الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأطفال

دراسة تأثير فيتامين E في إنتان الدم عند الولدان

The Effect Of Vitamin E in Septic Newborns

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في طب الأطفال

إشراف
الأستاذ الدكتور
مطيع الكرم

رئاسة
الأستاذ الدكتور
سمير سرور

إعداد الدكتور
محمد أمين طربوش

2017

كلمة شكر

أتوجه بخالص الشكر والإمتنان إلى كل من ساندني في مسيرتي الدراسية والبحثية وأخص بالذكر:

أ.د.مطيع الكرم

لتكرمه بالإشراف على بحثي ونصائحه القيمة

أ.د.عصام أنجق و أ.د.نادر عيد

لملاحظاتهما العلمية والتوجيهات التي أغنت البحث وأثرته

متمنياً لهم دوام الصحة والعافية .

إهداء

أهدي عملي هذا لمن كان لهما الفضل الأكبر في دعمي وتوجيهي آملاً أن أكون عند حسن ظنهما بي

والدي ووالدتي شكراً لكما.

كما أهدي هذا العمل لأصدقائي كافة وزملاء الدراسة متمنياً لهم النجاح في حياتهم العملية والمثابرة على البحث العلمي وتطوير الذات.

الفهرس

الملخص	3
المقدمة النظرية	4
الجهاز المناعي عند الوليد	8
الوبائيات	9
السمات السريرية لإنتان الدم عند الوليد	11
التقييم المخبري	18
السيتوكينات	21
التأثيرات الجهازية للإنتان	24
لمحة عن فيتامينE	25
القسم العملي	28
التوصيات	45
المراجع	46

الملخص Abstract

مقدمة وهدف البحث: تتهم الجذور الحرة بتورطها بالآلية الإمراضية لإنتان الدم عند الولدان والعقابيل الناجمة عنه، وفي هذه الدراسة قمنا بتحري فائدة تطبيق أحد مضادات الأكسدة(فيتامينE) في تحسين الفحص السريري والمخبري لدى ولدان إنتان الدم.

طريقة وأسلوب البحث: صمم البحث بنمط مستقبلي نموذج حالة شاهد وأجري في مشفى الأطفال الجامعي بالفترة مابين 2016/9/1 وحتى 2017/2/1 .

المناقشة والنتائج: شمل البحث 84 وليد لديهم إنتان دم وتم تقسيمهم لمجموعتين (42حالة-42شاهد) وتمت مراقبة التطورات السريرية والقيم المخبرية الدالة على الحالة الإنتانية (تعداد الكريات البيض-تعداد العدلات المطلق-البروتين الإرتكاسيC) كمشعرات لديهم، حيث تم تطبيق فيتامين E للحالات بجرعتين خلال الـ48 ساعة الأولى من وضع التشخيص والبدء بالمعالجة الروتينية، وتم جمع عينات الدم قبل و بعد تطبيقه، ومقارنة النتائج بالشواهد الذين يتلقون المعالجة الروتينية نفسها ولكن بدون تطبيق فيتامينE، وتمت مقارنة النتائج المخبرية والحالة السريرية بين المجموعتين لتحري الفائدة من تطبيق فيتامينE ودوره في إنتان الدم عند الولدان وإنقاص الإمراضية.

الاستنتاجات: كان لتطبيق فيتامين E أثر إيجابي في تحسين الفحص السريري والمخبري للحالات مقارنة بالشواهد.

يجدر بالذكر أن هذه الدراسة هي الأولى في العالم العربي والتي تبحث دور أحد مضادات الأكسدة في إنتان الدم عند الولدان.

كلمات مفتاحية: إنتان دم، مضاد أكسدة، فيتامينE.

المقـدمــة النظـريــة

يعتبر الإنتان من أهم المشاكل التي يتعرض لها الوليد، حيث يقدر معدل حدوثه بـ1 إلى 10 حالات لكل 1000 ولادة حية، مع معدل حدوث أعلى لدى الخدج وناقصي وزن الولادة. وبالنسبة لمعدل الوفيات فهو يقارب 30-50%.[1]

يتم تصنيف حديثي الولادة إلى:[2]

- **حسب الوزن:**
  - ✓ المولود سوي الوزن(2500-4000غ).
  - ✓ المولود ناقص الوزن(أقل من2500غ).
  - ✓ نقص الوزن الشديد(1000-1500غ).
  - ✓ نقص الوزن الشديد جداً(أقل من 1000غ).

- **حسب سن الحمل:**
  - ✓ الخديج(أقل من 37 أسبوع).
  - ✓ المولود بتمام الحمل(37-42 أسبوع).
  - ✓ مولود الحمل المديد(أكثر من 42 أسبوع).

- **التصنيف حسب الوزن نسبة لسن الحمل:**
  - ✓ سوي الوزن نسبة لسن الحمل.
  - ✓ ناقص الوزن نسبة لسن الحمل.
  - ✓ زائد الوزن نسبة لسن الحمل.

وللحالة العامة والفحص السريري للطفل بعد الولادة أهمية بالغة في تحديد حاجة الطفل للإستشفاء أو للحضانة فيمكن عن طريق الفحص السريري كشف العديد من الاضطرابات القلبية أو العصبية أو تعرض الطفل للإنتان.

الدم عند حديث الولادة:(2)

يتكون خضاب الوليد من خضاب جنيني HbF 70% ومن خضاب كهلي HbA1 30% ويحدث زيادة عدد الكريات الحمر النسبي عند الجنين يؤدي إلى نقص إفراز الإريتروبييوتين بعد الولادة، كما تتراجع نسبة الشبكيات في الدم المحيطي من حوالي 30 بالألف في الأيام الأولى إلى أقل من 10 بالألف في اليوم السابع , وأي قيمة فوق 100 بالألف تعتبر مؤشراً لوجود انحلال دم مرضي، و تختفي الإريتروبلاست من الدم المحيطي بعد اليوم الرابع، في الأسبوع الأول تسيطر المعتدلات على صورة الدم وتتراجع بعد ذلك لتبدأ سيطرة اللمفاويات، يبلغ تعداد الصفيحات في الحالة الطبيعية عند الوليد أكثر من 150 ألف، و مقدار حديد المصل وحمض الفولي وفيتامين B12عند الولادة تكون أعلى مما عند الكهل ثم تأخذ بالهبوط التدريجي، كما أن مقدار آحينات الدم عند الولادة 5.1 – 5.5غ/دل وتهبط خلال الشهر الأول إلى 4.5غ/دل، و مقدار شحوم الدم عند الولادة 200-300ملغ/دل والكولسترول 50-100ملغ/دل ويزداد مقدارها بالتدريج مع تقدم العمر.

وكنظرة عامة على الجهاز المناعي للوليد فهو ضعيف عموماً، يعبر IgG المشيمة لذا يكون مستواه عند الوليد مقارب لما عند الأم، و لكنه ينخفض بشدة في نهاية الشهر الثاني، أما IgA , IgM لا تعبر المشيمة لذا تكون معدومة أو موجودة بمقادير ضئيلة عند الولادة، لكن يستطيع الوليد تكوينها إذا تعرض للإنتان سواء داخل أو خارج الرحم، وتكون

البلعمة الخلوية ضعيفة قبل اليوم الرابع، و مقدار الإنترفيرون يكون ناقصاً عند الوليد.

الجهاز المناعي عند الوليد (2)

المناعة الخلطية:

المتممة: هناك نقص في التركيز المصلي لبروتينات المتممة لدى الولدان بسبب عدم وجود عبور أساسي لها من الدوران الأمومي، وحديثو الولادة بتمام الحمل لديهم فعالية أقل من الطبيعي للطريق الكلاسيكي للمتممة، أما فعالية الطريق البديل فتكون ناقصة بشكل متوسط.

الغلوبولينات المناعية: يحدث إنتقال IgG عبر المشيمة مع وجود تراكيز لدى الطفل بتمام الحمل تقارب تلك الموجودة لدى الأم. ونوعية الـIgG في دم الحبل السري تعتمد على تعرض الأم للمستضدات واستجابتها المناعية، ومستويات IgG الحبل السري تتناسب طرداً مع العمر الحملي.

أما الصفوف الأخرى للغلوبولين فلا تعبر المشيمة، ويمكن للجنين أن يصنع IgA و IgM كإستجابة للخمج داخل الرحم، إذ أن ارتفاع تركيز IgM أكثر من 20 ملغ/دل عند الجنين هو دلالة إنتان ضمن الرحم.

المناعة الخلوية:

العدلات: يكون الجذب الكيماوي للعدلات عند الوليد ضعيفاً، كذلك الالتصاق والتجمع، وهذا يؤخر الاستجابة للإنتان. ويرتفع عدد العدلات في الدوران بعد الولادة مع ذروة بعد الساعة 12 وتعود للطبيعي بعد 22 ساعة.

تشكل الخلايا الشريطية (Band cells) نسبة < 15% من العدلات لدى المولود الطبيعي، وتزداد هذه النسبة في المواليد المصابين بالإنتان.

وحيدات النوى-جهاز البالعات: يكون عدد وحيدات النوى الجائلة في الدوران طبيعياً عند الوليد، ولكن كتلة أو وظيفة البالعات في الجهاز الشبكي البطاني تكون ناقصة بشكل ظاهر عند حديثي الولادة وفي كلا المولودين بتمام الحمل والخدج يكون الجذب الكيماوي لوحيدات النوى معطلاً بينما تبلعم وتقتل العضويات الدقيقة كما هو الحال عند البالغ.

القاتلات الطبيعية (NK): هي مجموعة من اللمفاويات تمتلك القدرة على حل الخلايا المخموجة بالفيروسات، والخلايا المغطاة بالأضداد، وهي لدى الوليد تملك فعالية سامة خلوية أقل، وعليه فالخلايا المخموجة بفيروس HSV قد تؤدي إلى إنتان منتشر بفيروس الحلأ البسيط عند حديث الولادة.

السيتوكينات: يكون الإنترفيرون ألفا وبيتا طبيعيان، ولكن إصطناع الغاما ناقص، وكذلك تكون فعالية الإنترلوكين 2 (IL-2) في دم الحبل السري عند حديث الولادة أعلى مماهي عليه لدى البالغ ومستويات IL-6 أعلى لدى الولدان المصابين بخمج ولادي أو التهاب كولون نخري.

