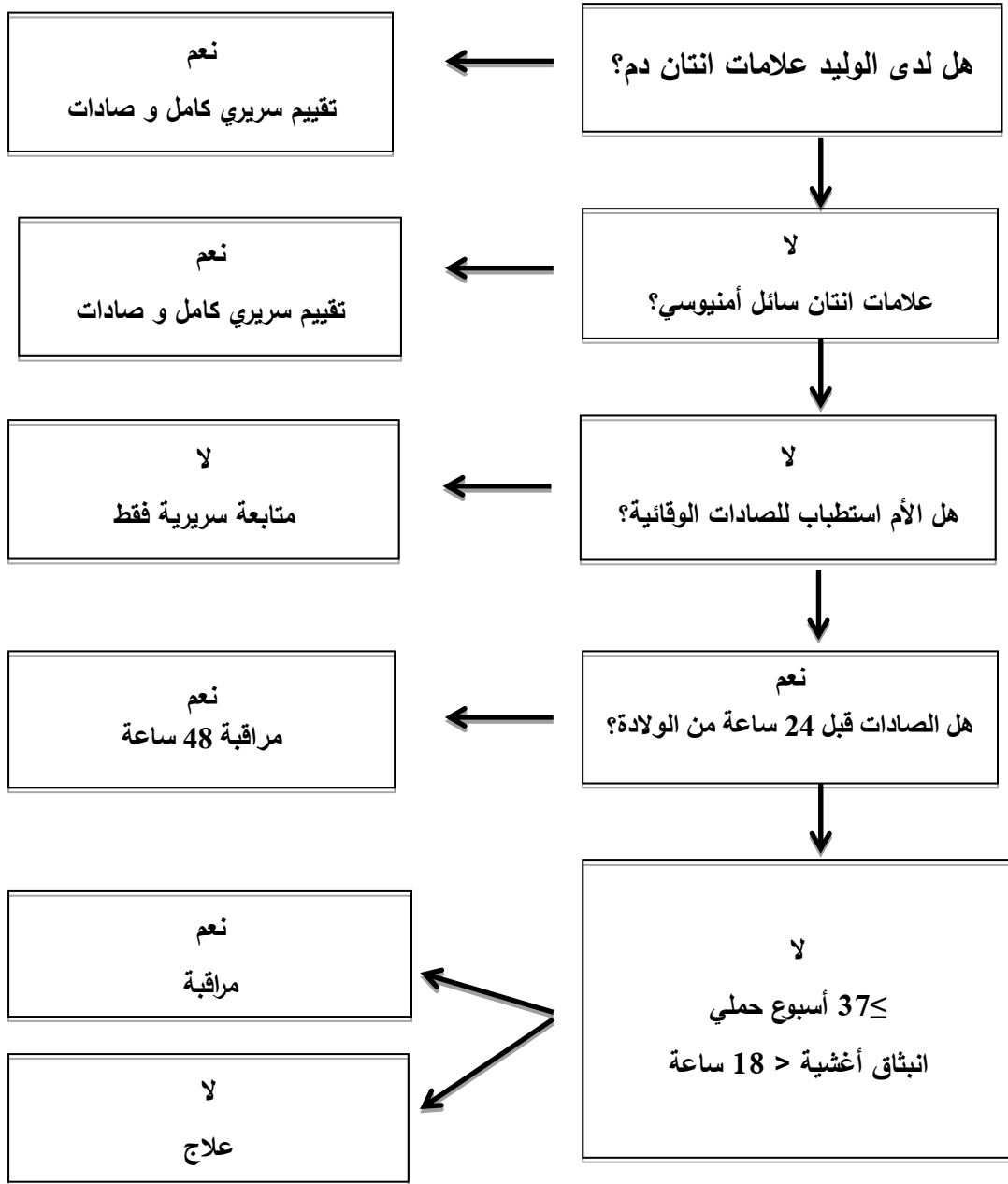
تستخدم المراقبة السريرية و الفحوص المخبرية مجتمعة لوضع التشخيص السريري لانتان الدم عند الولدان^[33] حيث يتم الاعتماد على وجود و توقيت الأعراض متضمنة ارتفاع الحرارة عند الأم و وجود انبثاق الأغشية الباكر و اعطاء الصادات الوقائية للأم من عدمه.

ثانياً- التشخيص التفريقي:

1. الانتانات الفيروسية: الفيروسات المعوية و الحلاً البسيط والفيروس المضخم

للخلايا وفيروس الانفلونزا والفيروس التنفسي المخلوي.

2. السفلس.
3. الانتان بالطفيليات: الملاريا و داء المقوسات.
4. الانتانات الفطرية: الكانديدا.
5. انتانات جرثومية أخرى تتضمن انتان السبيل البولي خاصة مع تشوهات الجهاز البولي و انتانات العظم و النقي و التهاب المفصل القيجي و ذات الرئة و السل.
6. اختناق الوليد.
7. الأمراض الاستقلابية.
8. أمراض القلب الخلقية المزركة.
9. الشدة التنفسية و تسرع التنفس العابر عند الوليد و استنشاق العقي.
10. النزف الدماغي.
11. التهاب الكولون النخري و الانتقاب الحشوي والانسداد المعوي.



الشكل (1) يوضح المقاربة السريرية لتشخيص انتان الدم

الفصل الرابع

العلاج والوقاية والإنذار في انتان الدم

أولاً - المعالجة:

يجب أن يؤخذ ما يلي بعين الاعتبار عند البدء بالعلاج بالصادات:

1. يجب أن يشمل طيف الصاد المختار العامل الممرض و غير الصاد المستعمل حسب الجرثوم المعزول والمثبت بالزرع سواء من الدم او من السوائل الأخرى.
2. تعتمد مدة العلاج على نتائج الزرع و السير السريري و العضيات المسببة.

ثانياً - العلاج التخليبي بالصادات:

يجب البدء به حالما يكتمل التقييم و اختيار الصاد المناسب يعتمد على عمر الوليد عند التشخيص و العامل الممرض و العضيات المنتشرة في بعض المراكز الصحية.

A-علاج انتان الدم ذو البدء الباكر EOS:

يوصى بالعلاج بالأمبيسللين و الجنتاميسين و هما كافيان لتغطية المتعضيات المسببة مثل الإيشريشية الكولونية و العقدية الحالة للدم^[8,16] حيث يعطى الأمبيسللين بأعمار اصغر من 7 أيام بجرعة 150 مغ/كغ/12 ساعة و جنتاميسين 4 مغ/كغ/24 ساعة^[48,49] و تقييم المستوى المصلي للجنتاميسين غير مطلوب إذا كانت وظائف الكلية طبيعية و النظام العلاجي لن يدوم أكثر من 48 ساعة^[48,50].

يجب أن يجرى البزل القطني حينما يمكن ذلك في كل الأطفال ذوي زرع الدم الإيجابي أو من يعطون أمبيسللين لأكثر من يومين دون زرع إيجابي.

إذا استمر العلاج لفترة أطول من 48 ساعة و تم نفي وجود التهاب السحايا تغير جرعة الأمبيسللين إلى 75 مغ/كغ/12 ساعة و في حال لم يتم إجراء البزل القطني تبقى الجرعة على حالها.

أظهرت دراسات متعددة فعالية مشاركة الأمبيسللين مع الجنتاميسين^[51,52].

إن الإفراط في استخدام سيفالوسبورينات الجيل الثالث كبديل عن الأمينوغليكوزيد يزيد من خطورة المقاومة الجرثومية^[8,53]. أما السفترياكسون فيزيح البيلروبين و يرفع مستواه المصلي لشدة ارتباطه مع الألبومين^[54,55] لذا ينصح بعدم استخدامه عند من لديه خطورة لارتفاع البيلروبين و حدوث الإصابة العصبية^[22].

B-علاج انتان الدم ذو البدء المتأخر LOS:

العلاج التخبري للأطفال < 7 أيام هو أمبيسللين 75 مغ/كغ/6 ساعة و جنتاميسين 4 مغ/كغ/24 ساعة^[48] أما الخدج و الذين أعيد قبولهم في المشفى فيجب أن تشمل التغطية العنقوديات غير المخثرة فيستخدم الفانكوميسين بدلا من الأمبيسللين. و يجب أن يجرى البزل القطني عند الإمكان و عند نفي التهاب السحايا تغير جرعة الأمبيسللين إلى 75 مغ/كغ/12 ساعة.

يجب إضافة الفانكوميسين 15 مغ/كغ/8 ساعة إلى الولدان الذين تم قبولهم منذ الولادة خوفاً من العضيات المقاومة للصادات مثل الإيشريشية الكولونية و GBS.

من الممكن أن نغير النظام العلاجي بناءً على بعض المعطيات السريرية:

1. نضيف سيفوتاكسيم 50 مغ/كغ/8 ساعة حال الشك بالتهاب السحايا.
2. نضيف فانكوميسين 15 مغ/كغ/8 ساعة مع نافسللين بدل الأمبيسللين عند الشك بالعنقودية المذهبة و خاصة عند إصابة الجلد و النسيج الرخو و المفصل و العظم^[22].

3. تكون التغطية فانكوميسين و جنتاميسين في حال استخدام القاطر لتشمل طيف التغطية العنقودية غير المخثرة و سلبيات الغرام.
4. عند الشك أن الانتان مصدره السبيل الهضمي خاصة اللاهوائيات نضيف الكلنداميسين.

ثالثاً - العلاج النوعي لانتان الدم:

تغير التغطية التخيرية بناءً على عزل العامل المسبب و حساسيته للصادات و حسب توصيات الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال ينصح باستخدام الصادات التالية لعلاج التهاب السحايا^[53]:

1. **GBS**: حساسة للعلاج بالبنيسللين.
2. **الايشريشية الكولونية**: عند نفي التهاب السحايا فإن الأمبيسللين يكفي لوحده من 10-14 يوم أما عند وجود مقاومة إما أن نضيف سيفوتاكسيم أو أمينوغليكوزيد.
3. **عصيات سلبية الغرام**: عند استبعاد التهاب السحايا تعالج بدواء واحد أمبيسللين أو سيفوتاكسيم أما المنتجة منها للبيتا لاكتاماز فيفضل استعمال الميروبينينيم.
4. **الستريّة**: العلاج أمبيسللين مع جنتاميسين و عند التحسن من الممكن الاكمال لمدة 10-14 يوم بالأمبيسللين لوحده، و السيفالوسبورينات ليست فعالة في الستريّة.
5. **العنقوديات المذهبة**: نضيف الفانكوميسين مع النافسللين و من الممكن إضافة الكلنداميسين في حالة العنقوديات المقاومة للميثسللين.

رابعاً - مدة العلاج وتقييم الاستجابة:

إذا كان الزرع إيجابياً فالعلاج لمدة 10 أيام يكفي لاحتداث التحسن عند معظم المرضى خلال 24-48 ساعة^[8,9,33,53]. تعداد البيض الكلي و I/T ratio تكون غير طبيعية في الأيام الأولى و تعود للطبيعي خلال 72 ساعة^[33].

يفيد مستوى CRP المصلي في مراقبة فعالية العلاج حيث يرتفع أول 24-48 ساعة من التشخيص و يبدأ بالانخفاض خلال 48-72 ساعة من بدء العلاج إذا كانت العضيات حساسة و مستجيبة على العلاج^[36].

نوسع التغطية عندما يكون زرع الدم سلبياً و كان الفحص السريري للطفل مقلق حتى يتم وضع تشخيص آخر يفسر الحالة السريرية أو اكمال 10 أيام من العلاج و استخدام معايرة مستوى CRP بقياسات متتالية لتحديد الولدان الذين لديهم انتان مع زرع دم سلبي^[36].

من المفضل إعادة زرع الدم بعد 24-48 ساعة من العلاج لمعرفة مدى فعالية العلاج فإذا فشل تعقيم الدم نفكر في عدم فعالية الصاد أو بؤرة للانتان لم يتم التعرف عليها.

خامساً - المعالجة الداعمة في انتان الدم:

يجب متابعة الأطفال غير العرضيين و الذين لديهم عوامل خطر للتعرف بشكل مبكر على أعراض و علامات انتان الدم. يجب أن يقدم للأطفال العرضيين العلاج مع مراقبة قلبية رئوية كاملة لأن السير السريري لهؤلاء الأطفال يتدهور بسرعة.

من المهم جداً الحفاظ على أكسجة و تروية جيدين و مستوى غلوكوز المصل طبيعي و علاج الحمض الاستقلابي و المحافظة على مستوى شوارد طبيعي في علاج هؤلاء المرضى و الذين قد يحتاجون لدعم تنفسي.

سادساً - طرق أخرى لعلاج انتان الدم:

تم تقييم عدد من العلاجات المناعية المساعدة لكن لم تثبت فعالية هذه الأدوية في تحسين السير السريري للمرض^[9,33,56] و تشمل هذه المعالجات نقل الكريات البيض^[57] و اعطاء الغلوبولينات المناعية تسريباً وريدياً^[58,59] و محرضات انتاج الكريات البيض^[60] و اللاكتوفرين^[61] لذا يجب ألا تستخدم بشكل روتيني.

سابعاً - الوقاية من انتان الدم:

الإجراء الرئيسي في الوقاية هو إعطاء الصادات الوقائية للأم التي لديها إثبات للاستعمار الجرثومي بـ GBS أو ولادة سابقة لطفل أصيب بـ GBS و لقد أنقصت المعالجة الوقائية بالصادات من حدوث EOS لكن لم يكن لها نفس التأثير على LOS.

على كل النساء أن يتم مسحهن حول استعمار المهبل أو المستقيم بـ GBS بين الأسبوعين الحملين 35-37^[2]. و للوقاية الدواء النوعي هو البنسلين و بديله الأمبيسلين و في حال التحسس يستخدم السيفازولين و الفانكوميسين^[2].

لتحسين الوقاية لا بد من تطوير برنامج متعدد العوامل يشمل اعطاء لقاحات فعالة للأم، و الاقلال ما أمكن من وقوع الولادات المبكرة، و ابعاد الوليد عن الاحتكاك مع العوامل الممرضة التي قد تسبب انتاناً له.

ثامناً - الانذار:

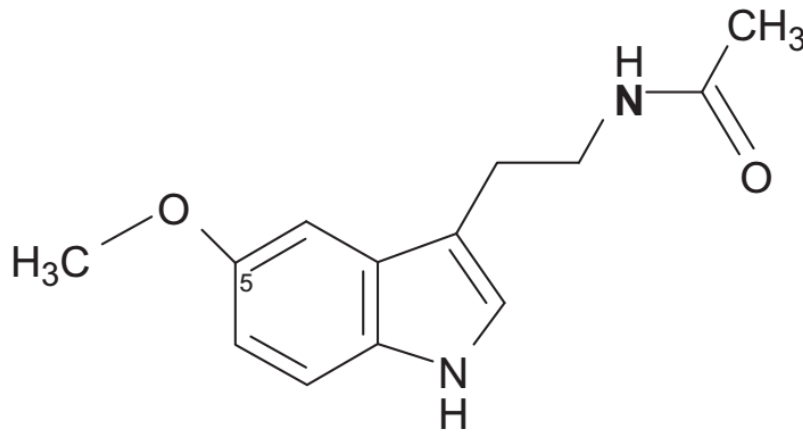
كان تقريباً كل الأطفال المصابون بانتان الدم يتوفون قبل توفر الصادات لكن بعد توفر اعطاء الصادات الوقائية للأم و العلاج التخبري للوليد عند الشك السريري انخفض معدل الوفيات إلى 5-10 %، و تبقى البقيا أكبر عند تامي الحمل من الخدج.

الفصل الخامس

تأثير الميلاتونين في انتان الدم عند الوليد

ما هو الميلاتونين:

الميلاتونين هو (N-acety-5-methoxytryptamine) الشكل (2)، اسمه الكيميائي إينيل إيتان أميد (Ethyl Ethanamide) صيغته $C_{13}H_{16}N_2O_2$.



الشكل (2) يوضح الشكل الكيميائي للميلاتونين

وهو تفرزه الغدة الصنوبرية عند الإنسان والحيوان، وهو مسؤول عن تنظيم الإيقاع الحيوي عندهم، حيث يُفرز أثناء الليل مما يساعد على النوم ويتوقف إفرازه أثناء النهار مع ضوء الشمس. وهو يتوافر في بعض المواد الغذائية، كما يتوافر بشكل دوائي ويستخدم عادة كمضاد للأرق ولا يسبب الإدمان.

وهو عبارة عن عامل داخلي المنشأ ينتج من مادة الإندولامين Indolamine، والميلاتونين هو مضاد أكسدة عالي الفعالية وقوته المضادة للأكسدة أعلى من أمثاله مثل فيتامين E والسيلينيوم، ويختلف عن باقي مضادات الأكسدة بتواجده في كل خلية من خلايا الجسم. وهو من كائنات الجذور الحرة^[62,63]. اكتشف في أواخر 1950 من قبل الباحث Lerner في الغدة الصنوبرية^[64]. واسم الميلاتونين يعبر عن عمله وذلك بتلوين

الجلد في الخلايا الميلانينية في الأسماك والضفادع. والميلاتونين محب للدسم حيث يعبر الحاجز الدماغي الوعائي ويدخل الخلايا بسرعة، وإن الميلاتونين يلعب دور كـ كانسات Scavenger للجذور الحرة ويقوم بحماية الـ DNA من الأذية التي يمكن أن تسببها الجذور الحرة^[65]. كما أن الميلاتونين يقوم بتنبيه التعبير الجيني من الأنزيمات المضادة للأكسدة^[66] حيث يحرض عمل الأنزيمات المضادة للأكسدة مثل فوق أوكسيد الديسموتاز-غلوتاثيون البيروكسيداز، إضافةً لذلك فإن الميلاتونين لديه عمل تحفيزي مهم في الجهاز المناعي، وحماية الكائنات الحية ضد الأخماج الجرثومية والفيروسية^[62,67].

