



بررسی علائم بالینی، عوامل خطر ساز، یافته‌های آزمایشگاهی، درمان دارویی و پیامد نهایی در نوزادان سررس مبتلا به سپسیس زودهنگام در بیمارستان افضل‌پور کرمان

علی حسینی نسب: دانشیار بیماری‌های عفونی کودکان، گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده پزشکی، مرکز آموزشی درمانی افضل‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ایران
مژگان پورامینی: پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، مرکز آموزشی درمانی افضل‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ایران

حسین قائدامینی: دستیار بالینی بیماری‌های جراحی، دانشکده پزشکی، بیمارستان گلستان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران* (نویسنده مسئول)
ghaedaminih@gmail.com

حبیبه احمدی پور: دانشیار پزشکی اجتماعی، گروه پزشکی اجتماعی و خانواده، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، پژوهشکده آینده پژوهی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

نیلوفر کلانتری نژاد: متخصص بیماری‌های کودکان، گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده پزشکی، مرکز آموزشی درمانی افضل‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ایران

سلیمان فرح بخش: مربی مهندسی بهداشت حرفه‌ای، گروه بهداشت حرفه‌ای، دانشکده علوم پزشکی، دانشکده علوم پزشکی سیرجان، سیرجان، ایران

نرگس مشایخی: متخصص بیماری‌های کودکان، گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده پزشکی، مرکز آموزشی درمانی افضل‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

سپسیس زودرس،
نوزادان،
ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۱۳

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۲/۱۶

زمینه و هدف: سپسیس یکی از مهم‌ترین علل مرگ و میر و ناتوانی در دوره نوزادی به شمار می‌آید و با تشخیص و درمان به موقع بیماری و با بهبود کیفیت مراقبت‌های حین زایمان و دوره نوزادی، می‌توان میزان بقای نوزادان را افزایش داد. پژوهش فوق با هدف تعیین علائم بالینی، عوامل خطر ساز، یافته‌های آزمایشگاهی، درمان دارویی و پیامد نهایی در نوزادان سررس مبتلا به سپسیس زودهنگام در بیمارستان افضل‌پور کرمان انجام گردید.

روش کار: این پژوهش یک مطالعه مقطعی از نوع توصیفی بود. پرونده‌های نوزادانی که از سال ۱۳۹۴ تا ۱۳۹۶ در بیمارستان افضل‌پور کرمان با تشخیص نهایی سپسیس زودرس بر اساس تشخیص بالینی یا آزمایشگاهی بستری شده‌اند با روش سرشماری به صورت در دسترس انتخاب و مورد بررسی گرفتند. یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی و همچنین نوع آنتی بیوتیک و ریسک فاکتورهای مادری و نوزادی با استفاده از فرم از پیش طراحی شده جمع‌آوری گردیدند. داده‌ها توسط نرم افزار SPSS نسخه ۲۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که ۵۹/۵٪ شرکت کنندگان دارای سپسیس زودرس پسر و ۴۰/۵٪ آن‌ها دختر بودند. شایع‌ترین علائم بالینی به ترتیب تاکی پنه (۷۴٪)، تغذیه نامناسب (۳۶٪)، آپنه (۳۲٪) و هیپو/هایپرترمی (۲۵٪) بودند. ۱۴/۵٪ شرکت کنندگان دارای کشت خون مثبت و ۸۵/۵٪ آن‌ها دارای کشت خون منفی بودند.

نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه سپسیس یکی از مهم‌ترین علل مرگ و میر دوران نوزادی به شمار می‌رود، توصیه می‌شود که با بهبود بخشیدن کیفیت بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان، آموزش‌های لازم جهت رعایت بهداشت و نیز آشنایی با علائم اولیه سپسیس صورت پذیرد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Hosseininasab A, Pouramini M, Ghaedamini H, Ahmadipour H, Kalantarinejad N, Farahbakhsh S, Mashayekhi N. Evaluation of the Clinical Signs, Predisposing Factors, Laboratory Symptoms, Treatment and Outcome of Term Infants Admitted in Afzalipour Kerman Hospital with the Diagnosis of Early Sepsis. Razi J Med Sci. 2023;30(2): 40-50.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

Evaluation of the Clinical Signs, Predisposing Factors, Laboratory Symptoms, Treatment and Outcome of Term Infants Admitted in Afzalipour Kerman Hospital with the Diagnosis of Early Sepsis

Ali Hosseininasab: Associate Professor of Pediatric Infectious Disease, Department of Pediatrics, School of Medicine, Afzalipour Hospital, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Mojgan Pouramini: General Practitioner, School of Medicine, Afzalipour Hospital, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Hossein Ghaedamini: Clinical Assistant of General Surgery, Department of Surgery diseases, School of Medicine, Golestan Hospital, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran (* Corresponding author) ghaedaminih@gmail.com

Habibeh Ahmadipour: Associate Professor of Community Medicine, Department of Social Medicine, School of Medicine, Social Determinants of Health Research Center, Institute for Futures Studies in Health, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Niloofer Kalantarinejad: Pediatrician, Department of Pediatrics, School of Medicine, Afzalipour Hospital, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Salman Farahbakhsh: Structor of Occupational Health Engineering, Department of Occupational Health, School of Medical Science, Sirjan Faculty of Medical Sciences, Sirjan, Iran

Narges Mashayekhi: Department of Pediatrics, School of Medicine, Afzalipour Hospital, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Abstract

Background & Aims: Sepsis is the principal cause of death in the first months of life and leads to 30-50% of infant mortality in developing countries (1). The prevalence of sepsis is reported differently in many countries. In developed countries, the prevalence of sepsis is 1-4 per 1,000 live births, while in poor and developing countries it is almost ten times higher (2). Neonatal sepsis leads to 25.2% of all neonatal deaths in Iran (3). The clinical signs of neonatal sepsis are nonspecific and may be mixed with non-infectious disorders such as aspiration syndrome and respiratory distress syndrome (4,5). The most important factor in reducing infant mortality from sepsis is appropriate and quick treatment (6).

On the other hand, the clinical signs of affected infants, including decreased neonatal reflexes, bradycardia, hypo/hyperthermia, respiratory distress, seizures, weakness and lethargy, apnea, and abdominal distension, are not sensitive enough to definitively diagnose sepsis. Blood tests and immunological tests also have less sensitive and specific compared to blood culture (7). Since sepsis is one of the most important causes of mortality and disability in the neonatal stage, with early diagnosis and treatment of the disease and improving the quality of care during delivery, neonatal survival can be increased, the clinical signs, predisposing factors, laboratory findings, treatment and outcome of neonates with the diagnosis of sepsis who admitted to Afzalipour hospital in Kerman were evaluated.

Methods: This was a descriptive and cross-sectional study. The statistical population was all infants admitted to Afzalipour Hospital in Kerman from 2015 to 2017. The sample size was determined with the census method (sample size = 200 infants). Infants with Complete Blood Count (CBC), arterial gas measurement, C Reactive Protein (CRP), blood and urine cultures, and Cerebrospinal fluid (CSF) were included in the present study. All neonates with a diagnosis other than sepsis were excluded from the study. Based on clinical and laboratory findings, neonates were classified into three groups:

- 1- Infants who had positive blood culture sepsis in addition to clinical and laboratory findings.
- 2- Neonates who had only laboratory and clinical findings of sepsis but their blood culture was negative.
- 3- Infants who had clinical signs of sepsis but were negative for laboratory findings and blood culture.

All infants were treated with antibiotics immediately after the tests. Clinical and laboratory findings as well as the type of antibiotic and maternal and neonatal risk factors were collected using a checklist. Outcomes of treatment were expressed as improvement and discharge, complications, and death. The collected data were analyzed using SPSS software version 25 (version 25, SPSS Inc., Chicago, IL). Quantitative data were presented as Mean \pm SD (standard deviation) and frequency and percentage.