الوبائيات والعوامل المؤهبة:

تتغير نسبة حدوث الخمج عند الوليد من 1-4/1000 ولادة حية في الأقطار النامية، مع تأرجح كبير حسب الزمن والتوضع الجغرافي.

معدل حدوث الخمج عند الذكور يعادل ضعف الإناث تقريباً مما يقترح وجود عامل مرتبط بالجنس يؤثر على حساسية المضيف.

يزداد معدل الإصابة بالخمج بشكل كبير لدى ناقصي وزن الولادة والخدج، إذ أن هؤلاء مؤهبون للإصابة بالخمج أكثر بـ3-10 أضعاف مقارنة بمواليد

تمام الحمل، وهناك عدة شروح لتفسير إزدياد معدل حدوث الإنتان عند الأطفال الخدج :

- إن الإنتانات التناسلية لدى الأم تؤدي لمخاض باكر وبالتالي يرتفع خطر الإنتقال العمودي للخمج لحديث الولادة.
- الأطفال الخدج لديهم جهاز مناعي أقل تطوراً.
- الخدج لديهم أمراض تختلط بالإنتان مثل داء الأغشية الهلامية وإلتهاب الكولون النخري...
- الخدج قد يحتاجون إلى تنبيب رغامي أو تسريب وريدي مما يشكل طريقاً مفتوحاً لدخول الإنتان.

جدول بحالات تزيد خطورة الإنتان الجرثومي الجهازي عند الوليد:(2)

قصة عائلية	مثل: إملاص ، مرض جرثومي قبل سن 3 شهر
المخاض	مخاض مبكر تسرع قلب جنيني بدون حمى والدية مع أو بدون ضياع دم أو بدون هبوط ضغط شرياني أو غير محدث بالدواء.
رضيع	أبغار < 6 في الدقيقة الخامسة سائل أمنيوسي معقى الحاجة لـO2 حمى وندرة العدلات الجنس الذكر
عوامل والدية	التهاب السلى إنتان بولي

وقد يحدث الإنتان بعوامل غير جرثومية يوضح بعضها الجدول التالي: (2)

فيروسات	لانموذجيات	فطور وأوالي
الفيروس الغداني الفيروس المضخم للخلايا الفيروسات الإمعائية فيروس التهاب الكبد البائي الحلأ,الإيدز,البارفوفايرس الحصبة الألمانية.	الميكوبلازما الميورة الحالة للبولة	المبيضات، المنشقات التوكسوبلازما, المتصورات

السمات السريرية لإنتانات الوليد:

قد تتحدد إنتانات حديث الولادة في عضو مفرد أو قد تشمل أعضاء متعددة، يحدث تجرثم الدم اللاعرضي لدى المولودين من أمهات مصابات بإنتان سلوي مشيمي، وقد يكون الإنتان شديداً أو متوسط الشدة وقد يكون لاعرضياً.

إن غياب العلامات السريرية في وقت الفحص السريري الأساسي لا يمنع من وجود الإنتان فبعض الإنتانات تكون لاعرضية وتبقى لاعرضية مثل الخمج بالفيروس المضخم للخلايا (CMV) وهذا يتطلب فحصاً خاصاً مثال: تبدلات التصوير بأشعة روتنجن في الحصبة الألمانية والإقرنجي.

إن التظاهرات الباكرة للإنتان قد تكون خادعة وغير نوعية، مثل الهياج أو الوسن، ولا تتظاهر الحمى بجميع الحالات، إذ تكون الحرارة > 37,8 درجة مئوية (إبطياً) لدى حوالي 50% فقط من المرضى، والحمى لدى حديث الولادة لا تشير دوماً للإنتان ولكن الحمى التي تدوم لأكثر من ساعة واحدة هي أكثر ماتترافق بوجود الإنتان.

في الأطفال الخدج تكون حرارة الجسم الطبيعية أخفض منها عند تامي الحمل، وإن عدم ثبات درجة الحرارة يشكل تظاهر أشيع من الحمى لدى هذه الفئة العمرية.

أما التظاهرات الجلدية للإنتان فتضم القوباء والتهاب النسيج الخلوي والتهاب السرة والخراجات تحت الجلد والإكتيميا النخرية، إن وجود حطاطات وردية سلمونية صغيرة تقترح الإنتان بالليستيريا وحيدة الخلية، والإنتانات الحويصلية تنسجم مع إنتان بفيروس الحلأ، وهناك الآفات الجلدية المخاطية المحدثة بالمبيضات البيض، كماقد تكون النمشات والفرفريات من منشأ إنتاني.

جدول المظاهر السريرية اللانوعية للخمج عند الوليد وشيوعها:(2)

الجهاز المصاب		**البداية**		**الحدوث**	
		بداية باكرة	**بداية متأخرة**	**شائع**	**غير شائع**
البطن	التهاب البريتوان	+	+	+	
	التهاب الكبد	+	+		+
	خراج الكظر	+	+		+
	استسقاء مرارة	+	+		+
الدماغ	التهاب السحايا	+	+	+	
	خراج الدماغ		+	+	
	تقيح تحت الجافية		+	+	

	التهاب الدماغ	+	+	+	
قلبي وعائي	التهاب الشغاف	+	+		+
	التهاب التامور	+	+		+
	التهاب العضلة القلبية	+	+		+
	إنتان ضمن الأوعية		+		
بصري	التهاب باطن العين	+	+		+
	التهاب المشيمية		+		+
	التهاب ملتحمة	+	+	+	
عظمي مفصلي	التهاب مفصل	+	+		+
	ذات عظم ونقي		+		+
	التهاب إصبع		+		+
السبيل التنفسي	ذات الرئة	+	+	+	
	التهاب العظم الغربالي	+	+		+
	التهاب الأذن الوسطى		+		+
	التهاب الخشاء		+		+
	التهاب الغدد اللعابية		+		

	التهاب النسيج الخلوي خلف البلعوم		+		+
	تقيح الجنب		+	+	
الجلد والنسيج الخلوي	خراج الثدي	+	+	+	
	التهاب النسيج الخلوي اللفافي	+	+		+
	التهاب الغدة		+		+
	التهاب اللفافة	+	+		+
	القوباء		+	+	
	الفرفرية المفاجئة	+	+		+
	التهاب الهلل		+		+
	خراج الفروة	+	+		+
	خراج الكيسة المائية		+		+
	انتان المجاري البولية	+	+	+	
غير موضع	تجرثم الدم Bactremia	+	+	+	
	انتان الدم Sepsis	+	+	+	

هذا وقد يكون إنتان الدم لدى الوليد عرضياً كتبدل درجة حرارة الجسم سواء إرتفاعها أو نقصانها وهي الشكوى الأشيع 50% أو شكوى تنفسية أو عصبية أو هضمية أو دموية وفيما يلي النسب لبعض الأعراض التي قد يتظاهر الإنتان بأحدها:(3)

- ✓ اليرقان 35%
- ✓ عسرة تنفسية 33%
- ✓ ضخامة الكبد 33%
- ✓ ضعف الرضاعة 28%
- ✓ الإقياءات 25%
- ✓ الخمول والتثبط 25 %
- ✓ الزرقة 24%
- ✓ نوب توقف التنفس 22%
- ✓ تمدد البطن 17%
- ✓ الهياج 15%
- ✓ الإسهال 11%

وأحياناً قد لايكون عرضي أبداً ويكشف مخبرياً، لذلك ينبغي إجراء تقييم مخبري لكل رضيع يوجد شك سريري بوجود إنتان دم لديه أو أي موجودات سريرية تتماشى مع الإنتان وهذا ما صرحت به الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال عام 2012.(4-5)

التقييم: إن التقييم السريري الروتيني لحديث الولادة مع شك بوجود إنتان لديه يتضمن أخذ قصة مفصلة عن ظروف الحمل والمخاض والولادة مع تحديد عوامل الخطورة سواء لدى الأم أو لدى الطفل وهذه العوامل هي:(5-16)

- ✓ إرتفاع حرارة الأم أثناء الحمل لأكثر من 38 درجة
- ✓ ولادة بعمر حملي أقل من 37 أسبوع حملي
- ✓ مجموع أبغار أقل أو يساوي 6 بالدقيقة الخامسة
- ✓ وجود دليل على التألم الجنيني
- ✓ تمزق الأغشية قبل 18 ساعة من الوضع
- ✓ وجود استعمار لدى الأم بالزمرة بيتا من العقديات (GBS)
- ✓ التهاب المشيمة والسلى

المنعكسات الذاتية : (2)

منعكسات خاصة بالوليد , تزول بعد فترة من الزمن تختلف بين منعكس وآخر و غياب هذه المنعكسات أو إضطرابها أو استمرارها لفترة أطول من المفروض يدل على حالة مرضية في الجملة العصبية أو حالة إنتانية ما.

وقد تكون هذه المنعكسات سوية بالرغم من وجود معايير مخبرية تدل على الإنتان ولكن ضعف هذه المنعكسات له دلالة هامة على وجود اضطراب ما عند الوليد.

منعكس الهروب : عند التنبيه الألمي لأحد الأطراف يتم سحب الطرف بسرعة، وهو موجود منذ الأسبوع العاشر للحمل.

منعكس مفرق الحاجبين (Glabella Reflex) : عند النقر بالإصبع بين الحاجبين يتم إغماض العينين، وهو موجود منذ الأسبوع 32 من الحمل إلى الشهر الثاني من العمر.

منعكس الجذر : عند ملامسة خد الوليد أو زاوية فمه فإنه يدير وجهه إلى نفس الجهة (محاولة لتلقف الثدي)، يخف هذا المنعكس بعد الشهر الثاني.

منعكس المص والبلع : عندما تلامس الحلمة أو الإصبع باطن الفم فإن الوليد يقوم بحركات مص يتلوها بلع، يغيب هذا المنعكس بعد السنة الأولى من العمر.