وقد استخدم الميلاتونين سريرياً في علاج السرطان والأمراض العصبية واضطرابات النوم والشيخوخة عن البالغين^[68,69]، ولكن فائدته عند الأطفال نادراً ما تم الحديث عنها^[70-72].

اصطناع الميلاتونين ومستقبلاته:

في الثدييات يتم إنشاء الميلاتونين من الساعة البيولوجية من فوق النواة التصالبية من الوطاء Suprachiasmatic Nucleus of the Hypothalamus، وإن العامل الأهم الذي ينظم استقلاب الغدة الصنوبرية عند الثدييات هو حلقة الضوء/الظلام light/dark cycle، مؤديةً إلى تنظيم يومي وموسمي للوقت. يتواجد الميلاتونين في خلايا مختلفة من الجسم والأنسجة والأعضاء بما فيها الخلايا اللمفاوية ونقي العظام والثيموس والقناة الهضمية والجلد و غدد هارد Harderian gland و شبكية العين^[62,62,65]. ويوجد الميلاتونين أيضاً في اللافقاريات والبكتريا والنباتات^[73].

يتרכب الميلاتونين من طليعة أو سلف Precursor حمض أميني يدعى تريبتوفان Tryptophan وبشكل أساسي في الغدة الصنوبرية Pineal gland، وتتشارك أربعة أنزيمات في هذه العملية منها: أنزيم serotonin N-acetyltransferase المسؤول عن

معدل كمية الميلاتونين المصطنعة والحد من الكمية المطلوبة زيادة أو نقصان-rate limiting الشكل (3)، العمر النصفى للميلاتونين في المصول المختلفة يتراوح ما بين 30-60 دقيقة، استقلابه الأساسي كبدي واستقلابه الثانوي في الكلية^[73].

Tryptophan

↓ *tryptophan hydroxylase*

5-Hydroxytryptophan

↓ *aromatic L-amino acid decarboxylase*

Serotonin

↓ *serotonin-N-acetyltransferase*

N-acetylserotonin

↓ *hydroxyindole-O-methyltransferase*

Melatonin

الشكل (3): يوضح اصطناع الميلاتونين (N-actey-5-methoxytryptamine)

هناك نوعان من مستقبلات الميلاتونين المرتبطة بالغشاء-membrane-associated melatonin receptors: MT1 و MT2 والتي تنتمي إلى عائلة مستقبلات G-protein، أما المستقبل MT3 فوصفت بأنها كيميائية وبأنها أنزيم مرجع أو مختزل كينين 2 (enzyme quinone reductase 2) وهذا الأنزيم يعود إلى أنزيمات مرجعة التي تشترك في الحمالية من الشدة المؤكسدة oxidative stress وذلك بمنع تفاعل انتقال الإلكترون في الكينينات quinones.

آلية تأثير الميلاتونين في انتان الدم عند الوليد:

بما أن الميلاتونين هو الجزيء الرئيسي الذي تفرزه الغدة الصنوبرية^[75] وجزيء متنوع وذو وظائف متعددة^[76]، فإن له آثار متعددة كعامل مضاد للأكسدة antioxidant ومضاد للالتهاب anti-inflammatory من المرجح أن تكون ذات فائدة في حالات انتان الدم sepsis، وكما قلنا سابقاً فإنه يعمل كانساً للجذور الحرة بشكل مباشر وبشكل غير مباشر كمضاد أكسدة عن طريق تحفيز الأنزيمات المضادة للأكسدة^[74].

وإن اصطناع الميلاتونين في الأعضاء اللمفاوية تدل على أن الميلاتونين يلعب دور في التعديل المناعي العصبي^[76] neuroimmunomodulation. كما أظهر الميلاتونين بأنه فعال في الدراسات على الولدان المصابين بأمراض تتميز برد فعل التهابي شديد وأذية تأكسدية^[77]، وأيضاً يمتلك خاصية تعديل الالتهاب وزيادة التنشؤ الحيوي المتقدري mitochondrial biogenesis. كما أظهر فعالية في علاج اضطرابات النوم^[78-82].

كما يلعب الميلاتونين تأثير معدل مناعي في أمراض الحساسية ويلعب دور هام في الآلية المرضية للأكزيما التأتبية atopic eczema والداء الرئوي الإندسادي المزمن COPD^[83].

ومؤخراً تم إثبات الفعالية الوقائية للميلاتونين على الحيوانات^[84-86]، وهذا دليل على الفعالية المفيدة للميلاتونين على انتان الدم عند المرضى عن طريق:

1- **تثبيط الشدة التأكسدية (Oxidative Stree (OS)** (وهي فقدان التوازن في الجسم بين إنتاج الجذور الحرة ومقدرة الجسم على مقاومة التأثيرات الضارة للجذور الحرة للوصول إلى التعادل عن طريق استخدام مضادات الأكسدة الموجودة في الجسم).

2- **تشبيط Nitrosative Stree (NS)** (وهي رد فعل أنسجة الجسم لل ناتريك أوكسيد لمستويات أعلى من مقدرة أنسجة الجسم على تعديل الـ نايتريك أوكسيد ليعود إلى مستوياته الطبيعية).

3- **تشبيط عمل المتقدرات والالتهاب.**

4- **تشبيط تركيب نايتريك أوكسيد Nitric Oxide Synthesis (NOS)** مع تخفيف من عملية تشكيل بيروكسي نترت Peroxynitrite.

وبالتالي وبهذه الطريقة يقوم الميلاطونين بفعاليات وقائية على وظائف المتقدرات عبر تشبيط (العمليات المواتية المرتبطة بانتان الدم التي تقوم بها المتقدرات)، وبالتالي تراجع في الأذية التأكسدية وعملية الالتهاب^[87-90].

كما أن الفعل المضاد للأكسدة للميلاطونين يحمي معقد الأنزيمات التنفسية و DNA المتقدرية من أنواع الأكسجين الإرتكاسية Reactive Oxygen Species (ROS). بالإضافة فإنه في فئران التجارب فإن تسريب الميلاطونين يزيد من مستويات الجزيئات مضادة الأكسدة وينقص مستويات Malondialdehyde (MDA) (وهو مركب عضوي عالي الارتكاسية وهو مشعر لـ OS)، وبالتالي يحسن من وظيفة المتقدرات وينقص من مستويات العامل المنخر للورم TNF- α و NO، وينقص المشعرات الكيميائية الحيوية على سوء وظيفة العضو المصاب بالالتهاب ويزيد من معدات البقيا^[91-93]. إن أذية المتقدرات أثناء انتان الدم يؤدي إلى تحرير مضادات الأكسدة إلى المتقدرات ربما يعود ذلك إلى الفعالية العلاجية للميلاطونين^[94].

كما أن الميلاطونين بآليات تأثيره المختلفة على المتقدرات فإنه يمنع تأثير Inducible Nytric Oxide Synthesis (iNOS) ويثبط من فعالية iNOS على cytosol و المتقدرات وبالتالي يقلل من OS و NS.

بالإضافة لتأثيراته العلاجية فإن الميلاتونين مرتبط بنقص المشعرات الالتهابية ويحسن من المرضى المخرجين من المشفى^[82,95].

إن الميلاتونين يتجمع في المتقدرات هو ومستقلباته يحرضون الفعاليات المضادة للالتهاب ومضادات الأكسدة ويكونون فعالين في انتان الدم، ففي التجارب المخبرية أظهرت أن الميلاتونين ومستقلبه الهيدروكسيلية hydroxylated مثل 6-hydroxymelatonin فعالان في تخفيض مستويات السيتوكينات الالتهابية وسوء وظيفة المتقدرات^[96,97].

*إن الوقاية من إنتان الدم باستخدام الميلاتونين تكون عائدة إلى تثبيط OS و NS وبالتالي تخفيض الأذية التأكسدية لإنتان الدم وسوء وظيفة العضو المصاب وينقص الوفيات^[85]. وجد الباحث^[98] Galley على دراسة ضمت 20 متطوع أصحاء غير مصابين بأي مرض وإعطائهم جرعات مختلفة من الميلاتونين الفموي (20, 30, 50, 100 mg) وبعدها تم أخذ عينات من الدم ووضعت في ظروف تحاكي لإنتان الدم ووجد أن تركيز الميلاتونين ومستقلبه 6-hydroxymelatonin عند اعلى جرع من الميلاتونين (50-100mg) قد وصل إلى المستويات التي تجعله مضاد أكسدة ومضاد التهاب فعال ولا يوجد أي تأثيرات جانبية.

*كما وثقت عدة دراسات زيادة معدل الجذور الحرة المؤكسدة والسيتوكينات في إنتان الدم^[99-100] Free Radicals (FRs)، وأكد الباحث^[99] Batra على زيادة انتاج الأكسجين المشتق من الجذور الحرة في انتان الدم oxygen-derived FRs ، الباحث^[101] Cancelier قيم (السيتوكينات مثل IL-6 و IL-10 والمشحعات المؤكسدة في دم بارد) كمشحعات لإنتان الدم ووجد أنها مشعرات مبكرة في انتان الوليد ووجد أنه عند ظهور أعراض وعلامات انتان الدم فإنه يكون هناك زيادة في قيم OS ومستويات السيتوكينات الالتهابية.

يقوم الميلاتونين بتخفيف OS في انتان الدم عند الوليد بآلية مباشرة بمحاولة ابطال تأثير ROS و NOS وآلية غير مباشرة بتنبيه فعالية الأنزيم المضاد للأكسدة مثل glutathione و glutathione peroxidase و superoxide dismutase [102,103] reductase. *الباحث Gitto قيم فعالية العلاج المضاد للأكسدة بواسطة الميلاتونين على (الولدان المصابين بانتان الدم وعلى الولدان الأصحاء) عن طريق قياس مستويات الشحوم بعد أكسدتها lipid peroxidase قبل 1 ساعة من العلاج بالميلاتونين وبعد 4 ساعات من العلاج بالميلاتونين^[82]، ووجد أن المستويات المصلية من MDA و 4-Hydroxylalkanal (4-HDA) عند الولدان المصابين بانتان الدم أعلى من المستويات المصلية عند الولدان الأصحاء، ووجد أن الولدان المعالجين بالميلاتونين كان هناك تراجع هام في المستويات المصلية لـ MDA و 4-HDA بالمقارنة مع الولدان الأصحاء المعالجين بالميلاتونين وأن الميلاتونين قد حسن من الولدان المخرجين من المشفى من الناحية السريرية بقياس التحاليل المتعلقة بانتان الدم بعد 24 - 48 ساعة من **التخريج من المشفى**. كما أظهرت دراسة أخرى^[104] أن اعطاء الميلاتونين كمادة مساعدة في علاج انتان الدم قد يترافق مع تحسن في المرضى المخرجين من المشفى.

وأظهرت دراسة^[105] بأن تركيز الميلاتونين داخلي المنشأ قد ارتفع في المراحل المتأخرة من انتان الدم عند الوليد ويمكن اعتباره كمشعر لانتان الدم ويمكن اضافته لـ CRP كأحد المشعرات الالتهابية.

مؤخراً، تم التصميم على معرفة ما اذا كانت المستويات المصلية للميلاتونين متعلقة بالشدة والحالة الالتهابية في سلسلة كبيرة من المرضى البالغين المصابين بانتان الدم، وأكدت البيانات المجموعة من المرضى لمستويات الميلاتونين بأنها مرتبطة بالمواتية والحالة الالتهابية في المرضى المصابين بانتان الدم^[106].

نهاية القسم النظري

الباب الثاني

القسم العملي

يتألف الباب الثاني من ستة فصول:

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه.

الفصل الثاني: نتائج البحث.

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية.

الفصل الرابع: مناقشة النتائج.

الفصل الخامس: التوصيات.

الفصل السادس: محددات الدراسة.

الفصل الأول

هدف البحث وطريقة إجرائه

المقدمة

يعتبر انتان الدم سبب هام وشائع للإمراضية والوفيات في فترة حديثي الولادة، حيث إن أكثر من 2% من الأجنة تصاب بإنتان داخل الرحم وأكثر من 1% من الرضع يعانون من انتان الشهر الأول للحياة.

أكدت عدة تقارير وجود دور هام للجذور الحرة في الإمراضية عند وجود إنتان دم، حيث أن أي نسيج يتعرض لرض أو التهاب أو إقفار سيُهَاجَم من قبل البالعات والوحيدات التي تفرز سيتوكينات خاصة مثل IL-1 و α -TNF فتتفعل وتجذب الخلايا البدينة والعدلات والصفائح مما يطلق كميات كبيرة من المواد المؤكسدة السامة، والتي بدورها تزيد من الأذية الخلوية الحاصلة إما عن طريق أكسدة شحوم الجدار الخلوي أو أكسدة البروتينات وال DNA.

والميلتونين يعتبر من مضادات الأكسدة وبالتالي يقلل من التأثير السلبي للجذور الحرة على الخلايا إجمالاً، كما يحرض عمل الأنزيمات المضادة للأكسدة مثل فوق أوكسيد الديسموتاز-غلوتاثيون البيروكسيداز

هدف البحث

يهدف بحثنا لدراسة فائدة تطبيق الميلتونين كمضاد أكسدة في تدبير انتان الدم عند الولدان، عبر مقارنة نتائج تطبيقه بالتزامن مع العلاجات المقترحة لإنتان الدم عند الولدان مع العلاجات الأخرى لوحدها.

طريقة واسلوب البحث

I. تصميم البحث:

تم تصميم البحث بطريقة مستقبلية من نمط المقارنة شاهد-حالة، وأجري في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، في الفترة ما بين 2015\2\1 حتى 2017\2\1.

II. عينة البحث:

ضم البحث عينة من الولدان المصابين بإنتان الدم المراجعين لإسعاف الحواضن أو المقبولين في شعبة الحواضن وفق المعايير التالية

معايير القبول:

❖ الولدان المصابين بإنتان دم مشخص قبل فترة لا تزيد عن 24 ساعة من بدء الأعراض.

❖ بعمر من صفر إلى 28 يوماً.

❖ الولدان بتمام الحمل.

❖ وزن الولادة 2500 غرام أو أكثر.

معايير الاستبعاد:

❖ الشذوذات والتشوهات الولادية عند الوليد.

❖ نقص الأكسجة الدماغية والشلل الدماغي.

❖ النزف ضمن الجمجمة.

❖ متلازمة الشدة التنفسية Respiratory Distress Syndrome.

❖ الانقطاع عن المعالجة أو المتابعة.

❖ عدم اكتمال البيانات.

III. طريقة العمل:

بعد تحقيق الوليد المصاب بإنتان الدم لشروط البحث قمنا بما يلي:

❖ أخذ قصة سريرية وإجراء فحص سريري.

❖ إجراء تحاليل مخبرية (تشمل تعداد الكريات البيض مع الصيغة الدموية وتعداد الصفيحات الدموية ومعايرة البروتين C الارتكاسي CRP) وسحب عينات لإجراء الزرع الجرثومي.

❖ ثم تم تقسيم المرضى إلى المجموعتين متشابهتين من حيث الجنس والوزن ونمط الولادة كما يلي:

A. المجموعة الأولى وهي مجموعة الشاهد Control Group: وهي تضم الولدان الذين تلقوا العلاج الملائم لإنتان الدم لديهم وفق البروتوكولات والتوصيات المعمول بها في مشفانا وبدون إعطاء الميلاتونين.

B. المجموعة الثانية وهي مجموعة التداخل Intervention Group: وهي تضم الولدان الذين تلقوا العلاج الملائم لإنتان الدم لديهم وفق البروتوكولات والتوصيات المعمول بها في مشفانا بالإضافة لإعطائهم الميلاتونين فمويًا بمقدار 20 ملغ مقسماً على جرعتين (كل جرعة 10 ملغ) ويفصل بين الجرعتين ساعة واحدة ولمرة واحدة فقط.

❖ قمنا بإعادة التحاليل المخبرية للمجموعتين بعد 24 ساعة من بدء العلاج ثم بعد 48 ساعة من بدء العلاج بهدف مقارنة التغيرات في المجموعتين.

التعريف والاعتبارات

❖ **انتان الدم:** هو تناذر سريري يصيب الاطفال بين عمر صفر - 28 يوم يتظاهر بأعراض جهازية و/أو عزل العامل الجرثومي الممرض في الدم.

❖ **تام الحمل:** هو المولود بعد الأسبوع الحادي 37.

❖ **الاضطراب الحروري:** انخفاض الحرارة أو ارتفاعها عن القيم الطبيعية.

❖ **الترفع الحروري:** هو ارتفاع درجة الحرارة لأكثر من 37.8°م.

❖ **علاج انتان الدم:** يتم علاج انتان الدم بالأمبيسيلين - سيفوتاكسيم - اميكاسين كغطائية أولية تخبرية وفي حال ساءت حالة الطفل يتم استخدام التارغوسيد - سيبروفلوكساسين، وذلك حتى الحصول على نتائج زرع الدم.

وفيما يلي استمارة البحث:

دراسة تأثير الميلاتونين في انتان الدم عند الولدان

الهوية الشخصية

الاسم:	الجنس:	العمر الحولي
الوزن الحالي	الوزن عند الولادة	التغذية
ترتيب الحمل	رقم الإضبارة:	رقم الاستمارة:

أعراض انتان الدم

تسارع قلب:	تباطؤ قلب:	انخفاض ضغط:
نقص مقوية:	نوب توقف تنفس:	زرقة:
شدة تنفسية:	وسن:	تهيج:
ضعف ارواء:	رفض رضاعة:	اختلاجات:
يرقان:	انخفاض حرارة:	ارتفاع حرارة:
نقص سكر:	ارتفاع سكر:	حمض استقلابي:

البؤرة الانتانية والعلاج ونتيجة الزرع

البؤرة الانتانية
الصادات والمدة
نتيجة الزرع إن توفرت

التحاليل المخبرية

آثار جانبية	CRP	PLT	HGB	Lympho	Neutro	WBC	
							قبل العلاج
							بعد 24 ساعة
							بعد 48 ساعة
							بعد اسبوع

اعطاء الميلاتونين

تم الإعطاء:	لم يتم:
-------------	---------

ملاحظات أخرى

منظم الاستمارة:

طرق التحليل الإحصائي

بعد الانتهاء من جمع البيانات تم وبشكل دوري إدخال جميع البيانات إلى الحاسوب عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 23 سنة 2015) الذي تم اعتماده في تحليل المعلومات واستخلاص النتائج بالاعتماد على المعايير والاختبارات الإحصائية حيث تم حساب التكرارات لمختلف المتغيرات ونسبتها، كما تم اعتماد الاختبار الإحصائي χ^2 test Chi-square و Student's t test و Mann-Whitney U test لإظهار الأهمية الإحصائية، حيث اعتمدت قيمة $P < 0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي هام بين المجموعات.

❖ **Chi-square χ^2 test**: يطلق عليه أيضاً اختبار كاي المربع أو اختبار χ^2 ، وهو اختبار فرضيات إحصائي يكون فيه توزيع عينات إحصائيات الاختبار هو توزيع لمربع كاي، فعندما تكون فرضية العدم صحيحة، أو أي عنصر متقارب صحيحاً، بمعنى أن توزيع العينة (إذا كانت فرضية العدم صحيحة) يمكن أن تجرى وفقاً لأقرب توزيع لمربع كاي، بالقرب الأمثل لجعل حجم العينة كبيراً بما فيه الكفاية.

❖ **Student's t test**: هو أي اختبار فرضية إحصائية يتبع فيه الاختبار الإحصائي توزيع "تي" للطالب إذا كانت فرضية العدم مدعومة. ويُطبق بشكل أكثر شيوعاً عندما يتبع الاختبار الإحصائي توزيع احتمالي طبيعي إذا ما كانت قيمة مصطلح التدرج في الاختبار الإحصائي معروفة. وعندما يكون مصطلح التدرج غير معروف ويُستبدل بتقدير مبني على البيانات، يتبع الاختبار الإحصائي (تحت ظروف معينة) توزيع تي للطالب

❖ **اختبار مان ويتني Mann Whitney U**: هو أيضاً اختبار لا معلمي بديل لاختبارات وهو يستخدم عندما تكون المستويات فترية أو نسبية كاختبارات ولكن لا تنطبق عليها شروط اختبار ت، وهو يستخدم مع مجموعات مستقلة (علمي/أدبي، ذكر/أنثى... الخ) ويتعامل مع مستويات رتبية، ونظراً لأن شروط

اختبار ت لا تتحقق (كأن يكون حجم العينة صغير أو التوزيع ملتوي التواء موجب أو سالب ولا ينتمي للتوزيع الطبيعي) فيتم تحويل البيانات إلى بيانات رتبية

❖ **P value**: هو مصطلح إحصائي بحت، وهو عبارة عن رقم (عدد) يستخدم لتأويل (تقييم) المقاييس الاحصائية. القيمة الاحتمالية تخبرنا عن حجم الاحتمال بأن الاختلاف المقاس يوافق الصدفة. إن أية قيمة احتمالية أصغر من 0.05 تعني بأن الاحتمال أصغر من 5% بأن يكون الاختلاف المقاس بين مجموعتين يقوم على الصدفة، وبالتالي يوجد فرق ذو مغزى إحصائي، والمغزى الإحصائي يعتمد على حجم العينة المدروسة، عندما يكون حجم العينة المدروسة كبير لدرجة وافية، قد تؤدي اختلافات صغيرة في حالة كهذه إلى مغزى إحصائي، وتفيد في صحة نظرية الرجحان والبطلان، ويعتد بصحة النتيجة المدروسة إحصائياً عندما تكون قيمتها أقل من 0.05 وبالتالي فعينة البحث تمثل جمهرة والنظرية المقترحة يعتد بها.

الفصل الثاني

نتائج البحث

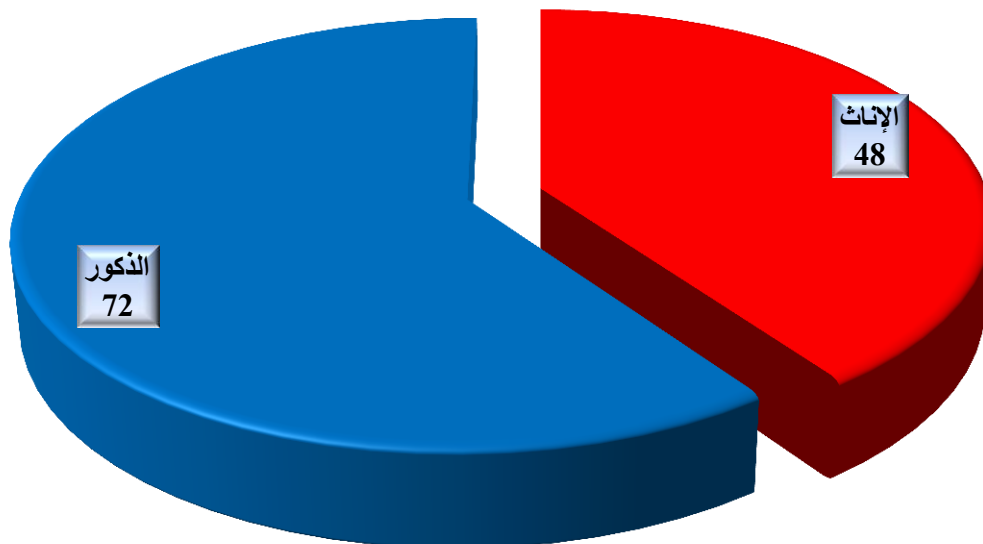
أولاً: الدراسة العامة لعينة البحث

في نهاية البحث اكتملت لدينا بيانات 120 وليداً مصابين بإنتان الدم تمت متابعتهم، وتم تفريغ المعلومات المجموعة على ملف بيانات اكسل وقمنا بدراستها باستخدام قوانين ومفاهيم الإحصاء باستخدام الحاسوب عبر البرنامج الإحصائي IBM SPSS Statistics 23 ووصلنا للنتائج التالية:

1. دراسة جنس المرضى في عينة البحث:

الجدول (2-1) دراسة جنس المرضى في عينة البحث		
الجنس	Number	Percent
الإناث	48	%40
الذكور	72	%60

من الجدول (2-1) نلاحظ أن نسبة الذكور أعلى من نسبة الإناث.



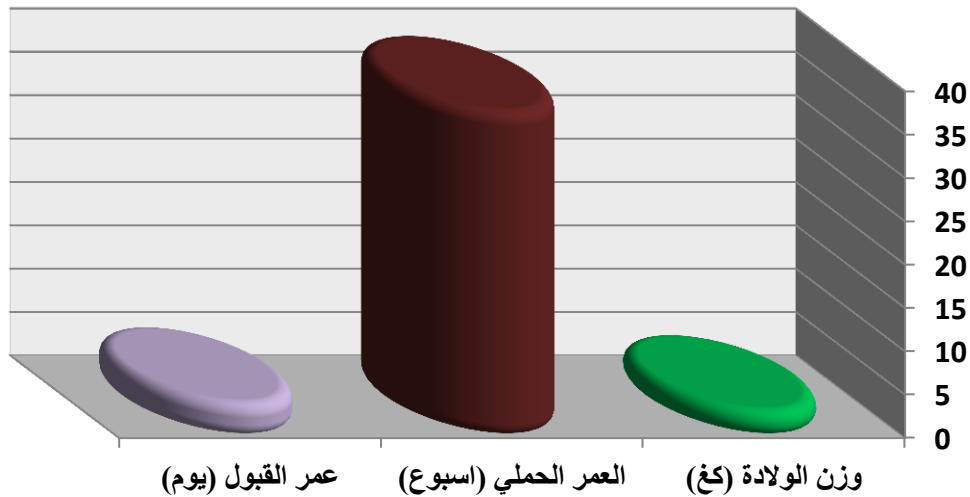
المخطط (2-1) توزيع عينة البحث بحسب الجنس

2. دراسة وزن الولادة والعمر في عينة البحث:

الجدول (2-2) دراسة وزن الولادة والعمر في عينة البحث		
St.D	Mean	
0.4	2.9	وزن الولادة
0.8	37.4	العمر الحملي
5.4	3.8	عمر القبول

من الجدول (2-2) نلاحظ ما يلي:

- ❖ بلغ متوسط وزن الولادة 2.9 كغ (الانحراف المعياري 0.4).
- ❖ بلغ متوسط العمر الحملي 37.4 اسبوعاً (الانحراف المعياري 0.8).
- ❖ بلغ متوسط عمر الوليد عند القبول 3.8 يوماً (الانحراف المعياري 5.4).



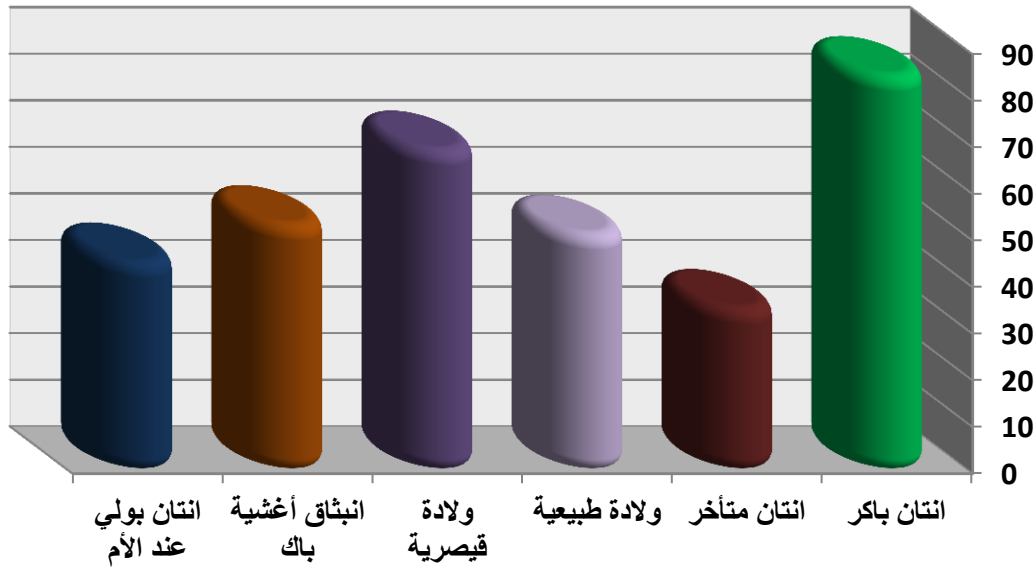
المخطط (2-2) متوسط وزن الولادة والعمر الحملي وعمر الوليد

3. دراسة زمن الانتان وعوامل الخطر في عينة البحث:

الجدول (2-3) دراسة عوامل الخطر في عينة البحث		
Percent	Number	عوامل الخطر
%70.8	85	انتان باكر
%29.2	35	انتان متأخر
%42.5	51	ولادة طبيعية
%57.5	69	ولادة قيصرية
%44.2	53	انبتاق أغشية باك
%37.5	45	انتان بولي عند الأم

من الجدول (2-3) نلاحظ ما يلي:

- ❖ في 70.8% من الحالات كان إنتان الدم باكراً بينما في 29.2% كان متأخراً.
- ❖ 42.5% من الحالات كانت ولادة الطفل طبيعية (مهبلية) بينما في 57.5% كانت الولادة قيصرية وهي تعتبر عامل خطر لانتان الدم.
- ❖ في 44.2% كان هناك قصة انبثاق أغشية باكر.
- ❖ في 37.5% كان لدى الأم قصة انتان بولي.



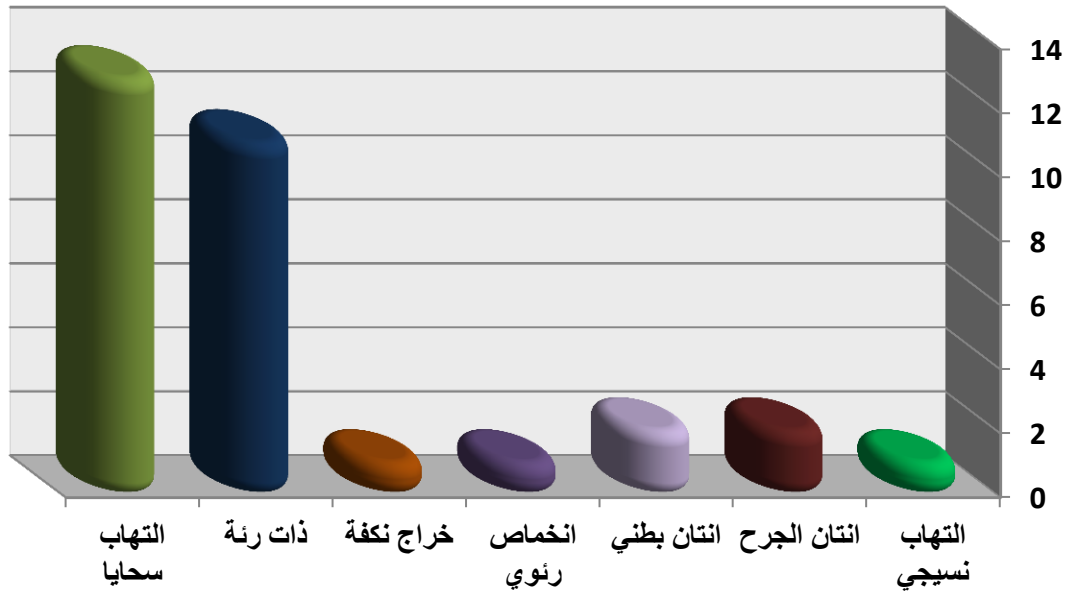
المخطط (2-3) توزع عينة البحث بحسب زمن الانتان وعوامل الخطر

4. دراسة مصدر الإنتان في عينة البحث:

الجدول (2-4) دراسة مصدر الإنتان في عينة البحث		
Percent	Number	البؤرة الإنتانية
74.2%	80	مجهولة
0.8%	1	التهاب نسيجي
1.7%	2	انتان الجرح
1.7%	2	انتان بطني
0.8%	1	انخماص رئوي
0.8%	1	خراج نكفة
9.2%	11	ذات رئة
10.8%	13	التهاب سحايا

من الجدول (2-4) نلاحظ ما يلي:

- ❖ في 74.2% من الحالات لم يتم تحديد مصدر الانتان بشكل واضح.
- ❖ في 0.8% تم الكشف عن التهاب نسيج خلوي وبنفس النسبة انخماص رئة وخراج نكفة.
- ❖ في 1.7% كان مصدر الانتان من جرح وبنفس النسبة من انتان بطني.
- ❖ في 9.2% كان الوليد مصاباً بذات رئة.
- ❖ في 10.8% من الحالات تم تشخيص التهاب سحايا.



المخطط (2-4) توزيع عينة البحث بحسب البؤرة الانتانية

5. دراسة الأعراض والعلامات في عينة البحث:

الجدول (2-5) دراسة الأعراض والعلامات في عينة البحث		
Percent	Number	الأعراض والعلامات
52.5%	63	تسرع قلب
17.5%	21	تباطؤ قلب
50.8%	61	انخفاض ضغط
60.8%	73	نقص مقوية
54.2%	65	نوب توقف التنفس
55%	66	زرقة
57.5%	69	شدة تنفسية

الجدول (2-5) دراسة الأعراض والعلامات في عينة البحث		
Percent	Number	الأعراض والعلامات
%45.8	55	وسن
%36.7	44	تهيج
%58.3	70	ضعف ارواء
%61.7	74	رفض رضاعة
%18.3	22	اختلاجات
%7.5	9	انخفاض سكر الدم
%9.2	11	ارتفاع سكر الدم
%10.8	13	حماض
%41.7	50	يرقان
%31.7	38	انخفاض حرارة
%29.2	35	حرارة طبيعية
%39.2	47	ارتفاع حرارة

من الجدول (2-5) نلاحظ ما يلي:

❖ في %52.5 من الحالات كان لدى الوليد تسرع قلب بينما في %17.5 وجد تباطؤ بالقلب.

❖ في %50.8 كان لدى المرضى انخفاض ضغط.

❖ في %60.8 تم الكشف عن نقص مقوية.

❖ في %54.2 كان لدى المرضى نوب توقف تنفس وفي %55 شوهد لدى المرضى زرقة.

❖ في %57.5 كان لدى المرضى شدة تنفسية.

❖ في %45.8 كان لدى المرضى وسن فيما %36.7 كان لديهم تهيج.

❖ في %58.3 كان لدى المرضى ضعف ارواء.

❖ في %61.7 من الحالات كان هناك ضعف رضاعة وغي %18.3 حدثت اختلاجات.