منعكس الإطباق : عندما يلامس شيء ما راحة اليد أو أخمص القدم فإن الوليد يقوم بإطباق اليد أو أصابع القدم،يزول منعكس إطباق اليد بين الشهر3-4 أما منعكس إطباق أخمص القدم فيبقى حتى الشهر 9.

منعكس مورو: التغيير المفاجئ في وضعية الرأس والجذع والأصوات العالية تؤدي إلى تبعيد وبسط الطرفين العلويين وفتح اليدين وبسط الطرفين السفليين (المرحلة الأولى)، يعقب ذلك مباشرة عطف للذراعين على الجذع (المرحلة الثانية)، تختفي المرحلة الأولى بعد الشهر الرابع، وتختفي المرحلة الثانية بعد الشهر الثاني.

منعكس المشي الذاتي : أذا أمسك الوليد بشكل منتصب ولامست قدماه طاولة الفحص وسحب للأمام فإنه يجري خطوات وكأنه يمشي، يغيب هذا المنعكس خلال الشهر الرابع.

منعكس غالانت Galant reflex : عند ملامسة وتمرير اليد أو الإصبع على الظهر من الأعلى للأسفل وعلى أحد جانبي العمود الفقري

فـإن الوليـد يقـوم بعطـف العمـود الفقـري إلـى نفـس الجهـة، يختفـي هـذا المنعكس بعد الشهر الرابع.

منعكس الرقبة المقوي المتناظر: عطف الرأس على الصدر يؤدي إلى عطف الطرفين العلويين وبسط الطرفين السفليين، يعد هذا المنعكس فيزيولوجياً حتى الشهر الخامس.

منعكس الرقبة المقوي غير المتناظر: إدارة الرأس إلى أحد الجانبين تؤدي إلى بسط في الطرف العلوي والطرف السفلي الموافق للوجه، يعد هذا المنعكس فيزيولوجياً حتى الشهر السادس.

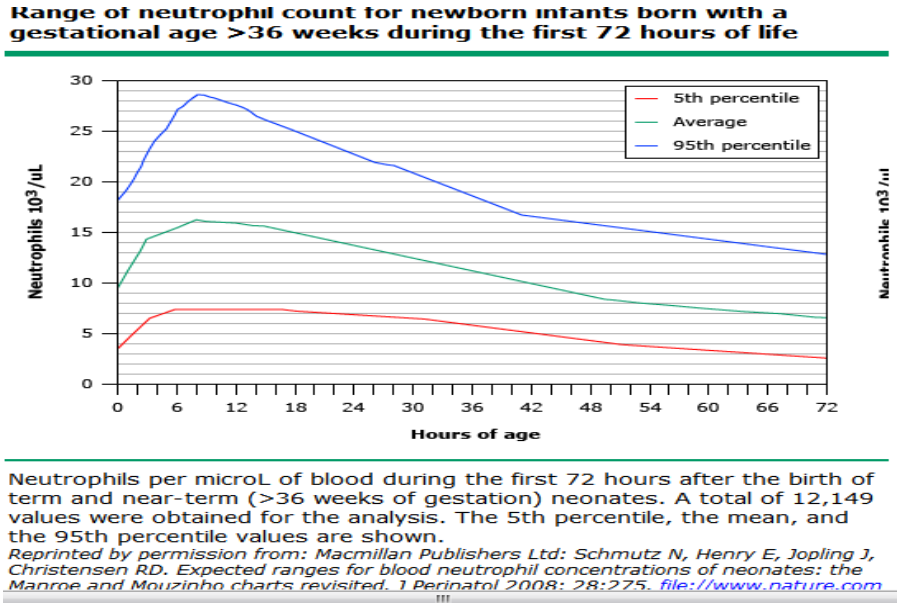
التقييم المخبري: (5-6-7-8)

أما التقييم المخبري فيتضمن زرعاً لسوائل الجسم والذي يؤكد أو ينفي وجود عضوية ممرضة في البدن بالإضافة لتحاليل أخرى تفيد في التنبؤ بوجود الإنتان.

زرع الدم: إن زرع الدم الإيجابي هو دليل حتمي على وجود إنتان دم ويمكن الحصول عليه من عينة دم وريدية أو شريانية أو من قتطرة سرية موضوعة حديثاً ولايجب تأخير المعالجة بالصادات حتى صدور نتائج الزرع بل يجب البدء الفوري بالتغطية التخبرية ويفضل أن تؤخذ عينة زرع واحدة على الأقل قبل البدء بالتغطية بالصادات وبالنسبة لكمية الدم المأخوذة للزرع فهي 1 مل كحد أدنى لكل عبوة و يجب أخذ عدة عينات متسلسلة للزرع لأنه وبغالبية الحالات فإن زرع الدم سيصبح إيجابياً خلال 24 إلى 36 ساعة الأولى.(5)

تعداد الدم الكامل(CBC): إن تعداد الدم الكامل المأخوذ خلال الساعات الأولى من الولادة مفيد في كشف البدء الباكر للإنتان عند حديثي الولادة وفي دراسة متعددة المراكز أجريت عام 2012 ل67623 رضيع تم إجراء زرع دم وتعداد دم كامل خلال أول 24 ساعة من الحياة لوحظ أن تعداد الكريات البيض < 5000/ميكروليتر وتعداد العدلات المطلق <1000 ترافق مع نتائج زرع إيجابية وبدء باكر لإنتان الدم. ولكن لم تعط هذه الدراسة فحصاً وحيداً حساساً وكافياً لوضع التشخيص ووجد بالنتيجة أن تعداد الدم الكامل له قيمة تنبؤية في وضع تشخيص إنتان الدم عند الوليد.(7)

تعداد العدلات المطلقة (ANC): بالرغم من أهمية تعداد الكريات البيض سواء بالزيادة أو النقصان ولكن تعداد المعتدلات له نوعية أكبر في كشف الإنتان وذلك لأنه القليل من الأمراض عدا الإنتان تترافق مع نقص العدلات لدى حديث الولادة نذكر منها ماقبل الإرجاج مثلاُ. إن تعريف نقص العدلات لدى حديث الولادة أمر معقد لأن تعداد العدلات يتغير حسب العمر الحملي بعلاقة طردية(ينقص كلما نقص العمر الحملي) ويتأثر بطريقة الوضع (أقل لدى مواليد الولادة القيصرية) وحسب مكان سحب الدم (تعداد العدلات أقل في الدم الشرياني مقارنة بالوريدي) وحسب توقيت سحب العينة(يرتفع خلال الساعات ال6 الأولى). وفي دراسة أجريت حول الحد الأدنى لتعداد العدلات المطلق نشرت عام 2008 تبين أن الحد الأدنى للعدلات المطلقة بعد الولادة مباشرة لدى ولدان تمام الحمل هو 3500/ميكرولتر ويرتفع هذا الرقم إلى 7800 بعمر 12 ساعة.(8)



Neutrophils per microL of blood during the first 72 hours after the birth of term and near-term (>36 weeks of gestation) neonates. A total of 12,149 values were obtained for the analysis. The 5th percentile, the mean, and the 95th percentile values are shown.
Reprinted by permission from: Macmillan Publishers Ltd: 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. file://www.nature.com

البروتين C الإرتكاسي (CRP): هو بروتين طور حاد يملك خاصية في تفعيل الحدثية الالتهابية عبر تفعيل المتممة والتحريض على توليد السيتوكينات كما يقوم بتعزيز آلية التصفية بالموت الخلوي المبرمج فهو يملك خاصية محرضة للحدثية الالتهابية وكابحة لها أيضاً بنفس الوقت.(9-21)

يرتفع في الأمراض الإلتهابية بما فيها الإنتان، وقيمه المرتفعة لأكثر من 1ملغ/دل ذات حساسية عالية في كشف إنتان الدم الوليدي الجرثومي ولكنه يفتقر للنوعية بسبب إرتفاعه في عدد كبير من الأمراض الأخرى كالأخماج الفيروسية وأمراض غير إنتانية مثل التألم الجنيني وإرتفاع حرارة الأم والولادة العسيرة والتأذي حول الولادة ومتلازمة إستنشاق العقي والنزف داخل البطينات.

كما أن إرتفاعه يحتاج لإستجابة إلتهابية يقوم بها الجسم ضد العوامل الممرضة لذلك فإنه لا فائدة من إجراؤه بعد الولادة مباشرة لإفتقاره للحساسية في كشف إنتان الدم.(6)

وعلى كل حال فإن قياس البروتين C الإرتكاسي بشكل متتابع له فائدة في دعم تشخيص إنتان الدم وإستمرار القيم الطبيعية له لأكثر من مرة يبعد الشك عن إنتان الدم الجرثومي،(4) وأيضاً له فائدة في مدة تطبيق الصادات حيث أن إنخفاضه لأقل من 1ملغ/دل خلال 24-48 ساعة من البدء بالمعالجة بالصادات يقتضي بأن الطفل غير مخموج ولايحتاج لمعالجة مطولة بالصادات بشكل عام وبحال عدم وجود زرع إيجابي، ولكن لا يوجد بيانات لتحديد المدة اللازمة للمعالجة بالصادات بحال إرتفاعه لأكثر من 1ملغ/دل.(6)

ويجدر الذكر بأن القيم الطبيعية لـCRP تتأثر الجنس والعرق والعمر لذلك لايمكن الإعتماد عليه كمشعر إنتاني دقيق وحساس بحال عدم إرتفاعه لمستويات عالية.(22)

السيتوكينات: تفرز بشكل أساسي من البالعات والوحيدات استجابة لأية شدة أو حدثية إلتهابية ومنها الإنتان حيث ترتفع الوسائط الإلتهابية {الإنترلوكينات(2-6-4-10) والإنترفيرون غاما والعامل المنخر للورم ألفا} لدى الولدان المصابين بإنتان الدم مقارنة بالولدان الأصحاء وتؤدي لتثبيط تشكل الألبومين ولكن قياس هذه الوسائط لايتم روتينياً بسب التكلفة العالية وأيضاً عدم وجود وسيط إلتهابي وحيد حساس ونوعي لإنتان الدم عند الوليد.(6)

والجدول التالي يوضح بعض أهم السيتوكينات ومكان توليدها وأهم تأثيراتها:(23)

Cytokine	المصدر	التأثير
IL-1	البالعات	الحمى، تعزيز إنتاج باقي السيتوكينات، تحفيز الخلايا التائية
IL-2	T cells	تحفيز الخلايا التائية، تفعيل الخلايا البائية
IL-6	العديد من الخلايا	تحفيز الخلايا التائية والبائية، عامل طور حاد يقوم بتثبيط البروتياز(TIMP)
TNF-alpha	البالعاتT cells	الدنف، يتواسط عمل باقي السيتوكينات
IFN-gamma	T cells	الإلتصاق الخلوي، تعبير HLA-DR، تفعيل التائيات والبالعات

وسنتحدث عن هذه الوسائط الإلتهابية بشيء من التفصيل بمايخدم دراستنا:

تقسم السيتوكينات إلى:

وسائط محرضة للحدثية الإلتهابية: مثل العامل المنخر للورم ألفا (TNFa) والإنترلوكين1 (IL-1) وهما يحرضان إستجابة بيولوجية تؤدي للحمى وهبوط الضغط وتحرض إستجابة بروتينات الطور الحاد وهرمونات الشدة وتفعل عوامل التخثر وتكاثر الكريات البيض ويحرضان أيضاً إنتاج الإنترلوكينات 6-8 والعامل المفعل للصفيحات وهي تقوم بتفعيل المعتدلات والبالعات وهذا مايسمى بمتلازمة الإستجابة الإلتهابية الجهازية.