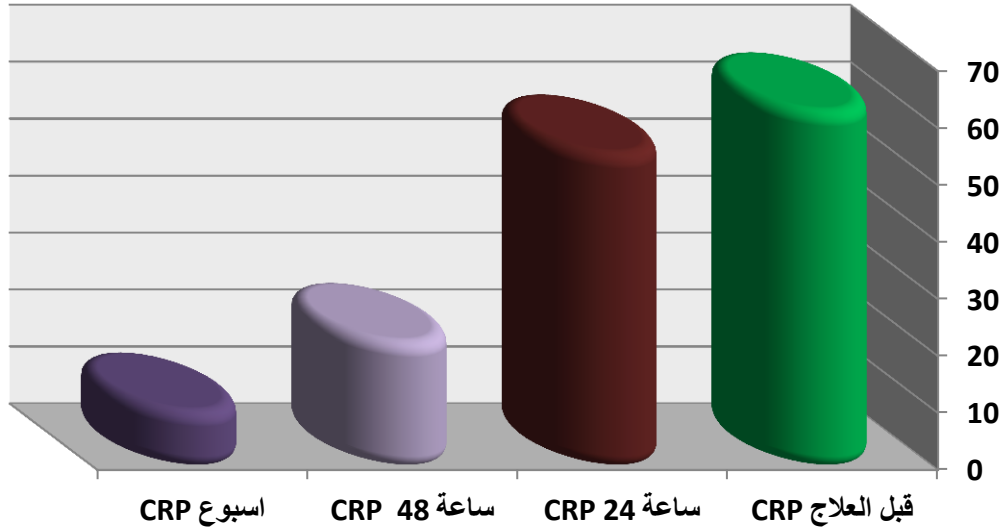
المخطط (2-5) الأعراض والعلامات في عينة البحث

- ❖ في 7.5% وجدنا انخفاض بمستوى سكر الدم بينما في 9.2% وجدنا ارتفاع بمستوى سكر الدم، وتم تشخيص حماض لدى 10.8% من المرضى.
- ❖ في 41.7% من الحالات كان لدى المرضى يرقان.
- ❖ في 31.7% من الحالات كان هناك انخفاض بالجرارة بينما في 29.2% من الحالات كانت الحرارة طبيعية وفي 39.2% كان هناك ارتفاع حرارة.
6. دراسة نتائج التحاليل المخبرية في عينة البحث:

الجدول (2-6) دراسة نتائج التحاليل المخبرية في عينة البحث		
التحاليل المخبرية	Mean	St.D
CRP قبل العلاج	62.6	36.7
CRP 24 ساعة	55.2	38.1
CRP 48 ساعة	22.1	20.9
CRP نهائي	9.9	8.4
WBC قبل العلاج	16.4	5.6
WBC 24 ساعة	14.9	5.2
WBC 48 ساعة	12.7	3.1
WBC اسبوع	10.9	8.9
Neutrophil قبل العلاج	11.7	4.6
Neutrophil 24 ساعة	8.4	3.2
Neutrophil 48 ساعة	5.8	1.9
Neutrophil اسبوع	4.8	3.1
Lymphocytes قبل العلاج	3.7	2.7
Lymphocytes 24 ساعة	4.7	2.5
Lymphocytes 48 ساعة	5.2	2.2
Lymphocytes اسبوع	4.4	4.8
PLT قبل العلاج	68.1	34.2
PLT 24 ساعة	83.5	30.6
PLT 48 ساعة	105.4	28.2
PLT اسبوع	137.3	36.7

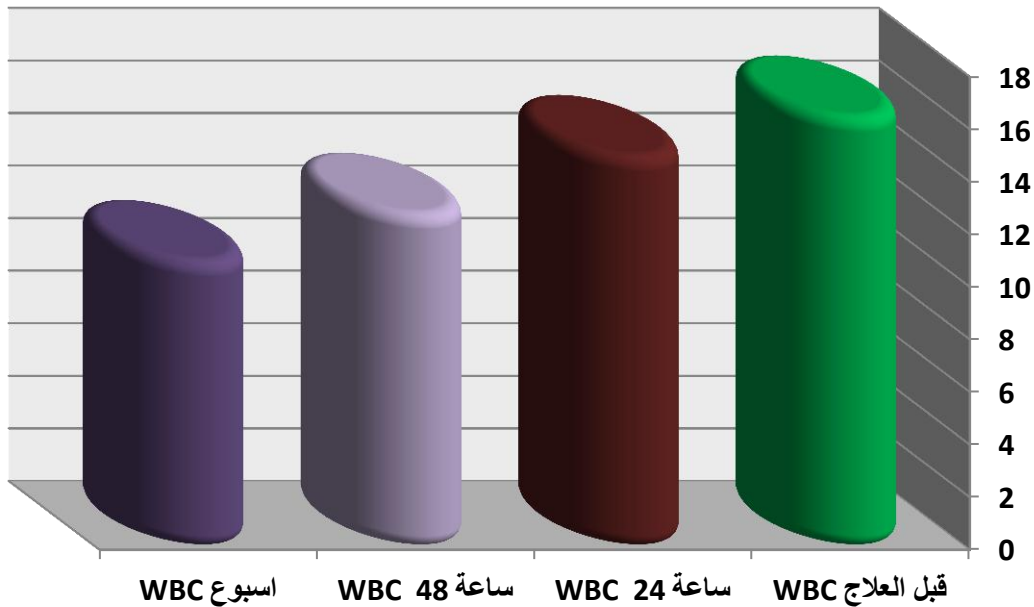
من الجدول (2-6) نلاحظ ما يلي:

❖ قبل العلاج بلغ متوسط CRP 62.6 ملغ/ل وانخفضت إلى 55.2 ملغ/ل بعد 24 ساعة من العلاج ثم إلى 22.1 ملغ/ل بعد 48 ساعة بعد اسبوع من العلاج وصلت إلى 9.9 ملغ/ل.



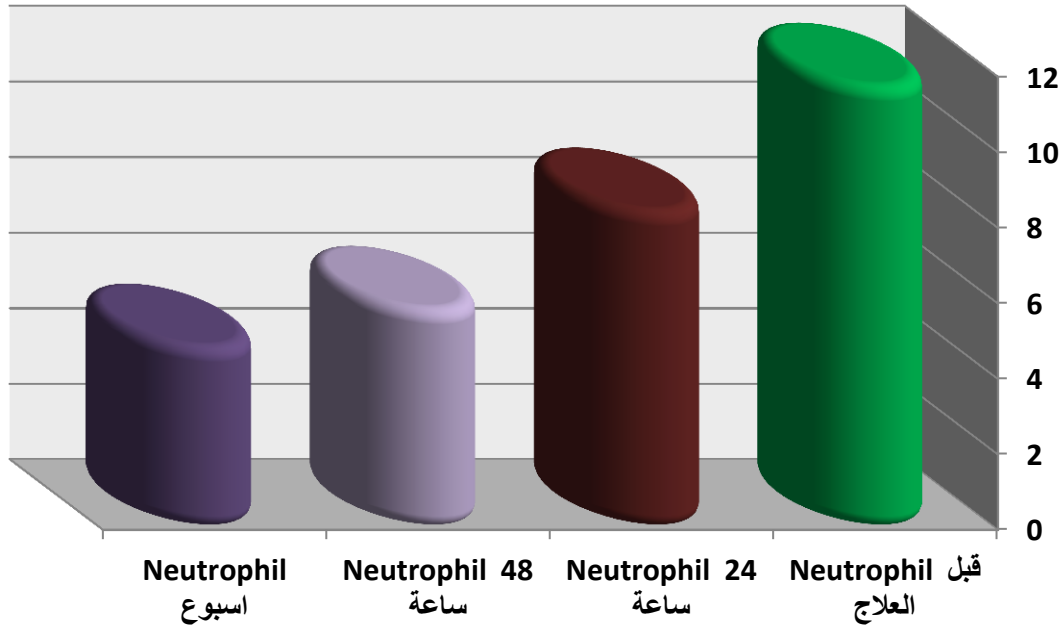
المخطط (2-a6) متوسط CRP مع تقدم العلاج

❖ بلغ متوسط تعداد الكريات البيض قبل العلاج 16.4 ألف/مم³ ثم انخفض إلى 14.9 ألف/مم³ بعد 24 ساعة ثم 12.7 ألف/مم³ بعد 48 ساعة ثم وصل إلى 10.9 ألف/مم³ بعد اسبوع من العلاج.



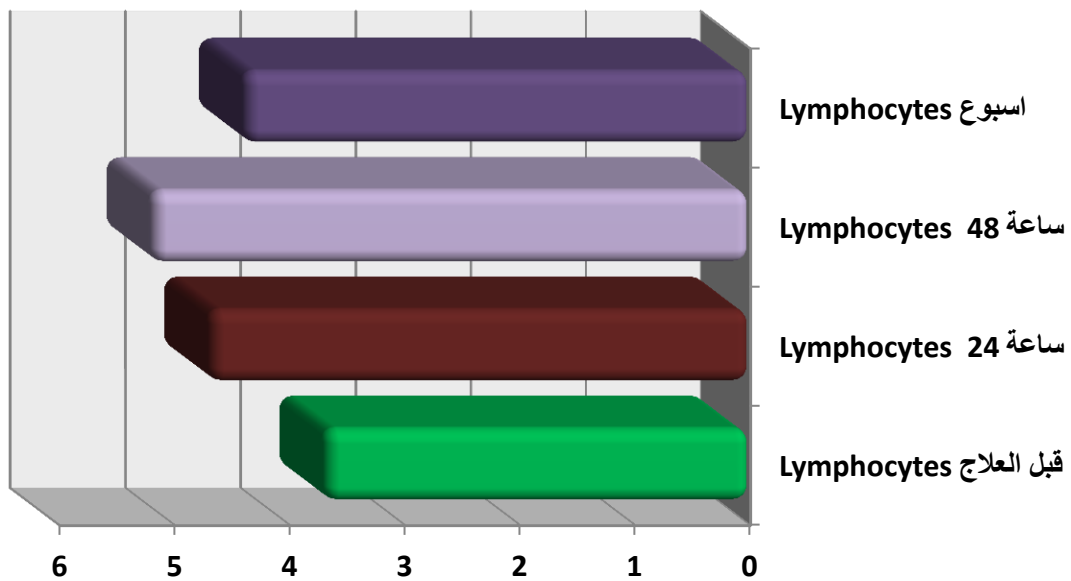
المخطط (2-b6) متوسط تعداد WBC مع تقدم العلاج

❖ بلغ متوسط تعداد الكريات البيض المعتدلة قبل العلاج 11.7 ألفا³ ثم أصبح 8.4 ألفا³ بعد 24 ساعة ثم 5.8 ألفا³ بعد 48 ساعة ثم 4.8 ألفا³ بعد اسبوع من العلاج.



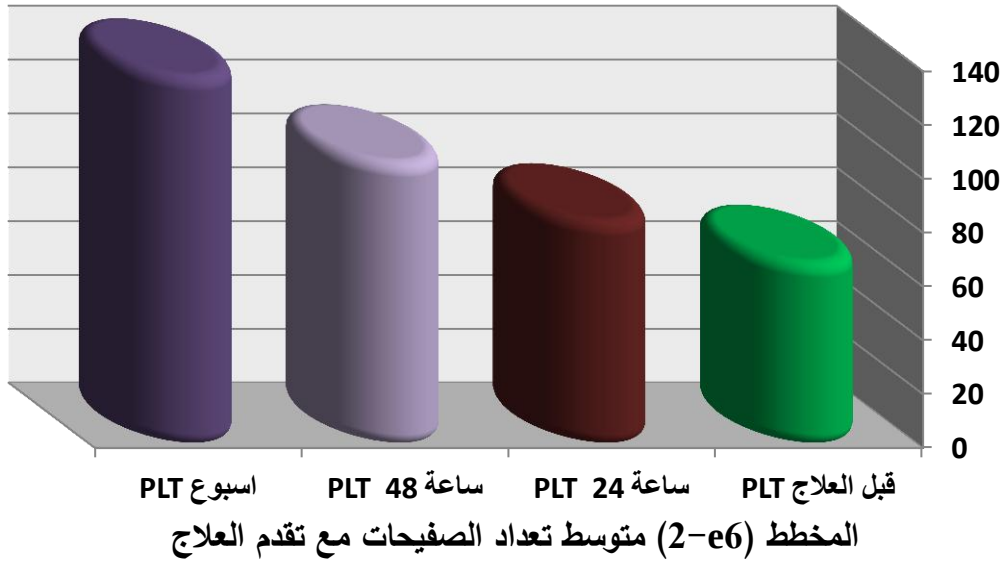
المخطط (2-c6) متوسط تعداد العدلات مع تقدم العلاج

❖ بلغ متوسط تعداد الكريات البيض اللمفاوية قبل العلاج 3.7 ألفا³ ثم أصبح 4.7 ألفا³ بعد 24 ساعة ثم 5.2 ألفا³ بعد 48 ساعة ثم 4.4 ألفا³ بعد اسبوع من العلاج.



المخطط (2-d6) متوسط تعداد اللمفاويات مع تقدم العلاج

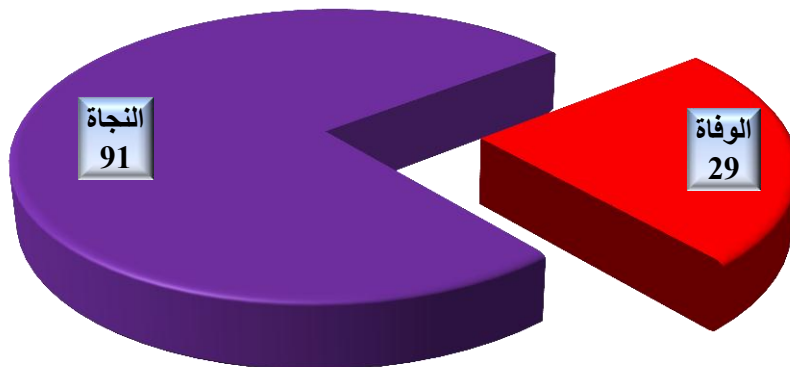
❖ بلغ متوسط تعداد الصفيحات الدموية قبل العلاج 68.1 ألفا/م³ ثم أصبح 83.5 ألفا/م³ بعد 24 ساعة ثم 105.4 ألفا/م³ بعد 48 ساعة ثم 137.3 ألفا/م³ بعد اسبوع من العلاج.



7. دراسة النجاة والوفيات في عينة البحث:

الجدول (2-7) دراسة النجاة والوفيات في عينة البحث		
Percent	Number	
%75.8	91	النجاة
%24.2	29	الوفاة

من الجدول (2-7) نلاحظ أن بلغت نسبة الوفيات 24.2%، فيما كانت نسبة النجاة 75.8%.



المخطط (2-7) نسبة الوفاة والنجاة في عينة البحث

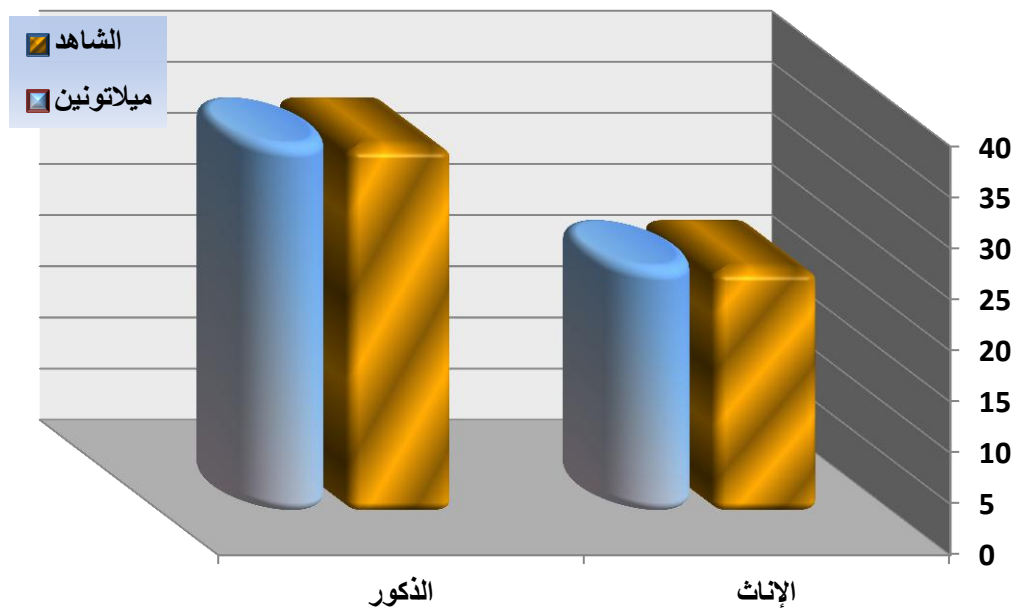
ثانياً: دراسة أهمية تأثير الميلاتونين

في هذا القسم سندرس نتائج تأثير إضافة الميلانونين إلى خطة علاج انتان الدم عند حديثي الولادة، حيث قمنا بتقسيم المرضى لمجموعتين متماثلتين من حيث العمر ومتقاربتين قدر الامكان من حيث باقي المتغيرات، المجموعة الأولى هي مجموعة الشاهد وتضم 60 وليداً تم علاجهم بالطريقة التقليدية والمجموعة الثانية تضم 60 وليداً تم علاجهم بالطريقة التقليدية مع إعطائهم الميلاتونين قمنا بمقارنة الفروق بين المجموعتين وتحديد الأهمية الإحصائية لهذه الفروق لتحري مدى الفائدة من تطبيق الميلاتونين في خطة العلاج ووصلنا للنتائج التالية:

1. دراسة جنس المرضى بين المجموعتين:

الجدول (2-8) مقارنة الجنس بين المجموعتين					
P	ميلاتونين		الشاهد		
	Percent	Number	Percent	Number	
1	%40	24	%40	24	الإناث
	%60	36	%60	36	الذكور

من الجدول (2-8) نلاحظ أن المجموعتين متماثلتين من حيث نسبة الذكور والإناث وهذا من معايير اختيار المجموعتين.



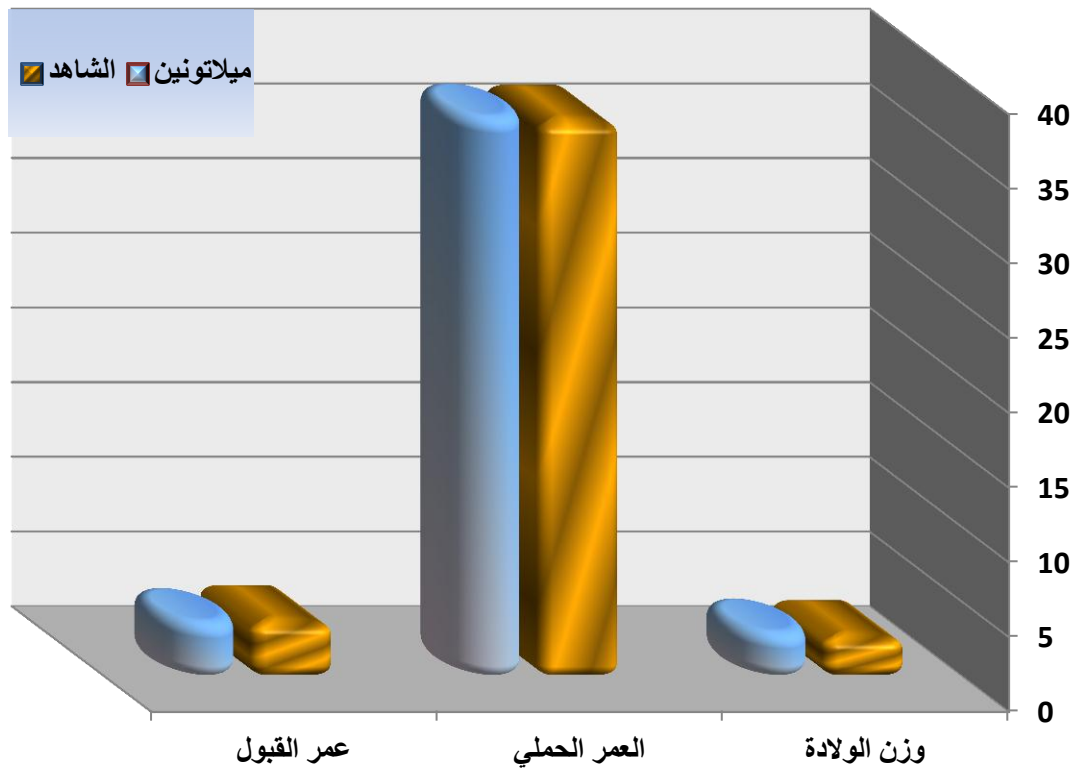
المخطط (2-8) مقارنة الجنس بين المجموعتين

2. مقارنة وزن الولادة والعمر بين المجموعتين:

الجدول (2-9) مقارنة وزن الولادة والعمر بين المجموعتين					
	ميلاتونين		الشاهد		
P	St.D	Mean	St.D	Mean	
0.054	0.4	3	0.4	2.9	وزن الولادة
0.402	0.8	37.5	0.9	37.4	العمر الحملي
0.774	5.1	3.7	5.6	3.9	عمر القبول

من الجدول (2-9) نلاحظ ما يلي:

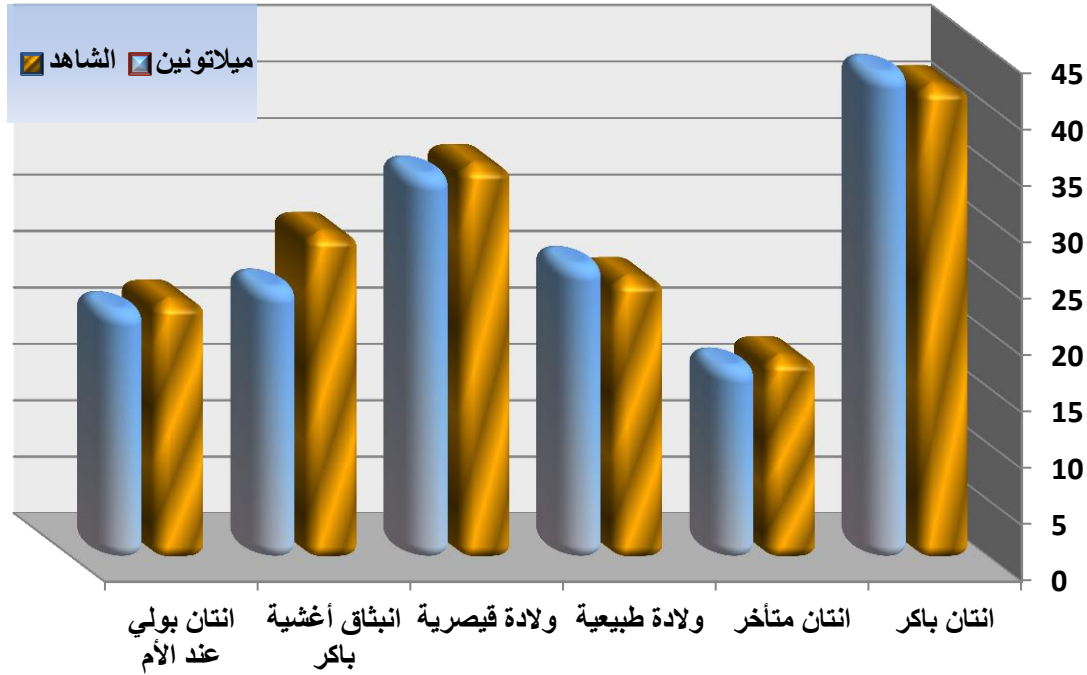
- ❖ متوسط وزن الولادة أعلى قليلاً في مجموعة الميلاتونين، لكن لم يكن للفرق أهمية إحصائية.
- ❖ متوسط العمر الحملي أعلى قليلاً في مجموعة الميلاتونين، لكن لم يكن للفرق أهمية إحصائية.
- ❖ متوسط عمر الوليد عند القبول أعلى في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق أهمية إحصائية.



المخطط (2-9) مقارنة متوسط الوزن والعمر الحملي والعمر

3. مقارنة عوامل الخطر بين المجموعتين:

الجدول (2-10) مقارنة عوامل الخطر بين المجموعتين					
P	ميلاتونين		الشاهد		عوامل الخطر
	Percent	Number	Percent	Number	
0.841	%71.7	43	%70	42	انتان باكر
	%28.3	17	%30	18	انتان متأخر
0.853	%43.3	26	%41.7	25	ولادة طبيعية
	%56.7	34	%58.3	35	ولادة قيصرية
0.358	%40	24	%48.3	29	انبثاق أغشية باكر
0.850	%36.7	22	%38.3	23	انتان بولي عند الأم



المخطط (2-10) مقارنة زمن الانتان وعوامل الخطر بين المجموعتين

من الجدول (2-10) نلاحظ ما يلي:

- ❖ نسبة المرضى الذين لديهم انتان باكر أعلى في مجموعة الميلاتونين بينما نسبة المرضى الذين لديهم انتان متأخر أعلى في مجموعة الشاهد.
- ❖ نسبة الولادة الطبيعية (المهبلية) أعلى في مجموعة الميلاتونين بينما نسبة الولادة القيصرية أعلى في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية

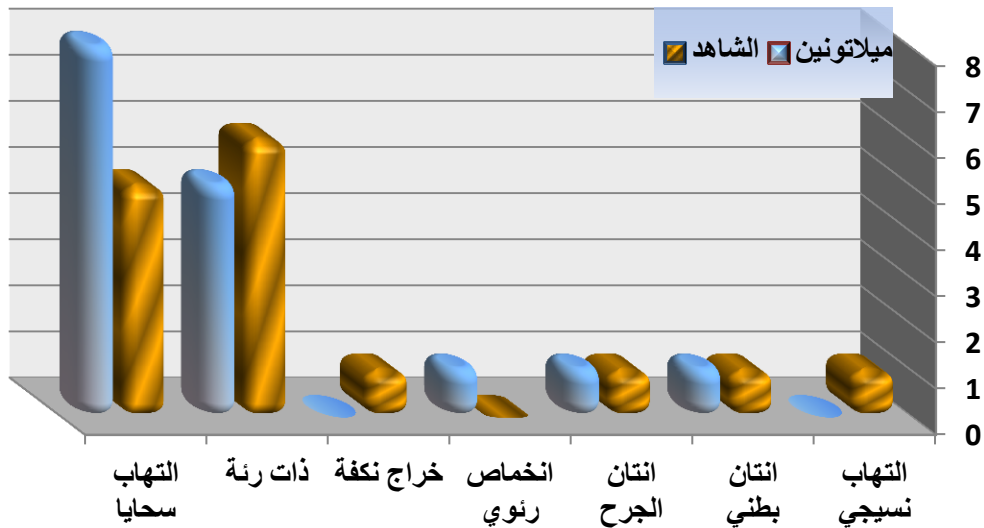
إحصائية، وفي كلتا المجموعتين نسبة الولادة القيصرية أعلى من نسبة الولادة الطبيعية (المهبلية).

❖ نسبة وجود قصة انبثاق أغشية باكر أعلى في مجموعة الشاهد لكن بدون أهمية للفرق بين المجموعتين.

❖ نسبة وجود قصة انتان بولي عند الأم أعلى في مجموعة الشاهد لكن بدون أهمية إحصائية للفرق بين المجموعتين.

4. مقارنة مصدر الإنتان بين المجموعتين:

الجدول (2-11) مقارنة مصدر الإنتان بين المجموعتين					
P	ميلاتونين		الشاهد		
	Percent	Number	Percent	Number	
0.803	%73.3	44	%75	45	مجهولة
	%0	0	%1.7	1	التهاب نسيجي
	%1.7	1	%1.7	1	انتان بطني
	%1.7	1	%1.7	1	انتان الجرح
	%1.7	1	%0	0	انخماص رئوي
	%0	0	%1.7	1	خراج نكفة
	%8.3	5	%10	6	ذات رئة
	%13.3	8	%8.3	5	التهاب سحايا

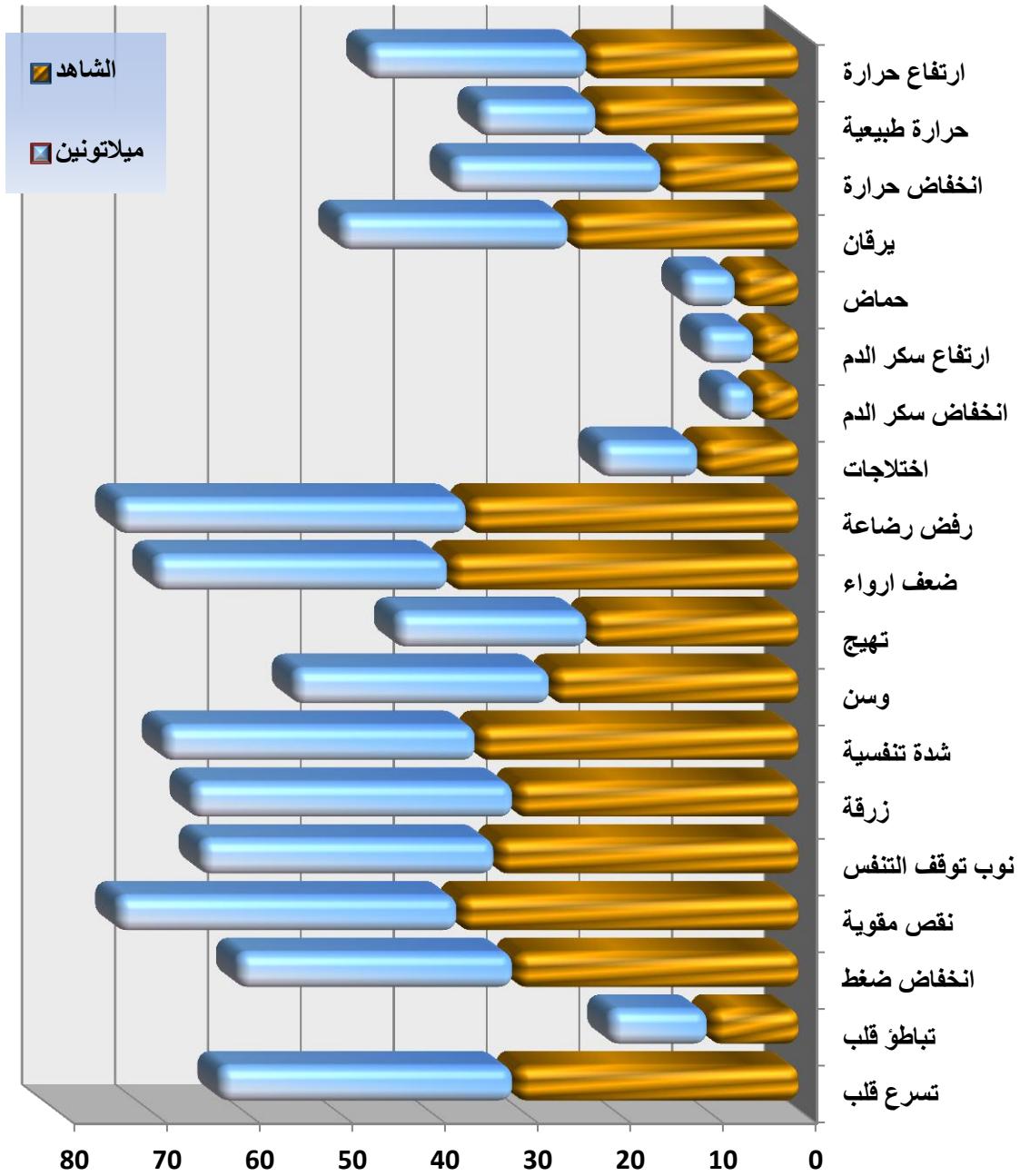


المخطط (2-11) مقارنة البؤر مصدر الإنتان بين المجموعتين

من الجدول (2-11) نلاحظ ما يلي:

- ❖ غالبية المرضى في المجموعتين لم يتم تحديد مصدر الانتان لديهم.
 - ❖ نسب البؤر المحددة كمصدر للانتان كانت متقاربة بين المجموعتين ولم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
5. مقارنة الأعراض والعلامات بين المجموعتين:

الجدول (2-12) مقارنة الأعراض والعلامات بين المجموعتين					
P	ميلاتونين		الشاهد		الأعراض والعلامات
	Percent	Number	Percent	Number	
0.855	%53.3	32	%51.7	31	تسرع قلب
0.810	%18.3	11	%16.7	10	تباطؤ قلب
0.855	%50	30	%51.7	31	انخفاض ضغط
0.852	%61.7	37	%60	37	نقص مقوية
0.855	%53.3	32	%55	33	نوب توقف التنفس
0.463	%58.3	35	%51.7	31	زرقة
0.853	%56.7	34	%58.3	35	شدة تنفسية
0.855	%46.7	28	%45	27	وسن
0.705	%35	21	%38.3	23	تهيج
0.267	%53.3	32	%63.3	38	ضعف ارواء
0.707	%63.3	38	%60	36	رفض رضاعة
1	%18.3	11	%18.3	11	اختلاجات
0.729	%6.7	4	%8.3	5	انخفاض سكر الدم
0.752	%10	6	%8.3	5	ارتفاع سكر الدم
0.769	%10	6	%11.7	7	حماض
1	%41.7	25	%41.7	25	يرقان
0.134	%38.3	23	%25	15	انخفاض حرارة
	%21.7	13	%36.7	22	حرارة طبيعية
	%40	24	%38.3	23	ارتفاع حرارة



المخطط (2-12) مقارنة الأعراض والعلامات بين المجموعتين

من الجدول (2-12) نلاحظ ما يلي:

❖ نسبة وجود تسرع القلب وتباطؤ القلب ونقص المقوية والزرقة والوسن ورفض الرضاعة وارتفاع سكر الدم وانخفاض وارتفاع الحرارة أعلى في مجموعة الميلاتونين.

❖ نسبة وجود انخفاض الضغط ونوب توقف التنفس والذدة التنفسية والتهيج وضعف الإرواء والحماض وكون الحرارة طبيعية أعلى في مجموعة الشاهد.

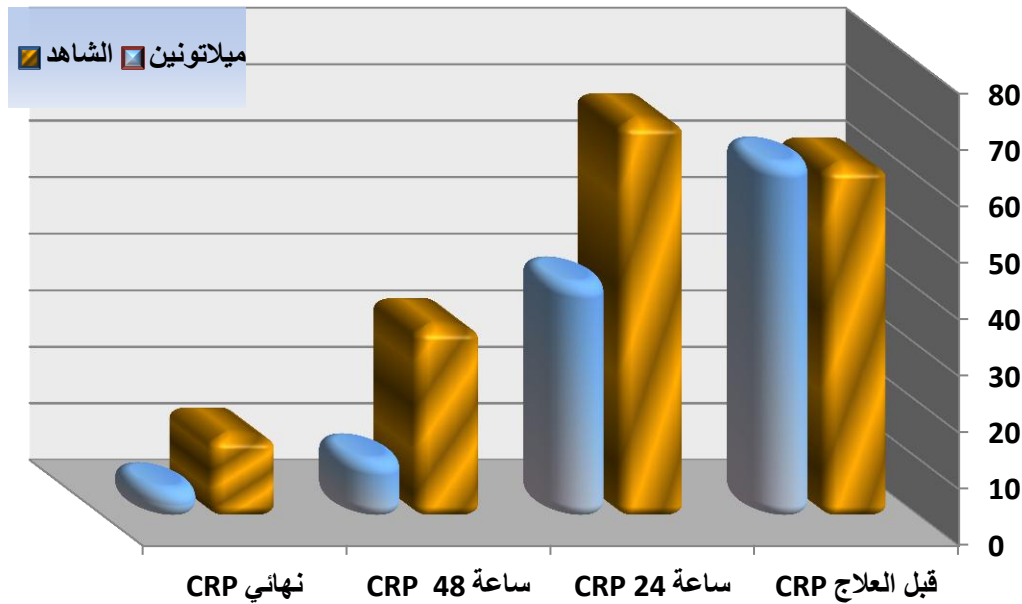
- ❖ كانت نسبة كل من الاختلاجات واليرقان متماثلة في المجموعتين.
- ❖ لم يكن للفرق بين المجموعتين بأي من الأعراض والعلامات المشاهدة أهمية إحصائية.