وسائط مضادة للحدثية الإلتهابية: وتتضمن جميع السيتوكينات التي تثبط إستحداث TNFa و IL-1 وتقوم بتثبيط الإستجابة المناعية في الجسم عبر تثبيط إنتاج السيتوكينات الإلتهابية من البالعات واللمفاويات التائية المساعدة ولكنها ليست مضادة للإستجابة الإلتهابية بشكل مطلق إذ أن لبعضها خواص مفعلة للجهاز المناعي مثل IL-6 و IL-10 اللذان يفعلان الخلايا البائية ويحرضان على توليد الخلايا التائية السامة للخلية (cytotoxic T cells)[9-17]

وللتوازن بين الوسائط السابقة أهمية في تحديد شدة الحدثية الإلتهابية بما فيها الجذب الكيميائي والإلتصاق والبلعمة والقتل الجرثومي وبلعمة الخلايا والأشلاء المتنخرة بما يعيد للعضوية الإستتباب والتوازن وبالتالي الشفاء.

يحدث الإنتان عندما يتم أطلاق الوسائط المحدثة للإلتهاب بشكل يتجاوز الحد الطبيعي مؤدية لإطلاق المزيد من الوسائط ونقص إنتاج الألبومين وحدوث متلازمة الإستجابة الإلتهابية الجهازية (SIRS) والتي قد تحدث نتيجة أي حدثية إلتهابية غير إنتانية كإلتهاب البنكرياس الحاد أو الرضوض وغيرها ولكننا سنقتصر بالحديث عن الإنتان كمحرض لهذه المتلازمة، وتتظاهر هذه المتلازمة سريرياً بأعراض وعلامات مشروحة بالجدول التالي حسب العمر:[10]

Pediatric systemic inflammatory response syndrome criteria

Age group	Heart rate (beats/min)		Respiratory rate (breaths/min)	Leukocyte count (leukocytes x 10^3 /mm^3)	Systolic blood pressure (mmHg)
	Tachycardia	Bradycardia			
Newborn (0 days to 1 wk)	>180	<100	>50	>34	<59
Neonate (1 wk to 1 mo)	>180	<100	>40	>19.5 or <5	<79
Infant (1 mo to 1 yr)	>180	<90	>34	>17.5 or <5	<75
Toddler and preschool (>1 to 5 yrs)	>140	NA	>22	>15.5 or <6	<74
School age (>5 to 12 yrs)	>130	NA	>18	>13.5 or <4.5	<83
Adolescent (>12 to <18 yrs)	>110	NA	>14	>11 or <4.5	<90

NA: not applicable.

Originally published in: Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric spesis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005; 6:2. Correction published in: Gebara BM. Values for systolic blood pressure. Pediatr Crit Care Med 2005; 6:500. Copyright © 2005 Lippincott Williams & Wilkins.

ومن غير الواضح كلياً عن سبب إنتشار الإنتان الموضع إلى الشكل الجهازي فربما يعزى ذلك للغزو المباشر للعضويات الممرضة أو للسموم الناتجة عنها أو قد يكون ذلك بسبب فرط في إنتاج الوسائط الالتهابية المحدثة للإلتهاب وتفعيل المتممة بالإضافة لأسباب جينية لدى بعض الولدان تؤهب لحدوث الإنتان المنتشر.(9-10)

التأثيرات الجهازية للإنتان:(9-11)

عندما تصبح الاستجابة المناعية في الجسم معممة قد يحدث أذية خلوية تؤدي لقصور العضو المتضرر وذلك بعدة آليات كالتنخر الخلوي لعدم تزويد الخلية بالتروية الدموية المناسبة أو بسبب تفعيل الموت الخلوي المبرمج أو بسبب سمية الوسائط الالتهابية عبر تراكم الجذور الحرة والعوامل المؤكسدة مما يعطل عمل المتقدرات ويؤدي لعيوب في إستقلاب الطاقة وبالتالي سمية خلوية.(9)

يوجد العديد من التقارير التي تقترح بأن العوامل المؤكسدة كالجذور الحرة مثل Malondialdehyde,4-hydroxylalkanals تلعب دوراً هاماً في الآلية الإمراضية في إنتان الدم عند الولدان والعقابيل الناجمة عنه، ويوجد دراسة هندية أجريت عام 1999 أثبتت إرتفاعاً هاماً في تراكيز هذه المواد لدى الأطفال المصابين بإنتان دم مقارنة بالأطفال الأصحاء(24)، وبالتالي نظرياً يفترض أن يكون استخدام مضادات الأكسدة ذو دور إيجابي في انتان الدم الوليدي عبر الحد من إنتاج الجذور الحرة أو تحويلها إلى مركبات أقل سمية ولكن القليل من الدراسات أجريت حول هذا الموضوع.(11-24)

يمتلك حديث الولادة وسائل دفاعية ضد العوامل المؤكسدة أقل فعالية مماهي عليه عند الأطفال الأكبر سناً كما أن التراكيز المصلية لمضادات الأكسدة أدنى مما هي عليه عند البالغين الأصحاء مثل فيتامين E و بيتا-كاروتين وزمرة السلفاهيدريل والميلاتونين، وأيضاً لدى حديثي الولادة نسبة أقل من البروتينات الرابطة للمعادن كالسيرلوبلازمين والترانسفيرين مقارنة بالأعمار الأكبر وهذا مايفسر وجود نسبة أعلى من الحديد الحر الغير مرتبط عند الوليد مقارنة بالبالغ.(11)

لمحة عن فيتامينE

إسمه العلمي ألفا-توكوفيرول(alpha-tocopherol) من المركبات المنحلة بالدسم يتواجد باللحوم والسمك والنباتات الخضراء تقدر الحاجة اليومية منه لدى الولدان الأصحاء (0 - 6 أشهر) بـ4 ملغ يومياً، وإمتصاصه الفموي يتطلب وجود الأملاح الصفراوية والخمائر البنكرياسية، حيث يتم إمتصاصه من الأمعاء القصيرة ويتم نقله عبر الدقائق الكيلوسية إلى الجملة اللمفاوية المعدية المعوية ليتم ربطه باللليبو بروتين منخفض الوزن الجزيئي LDL ليصل إلى الكبد ويتم دمجه بالأغشية الخلوية(15). أما في بعض الحالات الخاصة مثل آفات المعثكلة والكبد والأمعاء تصبح الحاجة من فيتامينE (25-50 ملغ/كغ/يوم) ويعطى عضلياً أو وريدياً.(12)

يحتوي حليب الأم على 0.3 ملغ من فيتامين E لكل 100 مل ،أما الحليب الصناعي فيحوي من 0.5 وحتى 4 ملغ لكل 100 مل، يولد حديث الولادة بعوز نسبي من فيتامينE وترتفع المستويات المصلية لهذا الفيتامين خلال الأيام الأولى لدى أطفال الإرضاع الوالدي أكثر من أطفال الإرضاع الصناعي، وبحال عدم إحتواء الغذاء الذي يتلقاه الطفل على كميات كافية

مـن هـذا الفيتـامين سيصـبح عرضـة لفقـر الـدم الإنحلالـي وإعـتلالات الشبكية.(15)

آليـة عملـه: يعتبـر الفيتـامين E مـن مضـادات الأكسـدة و كانسـات الجـذور الحرة فهو يحمـي جزيئـات الدسم فـي الجدار الخلوي من الأكسدة وبالتـالي التأذي ويخفض من إنتاج البروستاغلاندين E2 ويملك خاصيات مستقلة عن كونه مضاد أكسدة مثل تثبيط التكاثر الخلوي والتصاق الصفيحات ومن هنـا تـم إجـراء عـدة دراسـات حـول الفائـدة منـه فـي الوقايـة مـن الآفـات القلبيـة والأورام.(13)

عوزه: من النادر حدوث عوز لهذا الفيتامين عند الأصحاء ولكن فـي بعض الحالات الخاصة كالداء الكيسي الليفي والداء الزلاقي وآفات المعثكلة والكبد والطرق الصفراوية وداء كرون يحدث عوز قد يتظـاهر بـأعراض عصـبية بشكل أساسي وخاصة الرنح واضطراب الحس وفقدان المنعكسات الوتريـة وقد يـؤدي لاعـتلال شـبكية صـباغي وقصـر عمـر الكريـة الحمـراء وتشـوه شكلها وانحلال الدم خاصة لدى الخدج حيث ذكر ترافق الأمـراض الدمويـة الإنحلاليـة كالتلاسيميا وتكـور الكريـات والفوال والـداء المنجلـي بمستويات مصلية منخفضة من هذا الفيتامين أثناء الحياة الجنينية وقد عزي ذلك لزيـادة العوامل المؤكسدة والسمية للكرية الحمراء.(18)