6. مقارنة نتائج التحاليل المخبرية بين المجموعتين:

الجدول (2-13) مقارنة نتائج التحاليل المخبرية بين المجموعتين					
P	ميلاتونين		الشاهد		التحاليل المخبرية
	St.D	Mean	St.D	Mean	
0.981	40.7	62.7	32.5	62.6	CRP قبل العلاج
0.001>	32.1	41.5	39.9	70.4	CRP 24 ساعة
0.001>	7.1	10.2	24.2	34.1	CRP 48 ساعة
0.001>	3.1	5.1	9.4	14.8	CRP نهائي
0.946	5.2	16.4	6.1	16.5	WBC قبل العلاج
0.002	2.9	13.5	6.6	16.3	WBC 24 ساعة
0.001>	1.8	11.4	3.5	13.9	WBC 48 ساعة
0.070	1.6	9.8	13.3	13.4	WBC اسبوع
0.765	4	11.6	5.1	11.9	Neutrophil قبل العلاج
0.003	2.1	7.6	4.1	9.3	Neutrophil 24 ساعة
0.007	1.6	5.8	2.3	6.9	Neutrophil 48 ساعة
0.906	1.4	4.8	4.4	4.9	Neutrophil اسبوع
0.670	2.9	3.8	2.3	3.6	Lymphocytes قبل العلاج
0.045	1.7	4.3	3.1	5.2	Lymphocytes 24 ساعة
0.001>	1.3	4.3	2.3	6.1	Lymphocytes 48 ساعة
0.045	1.2	3.4	6.9	5.5	Lymphocytes اسبوع
0.759	33.9	69.8	34.9	67.9	PLT قبل العلاج
0.008	34.3	87.1	31.5	70.9	PLT 24 ساعة
0.002	32.2	115.6	21.1	96.4	PLT 48 ساعة
0.001>	33.2	161.8	21.1	111.8	PLT اسبوع

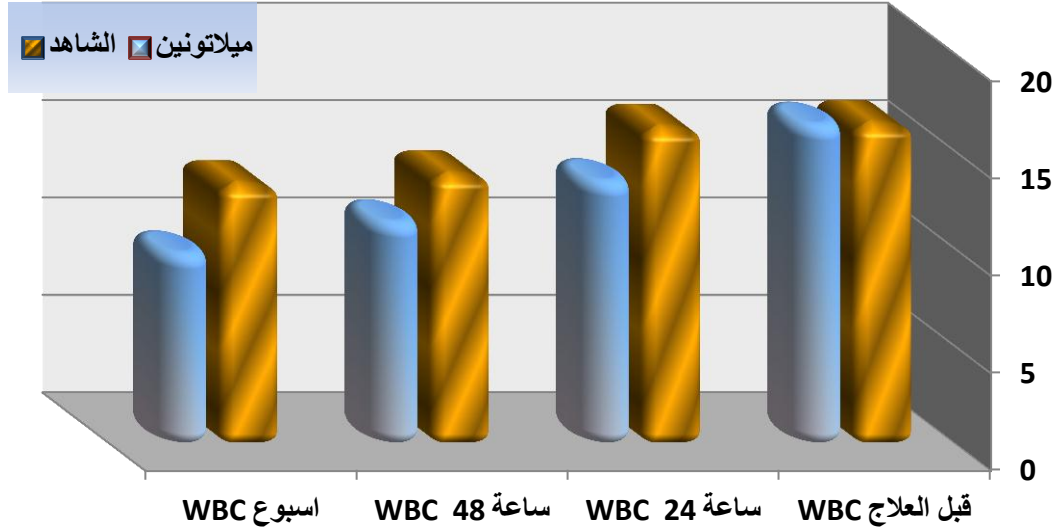
من الجدول (2-13) نلاحظ ما يلي:

- ❖ متوسط CRP قبل العلاج أعلى قليلاً في مجموعة الميلا-tonين، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ متوسط CRP بعد 24 من بدء العلاج ارتفع في مجموعة الشاهد بينما انخفض في مجموعة الميلا-tonين، وكان أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً.
- ❖ متوسط CRP بعد 48 من بدء العلاج انخفض في مجموعة الشاهد ومجموعة الميلا-tonين، لكنه بقي أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً.
- ❖ متوسط CRP بعد اسبوع من بدء العلاج انخفض أكثر في المجموعتين، لكنه بقي أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً.



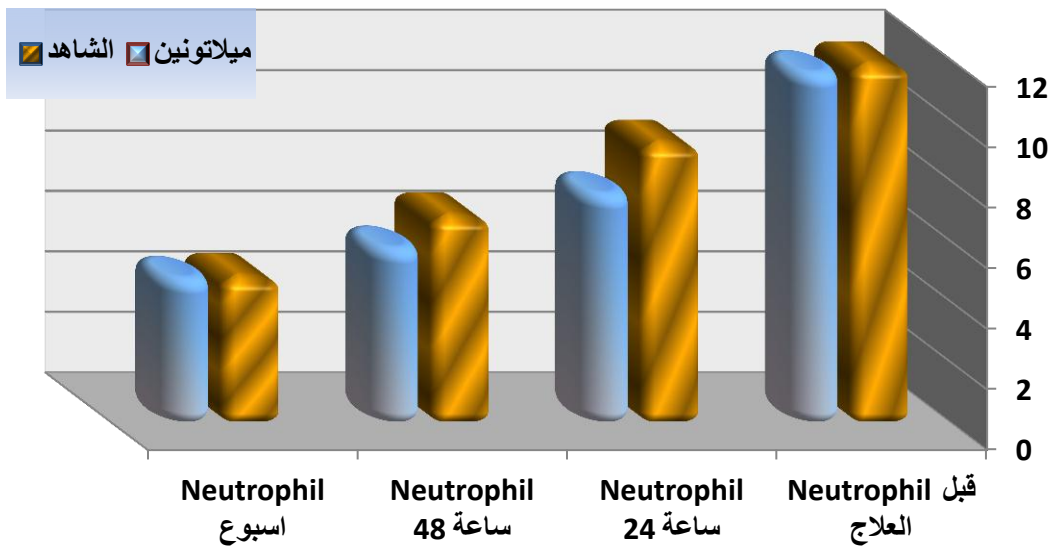
المخطط (2-a13) مقارنة تغير قيم CRP مع تقدم العلاج

- ❖ متوسط تعداد WBC قبل العلاج أعلى قليلاً في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ متوسط تعداد WBC بعد 24 من بدء العلاج انخفض في المجموعتين، لكنه بقي أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً.
- ❖ متوسط تعداد WBC بعد 48 من بدء العلاج انخفض في مجموعة الشاهد ومجموعة الميلا-tonين، لكنه بقي أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً.
- ❖ متوسط تعداد WBC بعد اسبوع من بدء العلاج انخفض أكثر في المجموعتين، لكنه بقي أعلى في مجموعة الشاهد لكن لم يكن للفرق أهمية إحصائية.



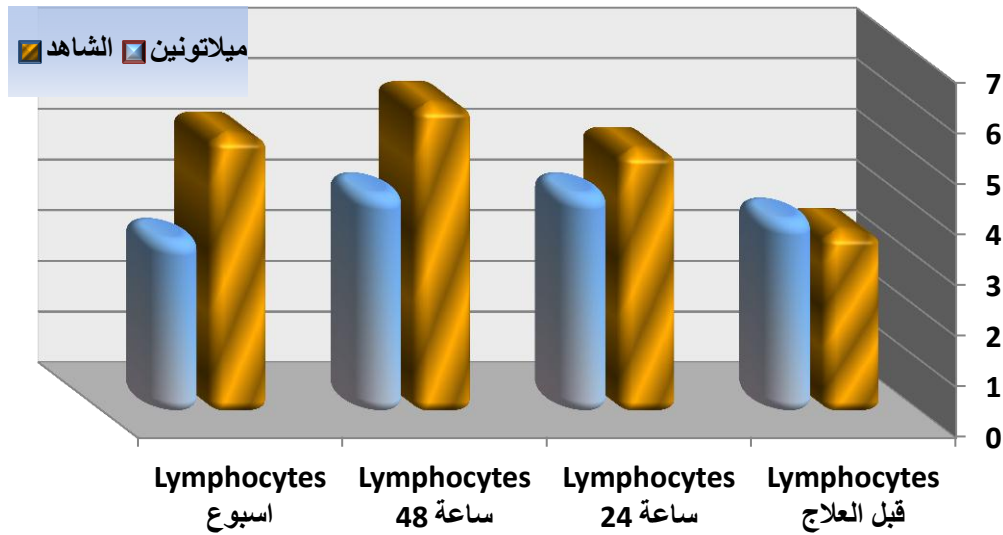
المخطط (2-b13) مقارنة تغير تعداد WBC مع تقدم العلاج

- ❖ متوسط تعداد العدلات قبل العلاج أعلى قليلاً في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ متوسط تعداد العدلات بعد 24 من بدء العلاج انخفض في المجموعتين، لكنه بقي أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً.
- ❖ متوسط تعداد العدلات بعد 48 من بدء العلاج انخفض في مجموعة الشاهد ومجموعة الميلاطونين، لكنه بقي أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً.
- ❖ متوسط تعداد العدلات بعد اسبوع من بدء العلاج انخفض أكثر في المجموعتين، لكنه بقي أعلى في مجموعة الشاهد لكن لم يكن للفرق أهمية إحصائية.



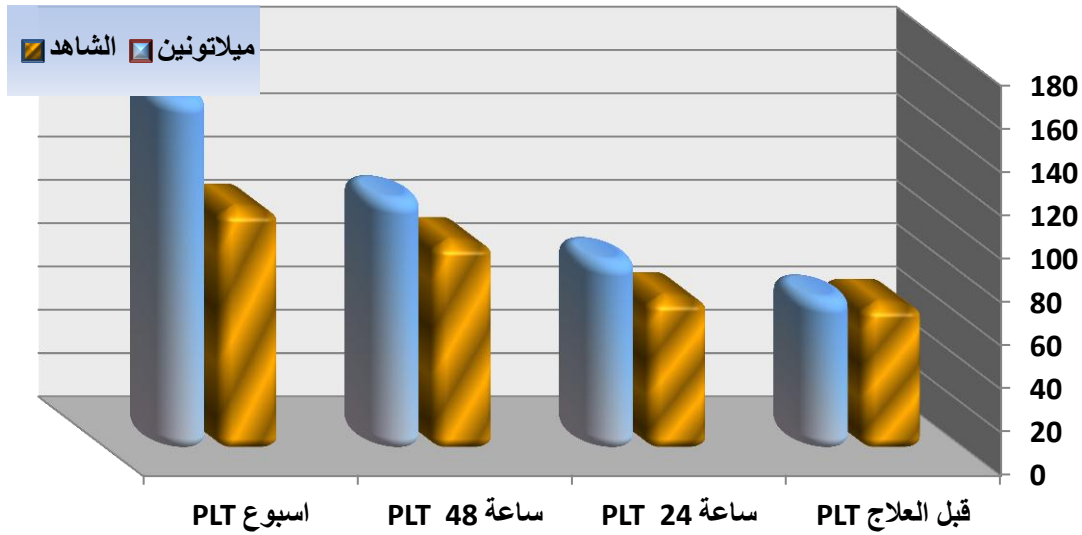
المخطط (2-c13) مقارنة تغير تعداد العدلات مع تقدم العلاج

- ❖ متوسط تعداد اللفافيات قبل العلاج أعلى قليلاً في مجموعة الميلاطونين، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ متوسط تعداد اللفافيات بعد 24 من بدء العلاج انخفض في المجموعتين، لكنه أصبح اعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً.
- ❖ متوسط تعداد اللفافيات بعد 48 من بدء العلاج انخفض في مجموعة الشاهد ومجموعة الميلاطونين، لكنه بقي أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً.
- ❖ متوسط تعداد اللفافيات بعد اسبوع من بدء العلاج انخفض اكثر في المجموعتين، لكنه بقي أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً.



المخطط (2-d13) مقارنة تغير تعداد اللفافيات مع تقدم العلاج

- ❖ متوسط تعداد الصفيحات الدموية قبل العلاج أعلى قليلاً في مجموعة الميلاطونين، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ متوسط تعداد الصفيحات الدموية بعد 24 من بدء العلاج ارتفع في المجموعتين، لكنه أصبح اعلى في مجموعة الميلاطونين وبفارق هام إحصائياً.
- ❖ متوسط تعداد الصفيحات الدموية بعد 48 من بدء العلاج ارتفع اكثر في مجموعة الشاهد ومجموعة الميلاطونين، لكنه بقي أعلى في مجموعة الميلاطونين وبفارق هام إحصائياً.
- ❖ متوسط تعداد الصفيحات الدموية بعد اسبوع من بدء العلاج ارتفع اكثر في المجموعتين، لكنه بقي أعلى في مجموعة الميلاطونين وبفارق هام إحصائياً.

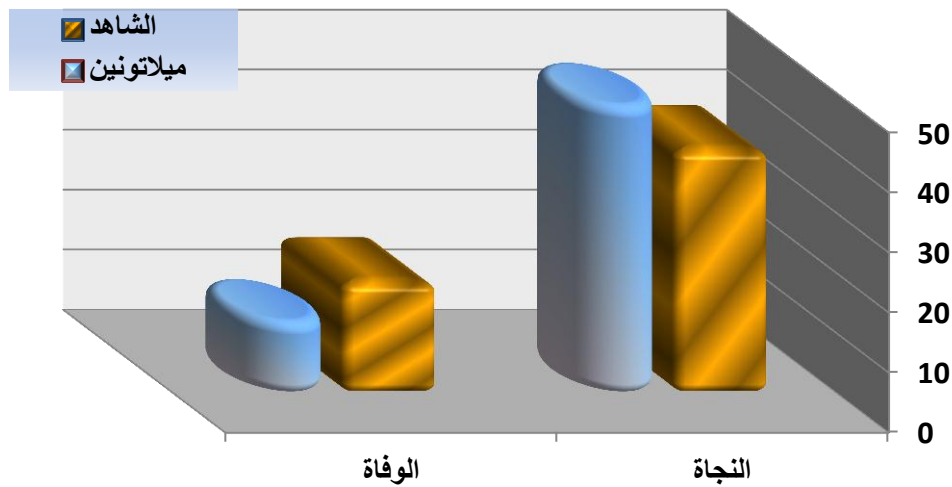


المخطط (2-e13) مقارنة تغير تعداد الصفيحات الدموية مع تقدم العلاج

7. مقارنة النجاة والوفيات بين المجموعتين:

الجدول (2-14) مقارنة النجاة والوفيات بين المجموعتين					
		ميلاتونين		الشاهد	
P	Percent	Number	Percent	Number	
0.144	%80	48	%68.3	41	النجاة
	%20	12	%31.7	19	الوفاة

من الجدول (2-14) نلاحظ أن نسبة النجاة أعلى في مجموعة الميلاتونين، بينما نسبة الوفيات أعلى في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.



المخطط (2-14) مقارنة نسبة النجاة والوفيات بين المجموعتين

الفصل الثالث

المقارنة مع الدراسات العالمية

أولاً: المقارنة مع دراسة **Eloisa Gitto** [107]

وهي دراسة ايطالية بعنوان ((Effects of Melatonin Treatment in Septic Newborns))، وأجريت في مشفى جامعة ميسينا (University of Messina Hospital)، ونشرت عام 2001 في مجلة (International Pediatric Research Foundation)، وشملت 20 وليداً مصاباً بإنتان الدم، وقارنت تأثير إضافة الميلاتونين إلى علاج إنتان الدم عند الوليد مع نتائج عدم إضافته، وفيما يلي اهم نتائج هذا البحث ومقارنته مع نتائج دراستنا:

الجدول (2-15) مقارنة الجنس مع دراسة Gitto						
دراستنا			دراسة Gitto			
P	ميلاتونين	الشاهد	P	ميلاتونين	الشاهد	
0.054	3	2.9	0.05<	3.5	3.5	وزن الولادة
0.402	37.5	37.4		39.1	38.6	العمر الحملي
0.981	62.7	62.6	0.05<	50.7	51.6	CRP قبل العلاج
0.001>	41.5	70.4	0.001>	20.7	66.3	CRP 24 ساعة
0.001>	10.2	34.1	0.002	9.9	101.1	CRP 48 ساعة
0.946	16.4	16.5	0.05<	16.4	16.8	WBC قبل العلاج
0.002	13.5	16.3	0.003	12.5	16.7	WBC 24 ساعة
0.001>	11.4	13.9	0.002	11.8	16.3	WBC 48 ساعة
0.765	11.6	11.9	0.05<	9.3	9.2	Neutrophil قبل العلاج
0.003	7.6	9.3	0.006	6.7	9	Neutrophil 24 ساعة
0.007	5.8	6.9	0.004	5.5	9.3	Neutrophil 48 ساعة
0.759	69.8	67.9	0.05<	59.9	60	PLT قبل العلاج
0.008	87.1	70.9	0.001>	126.9	81.6	PLT 24 ساعة

الجدول (2-15) مقارنة الجنس مع دراسة Gitto						
دراسة Gitto			دراسة			
الشاهد	ميلاتونين	P	الشاهد	ميلاتونين	P	
82.5	177.7	0.002	96.4	115.6	0.002	48 PLT ساعة
%70	%100	0.001>	%68.3	%80	0.144	النجاة
%30	%0		%31.7	%20		الوفاة

من الجدول (2-15) نجد ما يلي:

- ❖ في الدراستين عند مقارنة متوسط وزن الولادة والعمر الحولي بين مجموعة الشاهد ومجموعة الميلاتونين كانت القيم متقاربة ولم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية في الدراستين.
- ❖ متوسط CRP قبل العلاج .
- ❖ في الدراستين كان متوسط CRP قبل العلاج متقارب بين المجموعتين، ولم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ في الدراستين متوسط CRP بعد 24 من بدء العلاج ارتفع في مجموعة الشاهد بينما انخفض في مجموعة الميلاتونين، وكان أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً في الدراستين.
- ❖ في دراسة المقارنة ارتفع متوسط CRP بعد 48 من بدء العلاج ا في مجموعة الشاهد وانخفض في مجموعة الميلاتونين بينما انخفض في المجموعتين في دراستنا، لكنه بقي أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً في الدراستين.
- ❖ في الدراستين متوسط تعداد WBC قبل العلاج أعلى قليلاً في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ في الدراستين متوسط تعداد WBC بعد 24 من بدء العلاج انخفض في المجموعتين، لكنه بقي أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً.
- ❖ في الدراستين متوسط تعداد WBC بعد 48 من بدء العلاج انخفض في مجموعة الشاهد ومجموعة الميلاتونين، لكنه بقي أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً.

- ❖ متوسط تعداد العدلات قبل العلاج أعلى قليلاً في مجموعة الشاهد في دراستنا بينما كان أعلى في مجموعة الميلاتونين في دراسة المقارنة، لكن في الدراستين لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ في الدراستين متوسط تعداد العدلات بعد 24 من بدء العلاج انخفض في المجموعتين، لكنه كان أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً.
- ❖ في دراستنا متوسط تعداد العدلات بعد 48 من بدء العلاج انخفض في مجموعة الشاهد ومجموعة الميلاتونين بينما ارتفع في مجموعة الشاهد في دراسة المقارنة، لكنه في الدراستين كان أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً.
- ❖ في الدراستين متوسط تعداد الصفائح الدموية قبل العلاج متقارب بين المجموعتين، ولم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ في الدراستين متوسط تعداد الصفائح الدموية بعد 24 من بدء العلاج ارتفع في المجموعتين، لكنه كان أعلى في مجموعة الميلاتونين وبفارق هام إحصائياً.
- ❖ في الدراستين متوسط تعداد الصفائح الدموية بعد 48 من بدء العلاج ارتفع أكثر في المجموعتين، لكنه وبقي أعلى في مجموعة الميلاتونين وبفارق هام إحصائياً.
- ❖ في الدراستين نسبة النجاة أعلى في مجموعة الميلاتونين بينما نسبة الوفيات أعلى في مجموعة الشاهد، لكن الفرق كان هام إحصائياً في دراسة المقارنة بينما لم يكن له أهمية إحصائية في دراستنا.

ثانياً: المقارنة مع دراسة Mohamed S. El Fragy [108]

وهي دراسة مصرية بعنوان ((Use of melatonin as an adjuvant therapy in neonatal sepsis))، وأجريت في مشفى جامعة طنطا (Tanta University Hospital)، ونشرت عام 2015 في مجلة (Journal of Neonatal-Perinatal Medicine)، وشملت 50 وليداً مصاباً بإنتان الدم، وقارنت تأثير إضافة الميلاتونين إلى علاج إنتان الدم عند الوليد مع نتائج عدم إضافته، وفيما يلي اهم نتائج هذا البحث ومقارنته مع نتائج دراستنا:

الجدول (2-16) مقارنة الجنس مع دراسة El Fragy						
دراستنا			دراسة El Fragy			
P	ميلاتونين	الشاهد	P	ميلاتونين	الشاهد	
1	%40	%40	1	%56	%56	الإناث
	%60	%60		%44	%44	الذكور
0.054	3	2.9	0.964	2.4	2.5	وزن الولادة
0.402	37.5	37.4	0.737	36.3	36.5	العمر الحلي
0.853	%43.3	%41.7	1	%40	%40	ولادة طبيعية
	%56.7	%58.3		%60	%60	ولادة قيصرية
0.981	62.7	62.6	0.905	51.1	50.4	CRP قبل العلاج
0.001>	41.5	70.4	0.015	20	32.4	CRP 24 ساعة
0.001>	10.2	34.1	0.001	10.9	22.8	CRP 48 ساعة
0.001>	5.1	14.8	0.001	5.5	21.6	CRP اسبوع\72 ساعة

من الجدول (2-16) نجد ما يلي:

- ❖ في الدراستين نسبة الذكور مماثلة لنسبة الإناث في المجموعتين.
- ❖ في الدراستين متوسط وزن الولادة ومتوسط العمر الحلي متقارب بين المجموعتين ولم يكن للفرق أهمية إحصائية.

- ❖ في دراسة المقارنة نسبة الولادة الطبيعية متماثلة بين المجموعتين وكذلك نسبة الولادة القيصرية، وفي دراستنا كانت النسب متقاربة بين المجموعتين، وفي كلتا الدراستين لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ في الدراستين كان متوسط CRP قبل العلاج متقارب بين المجموعتين، ولم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ في دراستنا متوسط CRP بعد 24 من بدء العلاج ارتفع في مجموعة الشاهد بينما انخفض في مجموعة الميلاطونين، بينما في دراسة المقارنة انخفض في المجموعتين، لكنه في الدراستين كان أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً.
- ❖ في الدراستين متوسط CRP بعد 48 من بدء العلاج انخفض في المجموعتين، لكنه بقي أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً في الدراستين.
- ❖ في الدراستين متوسط CRP بعد اسبوع من بدء العلاج في دراستنا و 72 ساعة في دراسة المقارنة انخفض في المجموعتين، لكنه بقي أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً في الدراستين.

ثالثاً: المقارنة مع دراسة Fady M. El-Gendy [109]

وهي دراسة مصرية بعنوان ((Beneficial effect of melatonin in treatment of neonatal sepsis))، وأجريت في جامعة المنوفية (Menoufia University)، ونشرت عام 2017 في مجلة (The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine)، وشملت 20 وليداً مصاباً بإنتان الدم، وقارنت تأثير إضافة الميلاتونين إلى علاج إنتان الدم عند الوليد مع نتائج عدم إضافته، وفيما يلي أهم نتائج هذا البحث ومقارنته مع نتائج دراستنا:

الجدول (2-17) مقارنة الجنس مع دراسة El-Gendy						
دراستنا			دراسة El-Gendy			
P	ميلاتونين	الشاهد	P	ميلاتونين	الشاهد	
1	%40	%40	1	%50	%50	الإناث
	%60	%60		%50	%50	الذكور
0.054	3	2.9	0.472	2.5	2.5	وزن الولادة
0.402	37.5	37.4	0.876	35.5	35.7	العمر الحملي
0.774	3.7	3.9	0.561	7.8	7.9	عمر القبول
0.841	%71.7	%70	1	%50	%50	انتان باكر
	%28.3	%30		%50	%50	انتان متأخر
0.853	%43.3	%41.7	1	%50	%50	ولادة طبيعية
	%56.7	%58.3		%50	%50	ولادة قيصرية
0.981	62.7	62.6	0.951	50.4	50	CRP قبل العلاج
0.001>	41.5	70.4	0.026	26.5	38.9	CRP 24 ساعة
0.001>	5.1	14.8	0.025	11.5	22.6	CRP اسبوع 72 ساعة
0.765	11.6	11.9	0.0985	22.1	22	Neutrophil قبل العلاج
0.003	7.6	9.3	0.035	16.7	21.3	Neutrophil 24 ساعة
0.906	4.8	4.9	0.046	12.1	17.7	Neutrophil اسبوع 72 ساعة
0.759	69.8	67.9	0.876	93.7	92	PLT قبل العلاج
0.008	87.1	70.9	0.558	113.9	108	PLT 24 ساعة

الجدول (2-17) مقارنة الجنس مع دراسة El-Gendy						
دراسة El-Gendy			دراسة			
الشاهد	ميلاتونين	P	الشاهد	ميلاتونين	P	
149.4	186.9	0.040	111.8	161.8	0.001>	PLT اسبوع 72 ساعة
%95	%100	0.043	%68.3	%80	0.144	النجاة
%5	%0		%31.7	%20		الوفاة

من الجدول (2-17) نجد ما يلي:

- ❖ نسبة الذكور مماثلة لنسبة الإناث في دراسة المقارنة وهذا من معايير دراسة المقارنة، وفي دراستنا كانت النسب متماثلة بين المجموعتين.
- ❖ في الدراستين كان متوسط كل من وزن الولادة والعمر الحولي وعمر القبول متقارب بين المجموعتين ولم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ في دراسة المقارنة كانت نسبة الإلتان الباكر والمتأخر والولادة الطبيعية والقيصرية متماثلة بين المجموعتين، وفي دراستنا كانت النسب متقاربة بين المجموعتين ولا أهمية إحصائية للفرق بين المجموعتين.
- ❖ في الدراستين كان متوسط CRP قبل العلاج متقارب بين المجموعتين، ولم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ في الدراستين متوسط CRP بعد 24 من بدء العلاج انخفض في المجموعتين، لكنه في الدراستين كان أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً.
- ❖ في الدراستين متوسط CRP بعد اسبوع من بدء العلاج في دراستنا و 72 ساعة في دراسة المقارنة انخفض في المجموعتين، لكنه بقي أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً في الدراستين.
- ❖ في الدراستين كان متوسط تعداد العدلات قبل العلاج متقارب بين المجموعتين، ولم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ في الدراستين متوسط تعداد العدلات بعد 24 من بدء العلاج انخفض في المجموعتين، لكنه في الدراستين كان أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً.

- ❖ في الدراستين متوسط تعداد العدلات بعد اسبوع من بدء العلاج في دراستنا و72 ساعة في دراسة المقارنة انخفض في المجموعتين، لكنه بقي أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً في دراسة المقارنة بينما في دراستنا لم يكن الفارق هام إحصائياً.
- ❖ في الدراستين كان متوسط تعداد الصفائح الدموية قبل العلاج متقارب بين المجموعتين، ولم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ في الدراستين متوسط تعداد الصفائح الدموية بعد 24 من بدء العلاج ارتفع في المجموعتين، لكنه في الدراستين كان أعلى في مجموعة الميلاطونين وبفارق هام إحصائياً في دراستنا بينما لم يكن الفرق هام في دراسة المقارنة.
- ❖ في الدراستين متوسط تعداد الصفائح الدموية بعد اسبوع من بدء العلاج في دراستنا و72 ساعة في دراسة المقارنة ارتفع أكثر في المجموعتين، لكنه بقي أعلى في مجموعة الميلاطونين وبفارق هام إحصائياً.
- ❖ في الدراستين نسبة النجاة أعلى في مجموعة الميلاطونين بينما نسبة الوفيات أعلى في مجموعة الشاهد، وكان للفرق أهمية إحصائية في مجموعة الشاهد بينما لم يكن هاماً إحصائياً في دراستنا.

الفصل الرابع

مناقشة النتائج

بمراجعة النتائج التي توصلنا لها في المقارنة ومقارنتها مع الدراسات الأخرى نصل للنقاط التالية:

❖ نسبة الذكور كانت أعلى من نسبة الإناث بشكل عام في عينة البحث، وكانت نسبتهم متماثلة بين المجموعتين بحسب معايير بحثنا لتحديد تأثير جنس الوليد على نتائج البحث.

❖ أيضاً لتحديد تأثير وزن الولادة والعمر الحولي وعمر القبول وزمن الانتان ونمط الولادة على نتائج البحث تم اختيار العينات لتكون متقاربة بين مجموعتي البحث.

❖ لم يكن هناك فرق هام إحصائياً بين مجموعتي البحث من حيث عوامل الخطر وموقع البؤرة مصدر الانتان والأعراض والعلامات مما يزيل تأثيرها على نتائج البحث.

❖ في غالبية الحالات لم نتمكن من تحديد مصدر الانتان، أما في الحالات التي تم فيها تحديد مصدر الانتان فقد كان أشيع موقع للبؤرة الانتانية مصدر الانتان التهاب السحايا ويلييه ذات الرئة.

❖ بدراسة الأعراض والعلامات كان أشيعها هو رفض الرضاعة ويلييه نقص المقوية ثم ضعف الإرواء ثم الشدة التنفسية فالزرقة ونوب توفيق التنفس ثم تسرع القلب وانخفاض الضغط فيما كان أقلها شيوعاً انخفاض سكر الدم.

❖ بدراسة تغير قيم CRP مع العلاج وجدنا أن متوسط CRP ارتفع بعد 24 ساعة من بدء العلاج في مجموعة الشاهد بينما انخفض في مجموعة الميلاطونين وهذا يشير إلى استجابة أفضل للعلاج خلال 24 ساعة، وبعد 48 ساعة انخفض متوسط CRP في مجموعة الشاهد ومجموعة الميلاطونين لكنه بقي أقل في مجموعة الميلاطونين وكذلك بعد اسبوع من بدء العلاج وهذا يشير لفائدة استخدام الميلاطونين في خطة العلاج على المدى المتوسط والبعيد للعلاج وهذا كان مماثل

لنتائج دراسات المقارنة التي أجمعت على دور استخدام الميلاطونين على خفض قيم CRP بشكل أكبر من العلاج التقليدي.

❖ دراسة تغير قيم متوسط تعداد WBC مع العلاج وجدنا أنه انخفض قليلاً بعد 24 ساعة من بدء العلاج في مجموعة الشاهد بينما انخفض أكثر في مجموعة الميلاطونين وهذا يشير إلى استجابة أفضل للعلاج خلال 24 ساعة، وكذلك بعد 48 ساعة وكذلك بعد اسبوع من بدء العلاج وهذا يشير لفائدة استخدام الميلاطونين في خطة العلاج على المدى المتوسط والبعيد للعلاج وهذا مماثل لنتائج دراسة Gitto الإيطالية.

❖ دراسة تغير قيم متوسط تعداد العدلات مع العلاج وجدنا أنه انخفض بعد 24 ساعة من بدء العلاج في مجموعة الشاهد بينما انخفض أكثر في مجموعة الميلاطونين وهذا يشير إلى استجابة أفضل للعلاج خلال 24 ساعة، وكذلك بعد 48 ساعة وكذلك بعد اسبوع من بدء العلاج وهذا يشير لفائدة استخدام الميلاطونين في خطة العلاج على المدى المتوسط والبعيد للعلاج وهذا مماثل لنتائج دراسة Gitto الإيطالية ودراسة El-Gendy المصرية.

❖ دراسة تغير قيم متوسط تعداد اللمفاويات مع العلاج وجدنا أنه ارتفع بعد 24 ساعة من بدء العلاج في مجموعة الشاهد ومجموعة الميلاطونين لكن ارتفاعه كان أعلى في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً ، وبعد 48 ساعة ارتفع في مجموعة الشاهد بينما بقي ثابتاً في مجموعة الميلاطونين وبقي الفرق هام إحصائياً وكذلك بعد اسبوع من بدء العلاج كان الفرق هاماً إحصائياً وهذا يشير لفائدة استخدام الميلاطونين في خطة العلاج على المدى المتوسط والبعيد للعلاج.

❖ دراسة تغير قيم متوسط تعداد الصفيحات الدموية مع العلاج وجدنا أنه ارتفع بعد 24 ساعة من بدء العلاج في المجموعتين لكن بنسبة أعلى في مجموعة الميلاطونين وهذا يشير إلى استجابة أفضل للعلاج خلال 24 ساعة، وكذلك ارتفع بعد 48 ساعة و بعد اسبوع من بدء العلاج وهذا يشير لفائدة استخدام الميلاطونين في خطة العلاج على المدى المتوسط والبعيد للعلاج وهذا مماثل لنتائج دراسة Gitto الإيطالية ودراسة El-Gendy المصرية.

- ❖ وجدنا في دراستنا أن اضافة الميلا تونين إلى خطة العلاج خفض من نسبة الوفيات وهذا ما توافق مع نتائج دراسة Gitto الايطالية ودراسة El-Gendy المصرية.
- ❖ بالنتيجة وجدنا أن إضافة الميلا تونين لخطة علاج انتان الدم عند الولدان ساهم في تحسين وتسريع الاستجابة للعلاج وخفض من نسبة الوفيات.

الفصل الخامس

التوصيات

على ضوء النتائج التي توصلنا إليها ومقارنتها مع دراسات مشابهة فإننا نوصي بما يلي:

- ❖ إن انتان الدم عند الولدان من الأمراض الخطير والمهددة للحياة ووجدنا أن ضعف الرضاعة أشيع الأعراض ويليه نقص المقوية لذا عند ظهورهما يجب وضع الإصابة بإنتان الدم بالحسبان.
- ❖ وجدنا في دراستنا أن إضافة الميلاتونين لخطة علاج نتان الدم عند الوليد ساهم في تسريع الاستجابة للعلاج وحسن من مستوى الاستجابة كما انه ساهم بخفض نسبة الوفيات، لذا فإننا نوصي بإجراء دراسات مشابهة تشمل أعداد أكبر من المرضى للوصول لنتائج أكثر موثوقية.
- ❖ في دراستنا اعتمدنا جرعة واحدة ولم نلاحظ تأثيرات جانبية عند المرضى لذا نوصي بإجراء دراسات مشابهة تهدف لتحديد جرعة الميلاتونين الأكثر فائدة والأقل إحداثاً للتأثيرات الجانبية.
- ❖ نوصي بإجراء دراسات على المرضى الأكبر سناً ومقارنة فائدة تطبيق الميلاتونين لديهم مع المرضى الأصغر سناً.

الفصل السادس

محددات الدراسة

إن عدد المرضى في دراستنا صغير نسبياً بسبب صعوبة الحصول على موافقة ذوي المرضى على الدخول في البحث (على الرغم من أنه أعلى من العدد في دراسات المقارنة) لذا نتائج الدراسة بحاجة لابتاح مشابهة لتأكيد النتائج.