فرط الجرعة: لايوجد توصيات ثابتـة حـول الجرعـة الآمنـة لهـذا الفيتـامين ولكن أظهرت عدة دراسات أن جرعة 100-400 وحدة /يوم أي مايعـادل 45-180 ملغ/يوم (حيث أن 1ملـغ من فيتـامينE = 2.2 وحـدة)هي آمنـة لدى غالبية المرضـى.(19) وذكـرت دراسـات أخـرى ترافـق الجرعـات العاليـة من فيتامين E مع حدوث مظـاهر نزفيـة عصـبية كـالنزف الـدماغي والنـزف ضمن الشبكية وخاصة لـدى الأطفـال ناقصـي وزن الـولادة ، وأيضـاً ذكـرت

عدة دراسات ترافق حدوث سوء امتصاص لفيتاميني A-K مع الجرعات العالية من فيتامينE، و ذكر زيادة معدل حدوث التهاب الكولون النخري وزيادة معدل حدوث الإنتان لدى الولدان وخاصة الخدج الذين تلقوا جرعات عالية من هذا الفيتامين تتجاوز 500 ملغ باليوم قد يكون بسبب التأثير المثبط للسيتوكينات الالتهابية المبالغ به لذلك يوجد توصيات بمراقبة مستوياته المصلية عند إعطاء الخدج وناقصي وزن الولادة جرعات إضافية منه(14)، وبناء على ذلك وضع {Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine} حد أعلى آمن مصرح باستخدامه لدى الرضع وهو 150 ملغ/يوم ليصل إلى 200ملغ/يوم لدى الأطفال الأكبر سناً.(19)

القسم العملي

عنوان الدراسة:

دراسة تأثير فيتامين E في انتان الدم عند الولدان

هدف البحث:

دراسة فائدة تطبيق فيتامين E لدوره المضاد للأكسدة عند الولدان كجزء من تدبير إنتان الدم خلال 48 ساعة الأولى من بدء الأعراض ومقارنة ذلك مع عدم تطبيقه.

مكان الدراسة:

مراجعي قسم إسعاف الحواضن والمقبولين حديثاً في شعبتي الحواضن والوليد في مشفى الأطفال الجامعي.

نمط الدراسة: دراسة مستقبلية تجريبية تبدأ من تاريخ 2016\09\1 ولغاية 2017\2\1 أو حتى جمع 50 حالة + 50 شاهد.

عينة الدراسة هي من الولدان المراجعين لإسعاف الحواضن أو المقبولين في شعبة الحواضن والوليد والذين تتوفر فيهم الشروط الآتية :

شروط الدخول بالدراسة:

- تمام الحمل مع وزن أكبر أو يساوي 2500 غرام.
- إنتان دم مشخص بفترة أقل من 48 ساعة من بدء الأعراض.

- عدم وجود DIC أو صدمة إنتانية أو أي اختلاط يسيء للحالة العامة عند القبول.

شروط الإستبعاد من الدراسة:

- حدوث إختلاط يؤدي لمفاقمة الحالة السريرية نحو الأسوأ مثل: ريح صدرية، استنشاق الحليب، إنثقاب حشا أجوف...
- تطورات سريرية أو مخبرية حادة كدخول الطفل بصدمة إنتانية أو قصور أعضاء متعدد أو DIC أو قصور تنفسي أو إختلاجات معندة...
- إكتشاف لاحق لمرض مستبطن يسيء للإنذار مثل آفة قلبية معقدة، قصور كلوي مزمن، داء كيسي ليفي، آفة إستقلابية...

طريقة الدراسة :

تم تقسيم العينات المختارة إلى مجموعتين :

المجموعة A : (الشواهد)

مجموعة الأطفال المصابين بإنتان دم مهما كان التوضع و يتلقون العلاج الملائم بالصادات دون تطبيق فيتامين E (و هي تمثل المجموعة الشاهد علما أنه تم اختيار هذه المجموعة من الأطفال الذين رفض ذووهم دخولهم الدراسة).

المجموعة B : (الحالات)

مجموعة الأطفال المصابين بإنتان دم و يتلقون العلاج بالصادات المناسبة (مثل المجموعة A) وبالإضافة لتطبيق فيتامين E فموياً بجرعة 20ملغ\كغ\يوم ليومين متتاليين.

تم فحص الحالات سريرياً وسحب عينات دم قاعدية عند التشخيص لمعرفة التعداد العام WBC و العدلات المطلقةANC و CRP ثم تم إعادة التحاليل والفحص السريري بعد 48 ساعة لكل المجموعات (أي بعد تطبيق فيتامين E للمجموعةB بـ 48 ساعة).

و تمت مقارنة النتائج لمعرفة مدى فعالية تطبيق فيتامين E كمضاد أكسدة بالتزامن مع إعطاء الصادات في تحسين المشعرات المخبرية الإنتانية و التحسن السريري المرافق و مدى فائدته في الإقلال من المراضة ومدة الاستشفاء.

وفيما يلي بعض الشرح الإحصائي الوصفي لما كان موجوداً في الاستبيانات ضمن هذه العينة ، وذلك حسب فئتي العيّنة (المرضى المعالجين والمرضى الشواهد).

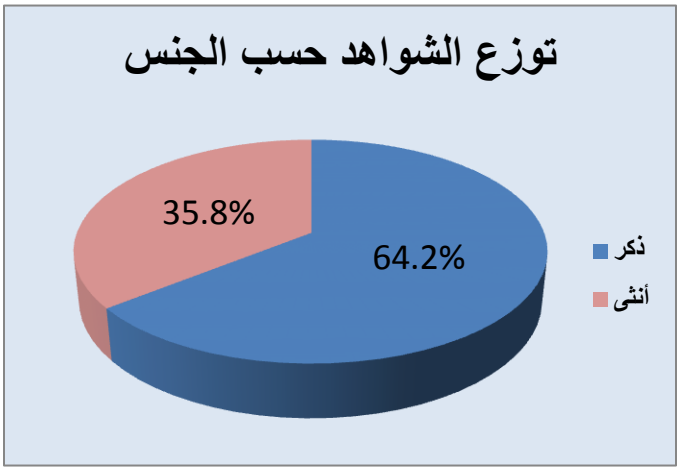
- **المرضى الشواهد:**

1.تم اختيار 42 مريض.

2.كان توزع الجنس كالتالي:

جدول(1) يبين التوزع حسب الجنس لدى الشواهد

الجنس	العدد	النسبة المئوية (%)
ذكر	27	64.2
أنثى	15	35.8

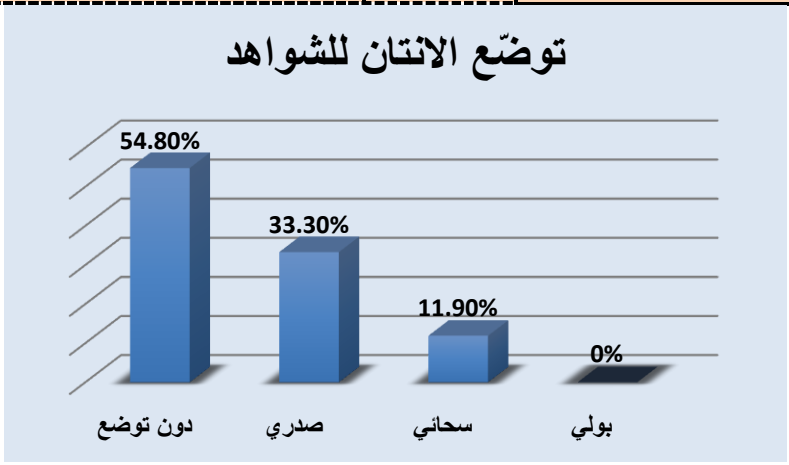


مخطط(1)

3.كان توضّع الانتان لديهم:

جدول (2) يبيّن توضع الانتان لدى الشواهد.

توضّع الانتان	العدد	النسبة المئوية (%)
بولي	0	0
سحائي	5	11.9
صدري	14	33.3
دون توضع	23	54.8

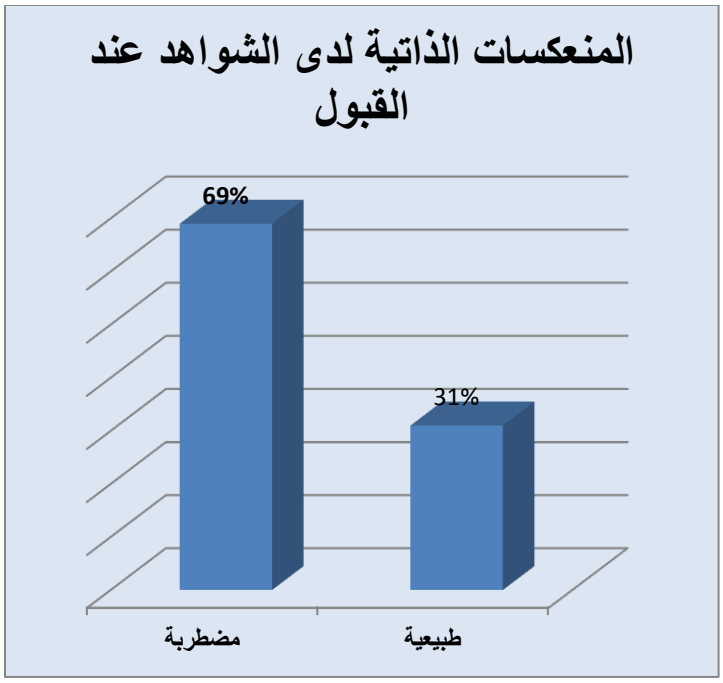


مخطط (2)

4. المنعكسات الذاتية لديهم:

جدول (3) يبيّن المنعكسات الذاتية للشواهد عند القبول.

المنعكسات الذاتية للشواهد	العدد	النسبة المئوية (%)
طبيعية	13	31
مضطربة	29	69



مخطط (3)

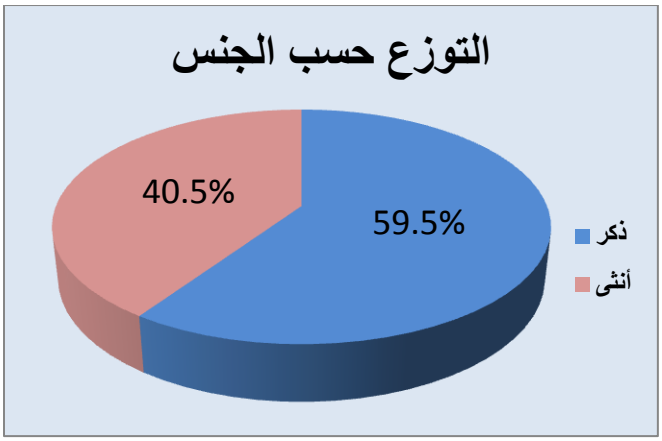
- **المجموعة B (المرضى المعالجين بفيتامين E): (الحالات)**

1. العـــدد الكلـــي 50 مـــريض تـــم اســـتبعاد 8 مرضـــى حســـب شروط الاستبعاد ليصبح العدد 42 مريض.

2. كانت نسبة توزع (ذكور:إناث) هي:

جدول (5) يبيّن مكان توضع الانتان لدى المرضى المعالجين.

الجنس	العدد	النسبة المئوية (%)
ذكر	25	59.5
أنثى	17	40.5

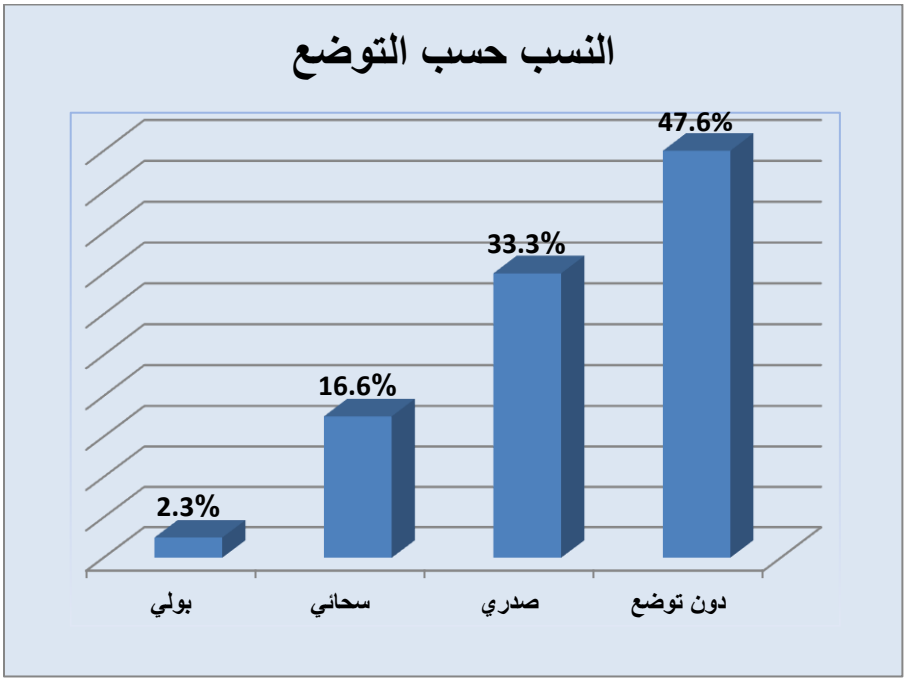


مخطط(5)

3.كان توضّع الانتان لديهم كما في الجدول الآتي:

جدول (6) يبيّن مكان توضع الانتان لدى المرضى المعالجين.

توضّع الانتان	العدد	النسبة المئوية (%)
بولي	1	2.3
سحائي	7	16.6
صدري	14	33.3
دون توضع	20	47.6

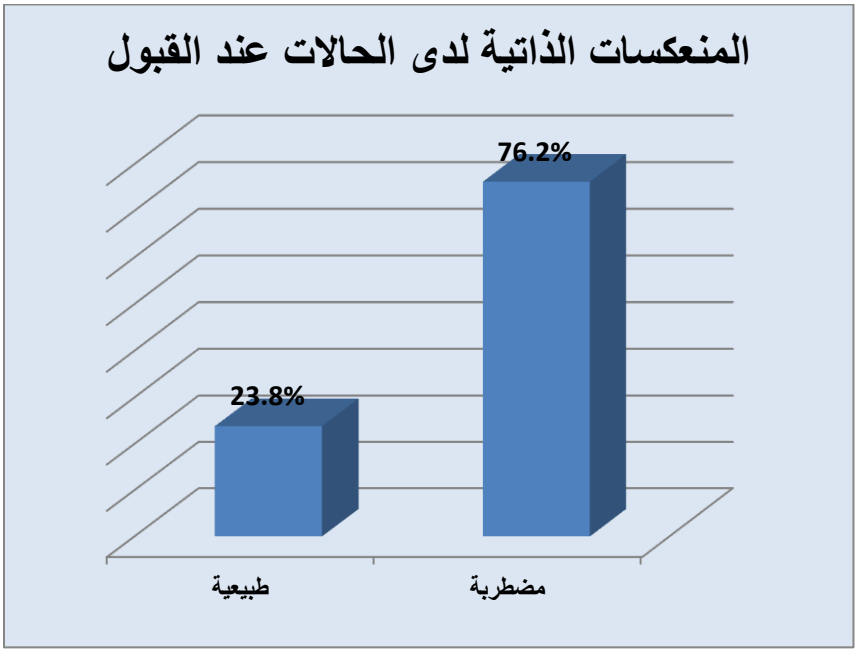


مخطط (6).

4.وكانت المنعكسات الذاتية لهؤلاء المرضى:

جدول (7) يبيّن المنعكسات الذاتية لدى الحالات عند القبول.

المنعكسات الذاتية	العدد	النسبة المئوية (%)
طبيعية	10	23.8
مضطربة	32	76.2



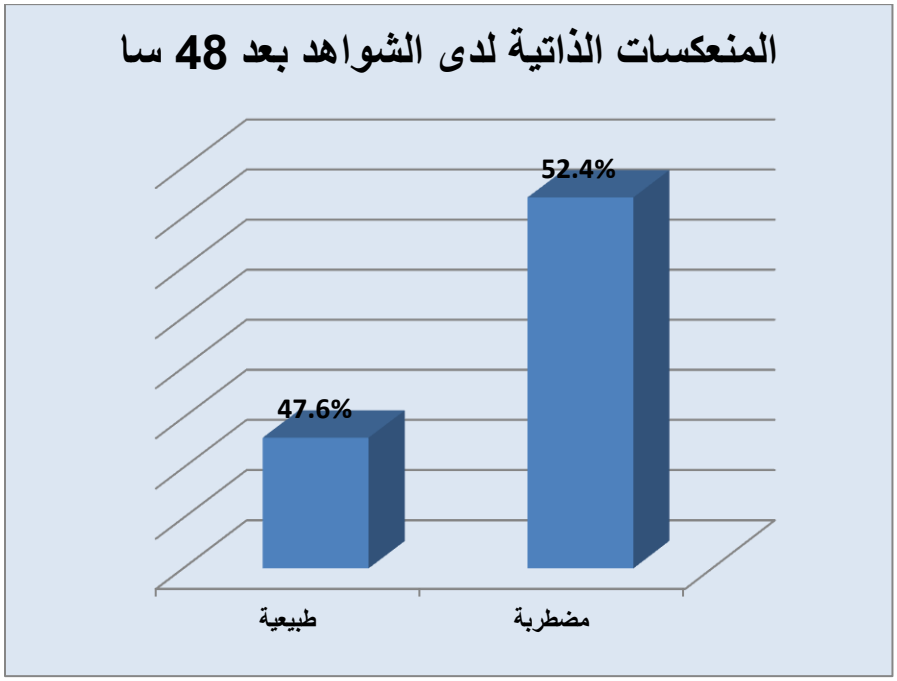
مخطط (7)

وبعد 48 ساعة تم إعادة الفحص السريري والتقييم المخبري للحالات والشواهد:

أصبحت المنعكسات الذاتية للشواهد بعد 48 ساعة كالتالي:

جدول (8) يبيّن تطور المنعكسات الذاتية لدى الشواهد بعد 48 ساعة.

المنعكسات الذاتية للشواهد بعد 48 ساعة	العدد	النسبة المئوية (%)
طبيعية	20	47.6
مضطربة	22	52.4

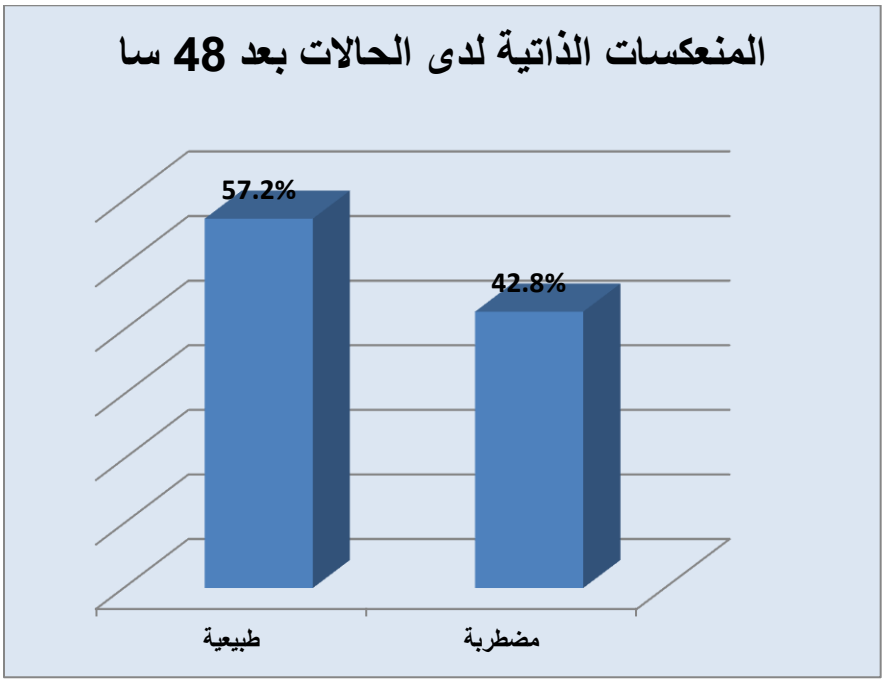


مخطط (8)