الباب الثالث

المراجع Reference

1. UpToDate 21.6.
2. **Neonatology** 6th ed. The McGraw-Hill Companies 2009.
3. **Nelson textbook of Pediatrics** 20th ed. Elsevier companies 2015.
4. Edwards MS, Baker CJ. **Sepsis in the Newborn.** In: **Krugman's Infectious Diseases of Children**, 11th ed, Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (Eds), Mosby, Philadelphia 2004. p.545.
5. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. **Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants:** a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118:1207.
6. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. **Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis.** *Pediatrics* 2008; 121:689.
7. Committee on Infectious Disease American Academy of Pediatrics. **Group B Streptococcal Infections.** In: **Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases**, 29th ed, Pickering LK, Baker CJ (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village 2012. p.680.
8. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. **Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis.** *Pediatrics* 2012; 129:1006.
9. Nizet V, Klein JO. **Bacterial sepsis and meningitis.** In: **Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant**, 7th ed, Remington JS, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2010. p.222.
10. Bailit JL, Gregory KD, Reddy UM, et al. **Maternal and neonatal outcomes by labor onset type and gestational age.** *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:245.e1.
11. Schuchat A, Oxtoby M, Cochi S, et al. **Population-based risk factors for neonatal group B streptococcal disease:** results of a cohort study in metropolitan Atlanta. *J Infect Dis* 1990; 162:672.
12. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, et al. **Early and late onset sepsis in late preterm infants.** *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:1052.

13. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al. **Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005.** JAMA 2008; 299:2056.
14. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. **Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003.** Pediatrics 2005; 116:595.
15. Puopolo KM, Eichenwald EC. **No change in the incidence of ampicillin-resistant, neonatal, early-onset sepsis over 18 years.** Pediatrics 2010; 125:e1031.
16. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. **Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues.** Pediatrics 2011; 127:817.
17. Wu JH, Chen CY, Tsao PN, et al. **Neonatal sepsis: a 6-year analysis in a neonatal care unit in Taiwan.** Pediatr Neonatol 2009; 50:88.
18. Kuhn P, Dheu C, Bolender C, et al. **Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics.** Paediatr Perinat Epidemiol 2010; 24:479.
19. Schrag SJ, Hadler JL, Arnold KE, et al. **Risk factors for invasive, early-onset Escherichia coli infections in the era of widespread intrapartum antibiotic use.** Pediatrics 2006; 118:570.
20. Gottlieb SL, Newbern EC, Griffin PM, et al. **Multistate outbreak of Listeriosis linked to turkey deli meat and subsequent changes in US regulatory policy.** Clin Infect Dis 2006; 42:29.
21. Okike I, Lamont R, Heath P. **Do We Really Need to Worry About Listeria in Newborn Infants?** Pediatr Infect Dis J 2013; 32:405.
22. Fortunov RM, Hulten KG, Hammerman WA, et al. **Community-acquired Staphylococcus aureus infections in term and near-term previously healthy neonates.** Pediatrics 2006; 118:874.
23. Gordon A, Isaacs D. **Late onset neonatal Gram-negative bacillary infection in Australia and New Zealand: 1992-2002.** Pediatr Infect Dis J 2006; 25:25.
24. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, et al. **Neonatal sepsis workups in infants $\geq$ 2000 grams at birth: A population-based study.** Pediatrics 2000; 106:256.
25. Soman M, Green B, Daling J. **Risk factors for early neonatal sepsis.** Am J Epidemiol 1985; 121:712.
26. Voora S, Srinivasan G, Lilien LD, et al. **Fever in full-term newborns in the first four days of life.** Pediatrics 1982; 69:40.
27. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, et al. **Volume of blood required to detect common neonatal pathogens.** J Pediatr 1996; 129:275.
28. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. **Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis.** Pediatr Infect Dis J 2012; 31:803.

29. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. **The neonatal bloodcount in health and disease.** I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979; 95:89.
30. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. **Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited.** *J Perinatol* 2008; 28:275.
31. Jackson GL, Engle WD, Sendelbach DM, et al. **Are complete blood cell counts useful in the evaluation of asymptomatic neonates exposed to suspected chorioamnionitis?** *Pediatrics* 2004; 113:1173.
32. Gerdes JS. **Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate.** *Pediatr Clin North Am* 2004; 51:939.
33. Russell GA, Smyth A, Cooke RW. **Receiver operating characteristic curves for comparison of serial neutrophil band forms and C reactive protein in neonates at risk of infection.** *Arch Dis Child* 1992; 67:808.
34. Malik A, Hui CP, Pennie RA, Kirpalani H. **Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein: a systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis.** *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:511.
35. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, et al. **Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders.** *Pediatrics* 1993; 92:431.
36. 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; 99:216.
37. Arnon S, Litmanovitz I. **Diagnostic tests in neonatal sepsis.** *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21:223.
38. Sherwin C, Broadbent R, Young S, et al. **Utility of interleukin-12 and interleukin-10 in comparison with other cytokines and acute-phase reactants in the diagnosis of neonatal sepsis.** *Am J Perinatol* 2008; 25:629.
39. Maniaci V, Dauber A, Weiss S, et al. **Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections.** *Pediatrics* 2008; 122:701.
40. Baker MD, Bell LM. **Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month of age.** *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153:508.
41. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. **To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants.** *Pediatrics* 2004; 113:1181.
42. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, et al. **Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood**

- cultures, and cerebrospinal fluid parameters?** Pediatrics 2006; 117:1094.
43. Visser VE, Hall RT. **Urine culture in the evaluation of suspected neonatal sepsis.** J Pediatr 1979; 94:635.
 44. Flidel-Rimon O, Galstyan S, Juster-Reicher A, et al. **Limitations of the riskfactor based approach in early neonatal sepsis evaluations.** Acta Paediatr 2012; 101:e540.
 45. Edwards MS, Baker CJ. **Bacterial infections in the neonate. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease, 4th ed,** Long SS, Pickering LK, Prober CG. Elsevier Saunders, Philadelphia 2012.
 46. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, et al. **interpreting complete blood cell count soon after birth in newborns at risk for sepsis.** Pediatrics 2010; 126:903.
 47. Rao SC, Ahmed M, Hagan R. **One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates.** Cochrane Database Syst Rev 2006; :CD005091.
 48. Anderson DM, Eichenwald EC, Chan SW, et al. **Guidelines for Acute Care of the Neonate, 17th ed,** Baylor College of Medicine, Houston, TX 2009. p.67.
 49. Edwards MS, Baker CJ. **Bacterial infections in the neonate. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th ed,** Long SS, Pickering LK, Prober CG (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2012. p.538.
 50. Maayan-Metzger A, Barzilai A, Keller N, Kuint J. **Are the "good old" antibiotics still appropriate for early-onset neonatal sepsis? A 10 year survey.** Isr Med Assoc J 2009; 11:138.
 51. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, et al. **Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate?** Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011; 96:F4.
 52. American Academy of Pediatrics. **Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases,** Pickering LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2009.
 53. Gulian JM, Dalmasso C, Gonard V. **Interaction of beta-lactam antibiotics on bilirubin-albumin complex: comparison by three methods, total bilirubin, unbound bilirubin and erythrocyte-bound bilirubin.** Chemotherapy 1990; 36:91.
 54. Martin E, Fanconi S, Kälin P, et al. **Ceftriaxone--bilirubin-albumin interactions in the neonate: an in vivo study.** Eur J Pediatr 1993; 152:530.
 55. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Capparelli E. **Immunotherapy in neonatal sepsis: advances in treatment and prophylaxis.** Curr Opin Pediatr 2009; 21:177.

- 56.Cairo MS. **Neutrophil transfusions in the treatment of neonatal sepsis.** Am J Pediatr Hematol Oncol 1989; 11:227.
- 57.Ohlsson A, Lacy J. **Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates.** Cochrane Database Syst Rev 2010; :CD001239.
- 58.INIS Collaborative Group, Brocklehurst P, Farrell B, et al. **Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin.** N Engl J Med 2011; 365:1201.
- 59.Schibler KR, Osborne KA, Leung LY, et al. **A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor administration to newborn infants with neutropenia and clinical signs of early-onset sepsis.** Pediatrics 1998; 102:6.
- 60.Mohan P, Abrams SA. **Oral lactoferrin for the treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates.** Cochrane Database Syst Rev 2009; :CD007138.
- 61.Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A. **Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis.** Crit Care Med 2000;28:/451_/457.
- 62.Radogna F, Diederich M, Ghibelli L. **Melatonin: a pleiotropic molecule regulating inflammation.** Biochem Pharmacol 2010; 80:1844e52.
- 63.Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. **Melatonin a pleiotropic, orchestrating regulator molecule.** Prog Neurobiol 2011;93:350e84.
- 64.Lerner AB, Case JD, Takahashi Y. **Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes.** J Am Chem Soc 1958;80:2587.
- 65.Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. **Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review.** J Biomed Sci 2000;7: 444e58.
- 66.Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolín I, Herrera F, Martínez V, et al. **Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin.** J Pineal Res 2004;36:1e9.
- 67.Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, Qi W, Tan DX. **Melatonin and its relation to the immune system and inflammation.** Ann N Y Acad Sci 2000;917:376e86.
- 68.Mirick DK, Davis S. **Melatonin as a biomarker of circadian dysregulation.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:3306e13.
- 69.Reiter RJ, Tan DX, Burkhardt S. **Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: amelioration with melatonin.** Mech Ageing Dev 2002;123:1007e19.

70. Gitto E, Pellegrino S, Gitto P, Barberi I, Reiter RJ. **Oxidative stress of the newborn in the pre- and post-natal period and the clinical utility of melatonin.** J Pineal Res 2009;46:128e39.
71. Gitto E, Aversa S, Reiter RJ, Barberi I, Pellegrino S. **Update on the use of melatonin in pediatrics.** J Pineal Res 2011;50:21e8.
72. Aversa S, Pellegrino S, Barberi I, Reiter RJ, Gitto E. **Potential utility of melatonin as an antioxidant during pregnancy and in the perinatal period.** J Matern Fetal Neonatal Med, *in press*.
73. Harderland R, Poeggeler B. **Non-vertebrate melatonin.** J Pineal Res 2003;34:233e41.
74. Reiter RJ, Paredes SD, Manchester LC, Tan DX. **Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin.** Crit Rev Biochem Mol Biol 2009;44(04):175–200.
75. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y. **Isolation of melatonin, a pineal factor that lightens melanocytes.** J Am Chem Soc 1958;80:2587–2592.
76. Reiter RJ, Tan DX, Fuentes-Broto L. **Melatonin: a multitasking molecule.** Prog Brain Res 2010;181:127–151.
77. Gitto E, Pellegrino S, Gitto P, Barberi I, Reiter RJ. **Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin.** J Pineal Res 2009;46(02):128–139.
78. Jan JE, Reiter RJ, Wasdell MB, Bax M. **The role of the thalamus in sleep, pineal melatonin production, and circadian rhythm sleep disorders.** J Pineal Res 2009;46(01):1–7.
79. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW, Srinivasan V, Dagan Y, Cardinali DP. **The roles of melatonin and light in the pathophysiology and treatment of circadian rhythm sleep disorders.** Nat Clin Pract Neurol 2008;4(08):436–447.
80. Dauchy RT, Blask DE, Dauchy EM, et al. **Antineoplastic effects of melatonin on a rare malignancy of mesenchymal origin: melatonin receptor-mediated inhibition of signal transduction, linoleic acid metabolism and growth in tissue-isolated human leiomyosarcoma xenografts.** J Pineal Res 2009;47(01):32–42.
81. Gitto E, Marseglia L, D'Angelo G, et al. **Melatonin versus midazolam premedication in children undergoing surgery: A pilot study.** J Paediatr Child Health 2016;52(03):291–295.
82. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, et al. **Effects of melatonin treatment in septic newborns.** Pediatr Res 2001;50(06):756–760.
83. Marseglia L, Cuppari C, Manti S, et al. **Atopic dermatitis: melatonin as potential treatment.** J Biol Regul Homeost Agents 2015; 29(02, Suppl 1):142–149.
84. Li Volti G, Musumeci T, Pignatello R, et al. **Antioxidant potential of different melatonin-loaded nanomedicines in an experimental model of sepsis.** Exp Biol Med (Maywood) 2012;237(06):670–677.

85. Shang Y, Xu SP, Wu Y, et al. **Melatonin reduces acute lung injury in endotoxemic rats.** Chin Med J (Engl) 2009;122(12):1388–1393.
86. Wu JY, Tsou MY, Chen TH, Chen SJ, Tsao CM, Wu CC. **Therapeutic effects of melatonin on peritonitis-induced septic shock with multiple organ dysfunction syndrome in rats.** J Pineal Res 2008;45(01):106–116.
87. Escames G, Acuña-Castroviejo D, López LC, et al. **Pharmacological utility of melatonin in the treatment of septic shock: experimental and clinical evidence.** J Pharm Pharmacol 2006;58(09):1153–1165.
88. Wu CC, Chiao CW, Hsiao G, Chen A, Yen MH. **Melatonin prevents endotoxin-induced circulatory failure in rats.** J Pineal Res 2001;30(03):147–156.
89. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Naji L, et al. **Beneficial pleiotropic actions of melatonin in an experimental model of septic shock in mice: regulation of pro-/anti-inflammatory cytokine network, protection against oxidative damage and anti-apoptotic effects.** J Pineal Res 2005;39(04):400–408.
90. García JA, Ortiz F, Miana J, et al. **Contribution of inducible and neuronal nitric oxide synthases to mitochondrial damage and melatonin rescue in LPS-treated mice.** J Physiol Biochem 2017;73(02):235–244.
91. Sener G, Toklu H, Kapucu C, et al. **Melatonin protects against oxidative organ injury in a rat model of sepsis.** Surg Today 2005;35(01):52–59.
92. Ortiz F, García JA, Acuña-Castroviejo D, et al. **The beneficial effects of melatonin against heart mitochondrial impairment during sepsis: inhibition of iNOS and preservation of nNOS.** J Pineal Res 2014;56(01):71–81.
93. Fink T, Glas M, Wolf A, et al. **Melatonin receptors mediate improvements of survival in a model of polymicrobial sepsis.** Crit Care Med 2014;42(01):e22–e31.
94. Doerrier C, García JA, Volt H, et al. **Permeabilized myocardial fibers as model to detect mitochondrial dysfunction during sepsis and melatonin effects without disruption of mitochondrial network.** Mitochondrion 2016;27:56–63.
95. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Kato H, Cardinali DP. **Melatonin in septic shock: some recent concepts.** J Crit Care 2010;25(04):656.e1–656.e6.
96. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. **Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination.** J Pineal Res 2011;51(01):1–16.

97. Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Manchester LC. **The universal nature, unequal distribution and antioxidant functions of melatonin and its derivatives.** Mini Rev Med Chem 2013;13(03): 373–384.
98. Galley HF, Lowes DA, Allen L, Cameron G, Aucott LS, Webster NR. **Melatonin as a potential therapy for sepsis: a phase I dose escalation study and an ex vivo whole blood model under conditions of sepsis.** J Pineal Res 2014;56(04):427–438.
99. Batra S, Kumar R, Kapoor AK, Ray G. **Alterations in antioxidant status during neonatal sepsis.** Ann Trop Paediatr 2000;20(01): 27–33.
100. Seema KR, Kumar R, Mandal RN, et al. **Serum TNF-alpha and free radical scavengers in neonatal septicemia.** Indian J Pediatr 1999; 66(04):511–516.
101. Cancelier AC, Petronilho F, Reinke A, et al. **Inflammatory and oxidative parameters in cord blood as diagnostic of early-onset neonatal sepsis: a case-control study.** Pediatr Crit Care Med 2009; 10(04):467–471.
102. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. **Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review.** J Biomed Sci 2000;7(06): 444–458.
103. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, et al. **Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin.** J Pineal Res 2004;36(01):1–9.
104. El Frangy M, El-Sharkawy HM, Attia GF. **Use of melatonin as an adjuvant therapy in neonatal sepsis.** J Neonatal Perinatal Med 2015;8(03):227–232.
105. El-Mashad AR, Elmahdy H, El-Dib M, Elbatch M, Aly H. **Can melatonin be used as a marker for neonatal sepsis?** J Matern Fetal Neonatal Med 2016;29(17):2870–2873.
106. Lorente L, Martín MM, Abreu-González P, et al. **Serum melatonin levels are associated with mortality in severe septic patients.** J Crit Care 2015;30(04):860.e1–860.e6.
107. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, et al. **Effects of melatonin treatment in septic newborns.** Pediatr Res 2001;50(06):756–760.
108. El Frangy M, El-Sharkawy HM, Attia GF. **Use of melatonin as an adjuvant therapy in neonatal sepsis.** J Neonatal Perinatal Med 2015;8(03):227–232.
109. Fady M, El-Gendy, Mahmoud A, El-Hawy, Mohamed G, Hassan. **Beneficial effect of melatonin in the treatment of neonatal sepsis.** The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2017;12(1)1.

Abstract

Study of Melatonin Effect in Sepsis of Newborn

Dr. Alaa Jarros

Introduction and Aims:

Our research aimed at studying the benefit of using melatonin as an antioxidant in the management of neonatal sepsis in conjunction with the proposed treatments for neonatal sepsis compared with other treatments alone.

Material and method:

The research was designed in a progressive manner from a case-control comparison pattern, and was conducted at the University Children's Hospital in Damascus from 1 February 2015 to 1 February 2017.

Results:

The study included 120 newborns (40% female, 60% males), The mean birth weight 2.9 kg, The mean gestational age 37.4 weeks, The mean age at admission 3.8 days. There was no statistical significance for the difference between the two groups in the studied variables before starting treatment.

After 24 hours, 48 hours and one week from starting treatment, the inflammatory serum parameters (CRP, WBC count, Neutrophil count, PLT count) improved better in the melatonin group than the control group with statistically significant difference.

The mortality rate in the melatonin group is smaller than the control group but without statistical significance

Conclusions:

The addition of melatonin to the neonatal septicemia management protocol contributes to making the response to treatment faster and better

Keywords:. Neonatal Septicemia, Melatonin, CRP.

**Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine
Pediatric Department**



Study of Melatonin Effect in Sepsis of Newborn

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirements for the Master Degree in Pediatrics

by
Dr. Alaa Jarros

Supervisor
Prof. Dr. Mutee Alkaram

2018