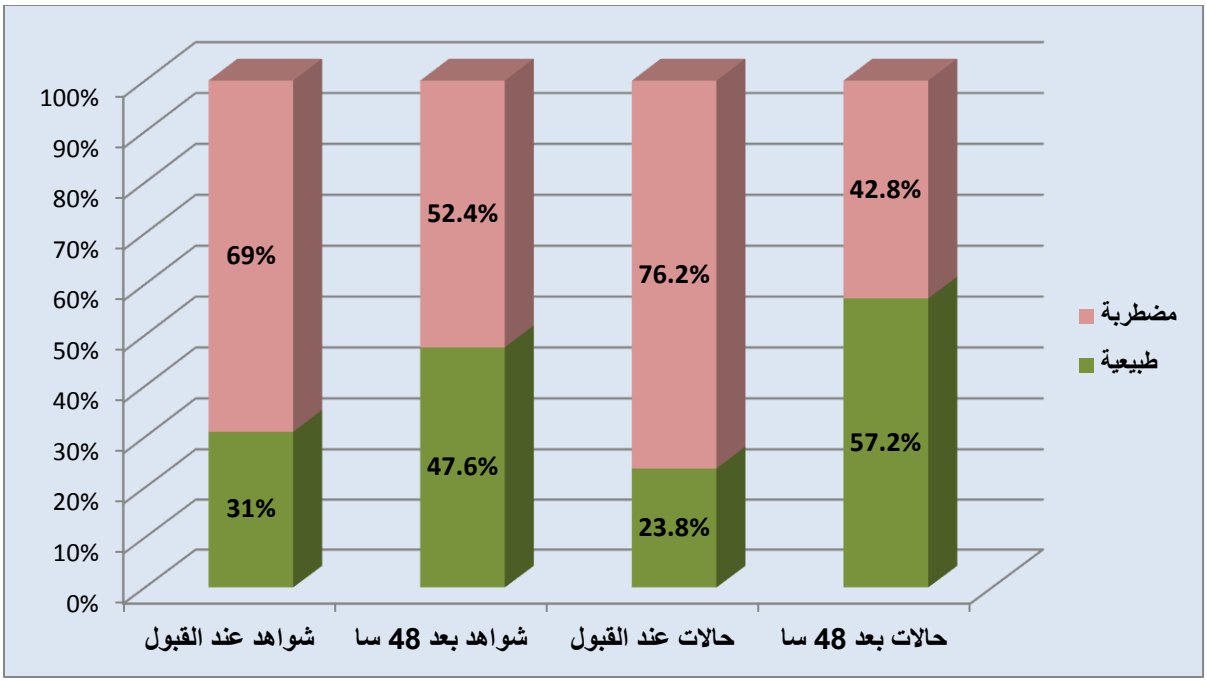
وبعد 48 ساعة أصبحت المنعكسات الذاتية للمجموعة B كالتالي:

جدول (9) يبيّن تغيّر المنعكسات الذاتية للحالات بعد 48 ساعة.

المنعكسات الذاتية بعد 48 ساعة	العدد	النسبة المئوية (%)
طبيعية	24	57.2
مضطربة	18	42.8



مخطط (9)



مخطط يبين التطور السريري لدى الشواهد والحالات عند القبول وبعد 48 ساعة

النتيجة:

- ❖ نلاحظ من خلال المراقبة والمقارنة بين المرضى الذين تم علاجهم بالفيتامين E والشواهد الذين لم يتلقّوا أي علاج:
  - المنعكسات المضطربة بسبب الانتان لدى الحالات الذين تم علاجهم بالفيتامين E **تناقصت** بنسبة **(43.75%)** بعد 48 ساعة عمّا كانت عليه قبل العلاج.
  - أما المنعكسات المضطربة بسبب الانتان لدى الشواهد **تناقصت** بنسبة **(24.13%)** بعد 48 ساعة عمّا كانت عليه (وذلك دون علاج بفيتامين E).
  - وبالمقارنة بين نسبتي التناقص نجد أنّ هناك فرق بين المرضى المعالجين وبين الشواهد وهذا يقترح دور إيجابي للفيتامين E كعلاج رديف فعّال للإنتان.

التقييم المخبري:

المرضى المعالجين بالفيتامين E: (الحالات)

- لوحظ على المرضى المعالجين بالفيتامين E عدم انخفاض معدل الـ **(WBC)** بعد إعطائهم الفيتامين وتأكّد ذلك من خلال الاختبار الإحصائي الملائم بحيث كانت القيمة الاحتمالية الناتجة قدرها **(P-Value=0.07)** وهي أكبر من مستوى المعنوية **/0.05/** وهذا ما يعني عدم وجود فروق هامة إحصائياً ومعنوياً بمعدل الـ **(WBC)** بين المشاهدة الأولى وبعد 48 ساعة والجدول التالي يوضّح التغيّر في الـ **(WBC)** قبل وبعد العلاج بالفيتامين E.

	المتوسط	**الانحراف المعياري**
WBC	11719	6658
WBC بعد 48 ساعة	9846	5424

- أما بالنسبة للـ **(ANC)** فقد طرأ عليه تغيّر (انخفاض) بسبب معالجة المرضى بالفيتامين E وهذا ما تبيّن من القيمة الاحتمالية الناتجة عن الاختبار الاحصائي المطبّق والتي كانت **(P-Value=0.036)** وهي أصغر من مستوى المعنوية **/0.05/** وهذا ما يؤكد وجود انخفاض بمستوى **(ANC)** بسبب العلاج بالفيتامين E والجدول التالي يوضّح ذلك.

	المتوسط	الانحراف المعياري
ANC	5960	4023
ANC بعد 48 ساعة	4122	2106

- أمّا الـ **(CRP)** فكان له تغير ملحوظ بين قبل المعالجة بالفيتامين E وما بعد العلاج وهذا تبيّن أيضاً من القيمة الاحتمالية الناتجة عن الاختبار الاحصائي المطبّق والتي بلغت **(P-Value=0.01)** وهذا ما يدل على تغيّر مستوى الـ **(CRP)** بشكل معنوي وهام بين المشاهدة الأولى وبعد 48 ساعة.

	المتوسط	الانحراف المعياري
CRP	35.04	25.48
CRP بعد 48 ساعة	25.73	18.12

❖ **المرضى الشواهد:**

- تمت مراقبة حالة الشواهد لبعد 48 ساعة ومن دون علاجهم بالفيتامين E حيث لوحظ عدم انخفاض الـ **(WBC)** وذلك بحسب قيمة احتمالية بلغت **(P-Value=0.088)** وهي أكبر من مستوى المعنوية **/0.05/** وهذا دليل على عدم وجود فروق معنوية في الـ **(WBC)** بين البداية وبعد 48 ساعة.

	المتوسط	الانحراف المعياري
WBC	10477	5754
WBC بعد 48 ساعة	9665	4650

- بالنسبة للـ **(ANC)** كان مثل الـ **(WBC)** فلم يكن هنالك تأثير في معدله قبل وبعد 48 ساعة حيث بلغ **(P-Value=0.442)** والتي هي أكبر من مستوى المعنوية **/0.05/** أي لا يوجد فرق بين **(ANC)** قبل وبعد 48 ساعة.

	المتوسط	الانحراف المعياري
ANC	6370	4053
ANC بعد 48 ساعة	5830	2200

- التغير في الـ **(CRP)** بين أول مشاهدة وبعد 48 ساعة كان واضحاً وذلك من القيمة الاحتمالية الناتجة والتي بلغت **(P-Value=0.02)** وهي أقل من مستوى المعنوية **/0.05/** وهذا ما يدل على التغيّر في قيمة الـ **(CRP)** بعد 48 ساعة.

	المتوسط	الانحراف المعياري
CRP	45.04	29.76
CRP بعد 48 ساعة	34.92	21.13

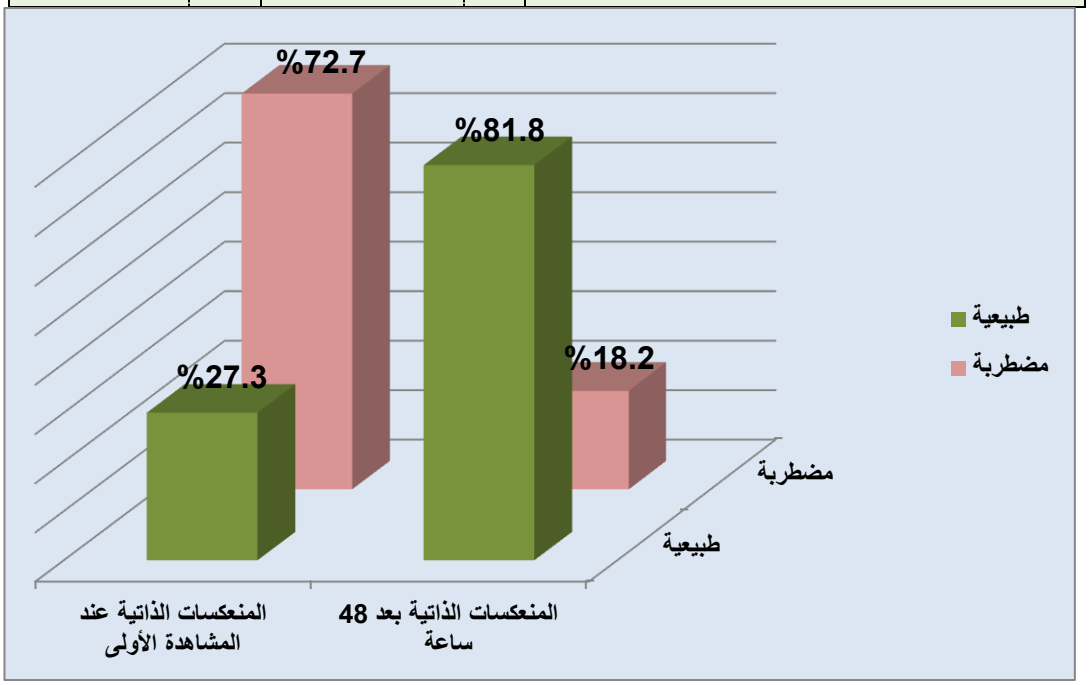
وبالنظر للتغطية الإنتانية المطبقة ومقارنة المرضى الذين يتلقون نفس التغطية الإنتانية مع بعضهم تبين مايلي:

	مرضى يتلقون تغطية خط أول (أمبيسلين مع أمينوغليكوزيد ± سيفوتاكسيم)						مرضى يتلقون تغطية خط ثان (فانكومايسين مع ميروبينيم أو سيبروفلوكساسين)					
عدد المرضى	الحالات (15 مريض)			الشواهد (19)			الحالات (27)			الشواهد (23)		
المتغيرات	CRP	ANC	WBC	CRP	ANC	WBC	CRP	ANC	WBC	CRP	ANC	WBC
P-Value	0.01	0,01	NS	0.02	NS	NS	0.007	0,001	0,04	0.01	NS	0,02

نلاحظ من الجدول السابق بأننا إذا أخذنا التغطية الإنتانية المتماثلة للحالات والشواهد بعين الإعتبار فإن النتائج تبقى مشابهة لنتائجنا السابقة عدا وجود تراجع تعداد الكريات البيض لدى الحالات و الشواهد الذين يتلقون صادات الخط الثاني وعدم حدوث هذا التراجع لدى مرضى الخط الأول من الصادات مما يقترح بأن سبب هذا التراجع هو استخدام صاد أقوى وأوسع طيفاً، والجدير بالذكر بأن هذا التراجع لم يترافق مع تغير قيم العدلات المطلقة لدى الشواهد والتي تحمل مشعراً إنتانياً أدق من تعداد الكريات البيض.

- ومن الجدير بالذكر بأن مرضى التوضع الصدري المعالجين بالفيتامين E والذين بلغ عددهم 11 مريض من أصل 42، كان التحسن لديهم هو الأفضل والأسرع مقارنة بباقي التوضعات وبالنسبة للشواهد ذوي التوضع نفسه كما يلي:
  - تحسّن حالة المريض بشكل واضح بالنظر للمنعكسات الذاتية له والمقارنة قبل وبعد 48 ساعة:

مرضى التوضع الصدري	طبيعية		مضطربة	
المنعكسات الذاتية عند المشاهدة الأولى	**3**	**%27.3**	**8**	**%72.7**
المنعكسات الذاتية بعد 48 ساعة	**9**	**%81.8**	**2**	**%18.2**



- كان التحسن لمرضى التوضع الصدري واضحاً أيضاً بالنسبة لقيم التحاليل كما يلي:

	P-Value	النتيجة
WBC قبل وبعد 48 ساعة	0.0193	**يوجد تحسن بعد 48 ساعة**
ANC قبل وبعد 48 ساعة	0.0227	**يوجد تحسن بعد 48 ساعة**
CRP قبل وبعد 48 ساعة	0.0465	**يوجد تحسن بعد 48 ساعة**

وهذا قد يقترح أهمية تطبيق مضادات الأكسدة في التوضعات الصدرية بالخاصة.

وبالمقارنة مع دراسة أجريت في صربيا، جامعة بيلغراد، قسم الأطفال عام 2014 (25) والتي تم فيها دراسة 34 حالة إنتان دم عند وليد و31 شاهد مع تطبيق فيتامين E للحالات ومراقبة فعالية الجملة المضادة للأكسدة في الدم عبر معايرة:

{superoxide dismutase, catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), and glutathione reductase (GR)}

وجد بأن تطبيق فيتامين E قد حفز بعض الأنظمة المضادة للأكسدة مثل (CAT) ولكنه من ناحية أخرى قد ثبط (GPx) وبالتالي كانت نتيجة هذه الدراسة بأن تطبيق قيتامين E روتينياً لمواليد إنتان الدم أمر قد لا يكون عقلانياً والحاجة للمزيد من الدراسات حول هذا الموضوع.

وأيضاً بالمقارنة مع دراسة أخرى أجريت في الولايات المتحدة الأمريكية، جامعة سان أنطونيو، قسم الأطفال عام 2001 (11) تم فيها تطبيق الميلاتونين بإعتباره مضاد أكسدة وكانس للجذور الحرة (مثل فيتامين E) لدى 20 وليد لديه إنتان الدم وإعادة التقييم المخبري بعد 48 ساعة واعتماد المشعر P لنفس المتغيرات والمقارنة بين الحالات والشواهد تبين مايلي:

CRP				ANC				WBC			
دراستنا		دراسة جامعة سان أنطونيو		دراستنا		دراسة جامعة سان أنطونيو		دراستنا		دراسة جامعة سان أنطونيو	
الحالات	الشواهد	الحالات	الشواهد	الحالات	الشواهد	الحالات	الشواهد	الحالات	الشواهد	الحالات	الشواهد
0.01	0.02	0.001	0.01	0.036	NS	0.01	NS	NS	NS	0.001	NS

وقد نتج عن هذه الدراسة فروق واضحة مخبرياً بين الحالات والشواهد وأوصت هذه الدراسة بفائدة تطبيق مضادات الأكسدة (الميلاتونين) كجزء من تدبير إنتان الدم عند الولدان.

التوصيات

بالرغم من الفروق الإيجابية بين الحالات والشواهد في الحالة السريرية والقيم المخبرية في دراستنا إلا أنه يبقى موضوع التطبيق الروتيني لفيتامين E في تدبير إنتان الدم جدلياً، ذلك لوجود مخاطر من فرط جرعته خاصة عند الخدج وناقصي وزن الولادة، ولعدم وجود دراسات كافية تثبت فعالية هذا الإجراء، ولعدم القدرة في دراستنا على عزل الطفل عن العوامل الأخرى التي قد تسيء للحالة العامة والقيم المخبرية كشروط العقامة الصارمة وإختيار التغطية الإنتانية المناسبة وإجراء التقييم المخبري خلال الساعات الأولى الباكرة من الحياة أو تأخر قبول الطفل بالشعبة المختصة لحين توفر شاغر، أو العوامل التي تحسن من الحالة العامة والقيم المخبرية كنقل الألبومين أو البلازما وتطبيق السورفاكتانت والمعالجة الباكرة بالصادات المناسبة، لذلك نوصي بتطبيق فيتامين E في حالات خاصة من إنتان الدم الوليدي وخاصة التوضع الصدري والتشديد على ضبط الجرعة بدقة والحذر عند تطبيقه لدى الخدج وناقصي وزن الولادة ومعايرة تركيزه المصلي بالدم للتأكد من مستواه المصلي إن لزم الأمر.

المراجع:

1. Perez EM, Weisman LE 1997 Novel approaches to the prevention and therapy of neonatal bacterial sepsis. Clin Perinatol 24:213–225
2. Nelson Text Book Of Pediatrics,20th edition. Infection of the neonatal infant, Chapter 109, Barbara And Andi, p:1233-1260
3. 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.
4. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics 2012; 129:1006.
5. Kurlat I, Stoll BJ, McGowan JE Jr. Time to positivity for detection of bacteremia in neonates. J Clin Microbiol 1989; 27:1068.
6. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. Curr Opin Infect Dis 2008; 21:223.
7. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J 2012; 31:799.
8. 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.
9. van der Poll T, Lowry SF. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? Shock 1995; 3:1.
10. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005; 6:2.
11. Effects of Melatonin Treatment in Septic Newborns Department of Cellular and Structural Biology, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX 78229-3900, U.S.A. [E.G., M.K., R.J.R., D.X.T.]; Department of Pediatrics.
12. Sokol RJ, Butler-Simon N, Conner C, et al. Multicenter trial of d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate for treatment of

vitamin E deficiency in children with chronic cholestasis. Gastroenterology 1993; 104:1727.
13. Zingg JM, Azzi A. Non-antioxidant activities of vitamin E. Curr Med Chem 2004; 11:1113.
14. Finer NN, Peters KL, Hayek Z, Merkel CL. Vitamin E and necrotizing enterocolitis. Pediatrics 1984; 73:387.
15. Maria Pacifici G. Effects of Vitamin E in Neonates and Young Infants. Int J Pediatr 2016; 4(5): 1745-57.
16. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, et al. Neonatal sepsis workups in infants >/=2000 grams at birth: A population-based study. Pediatrics 2000; 106:256.
17. Szabo G, Kodys K, Miller-Graziano CL. Elevated monocyte interleukin-6 (IL-6) production in immunosuppressed trauma patients. I. Role of Fc gamma RI cross-linking stimulation. J Clin Immunol 1991; 11:326.
18. Natta C, Machlin L. Plasma levels of tocopherol in sickle cell anemia subjects. Am J Clin Nutr 1979; 32:1359.
19. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. DRI Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. National Academies Press, Washington DC, 2000. p. 186.Availableat:file://books.nap.edu/catalog.php?record_id=9810#toc (Accessed on July 23, 2007).
20. Mirrett S, Weinstein MP, Reimer LG, et al. Relevance of the number of positive bottles in determining clinical significance of coagulase-negative staphylococci in blood cultures. J Clin Microbiol 2001; 39:3279.
21. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. Cytokine 1992; 4:361.
22. Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. N Engl J Med 2005; 352:1611.
23. Firestein GS, Roeder WD, Laxer JA, et al. A new murine CD4+ T cell subset with an unrestricted cytokine profile. J Immunol 1989; 143:518.
24. Alterations in antioxidant status during neonatal sepsis SANJAY BATRA, RAMESH KUMAR*, SEEMA*, ASHOK K. KAPOOR &

IBANANANDA RAY.Departments of Biochemistry and Paediatrics,Kalawati Saran Children' s Hospital,Bangla Sahib Marg, New DelhiÐ 110001, India.

25. Bajčetić M, Otašević B, Prekajski NB, Spasić S, Spasojević I. Antioxidative system in the erythrocytes of neonates with sepsis: the effects of vitamin E supplementation. Ann Clin Biochem 2014;51(Pt 5):550-6.