Results: The highest age of infants was related to the birth group (91%). 59.5% of infants were male and 40.5% were female. The mean duration of admission was 9.76. 1.05 days. The most common clinical signs were tachypnea (74%), poor nutrition (36%), apnea (32%), and hypo/hyperthermia (25%) respectively.

Keywords

Early Sepsis,
Newborn,
Iran

Received: 04/03/2023

Published: 06/05/2023

The results showed that 91.5% of participants used ampicillin, 93% of them gentamicin, 84% of them used vancomycin, 52% of them used meropenem, 18.5% of them used metronidazole, 19.5% of them used amikacin, 18 % of them took cefotaxime, 19% of them used fluconazole, 1% of them used clindamycin and 1.5% of them used ceftazidime

Regarding the frequency distribution of risk factors, the results showed that 23.5% of participants had PROM (Premature rupture of Membrane), 11 % had maternal urinary tract infection, 12 % had maternal fever and 91.5% had low birth weight. The results showed that the mortality rate for participants was 78% and the rate of discharge and recovery was 22%. The results showed that the mean number of white blood cells was $16.468 \pm 0.103 \times 10^3$, and the mean CRP of the participants was 22.6 ± 2.8 . The results of this study also showed that 14.5% of participants had positive blood cultures and 85.5% of them had negative blood cultures.

Conclusion: Systemic and local infections are very common in infants. Sepsis is a systemic response to infection and is divided into early, late and nosocomial types (17).

The results showed that 59.5% of the participants who had early sepsis were male and 40.5% of them were female, which is consistent with the results of Khalili et al. (13). While in the textbooks, the incidence of male infants is twice as high as female infants (18). In the study of Arab Mohammadi et al., 60% of patients were boys and 40% were girls. In this study, the most common clinical symptoms were tachypnea (74%), hypo/hyperthermia (25%), and tachycardia (5%), respectively, which is consistent with the results of Hengst et al. (10) while it is not similar to the results of Khalili et al. (13), Santana et al. (9) and Vergnano et al. (14). In other textbooks, the most common clinical symptoms are fever, jaundice, respiratory distress, hepatomegaly, anorexia, vomiting, and cyanosis (19). In the study of Shiva et al. (20), a total of three symptoms of tachycardia, tachypnea, hypothermia had a sensitivity of 53.6% and a specificity of 100% in identifying sepsis with positive blood culture. In the study of Arab Mohammadi et al. (21), hyperthermia, jaundice, respiratory distress, hepatomegaly, anorexia, vomiting, lethargy, and cyanosis were reported as the most common symptoms of sepsis.

Investigation of 500 infants suspected of sepsis, temperature instability, and respiratory symptoms were the most common symptoms. The results showed that 14.5% of the participants had positive blood cultures and 85.5% of them had negative blood cultures. This rate (positive blood culture) was 15.4% for the study of Khan et al (22). This rate was 14% in the study of Manucha et al. (23) in India. The reason for the lack of positive blood culture is neonatal SEPSIS is one of the diseases in which the actual number of cases is much less than the number of suspected cases and laboratory-related problems also play an important role in this results (24). The prevalence of sepsis with positive blood culture has been reported in the study of Shiva et al. 25% (20), Samaei et al. 41% (25), and Hosseini et al. The results showed that the mean CRP of the participants in our study was 22.6 ± 2.8 . According to textbooks, if CRP is performed in combination with other tests, it is effective in screening for sepsis, but if used alone as a primary test to look for infection, it helps in less than 10% of definite diagnoses (26, 27). CRP sensitivity has been reported from 46 to 74% in various studies (28). In the meta-analyses about this subject, the first time CRP sensitivity was 39%, CPR specificity was 92.5%, positive predictive value was 53.2% and negative predictive value was 93.6%. Therefore, it seems that the serum level of CRP for the first time at the time of admission in infants suspected of early neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit (NICU) has no value in determining sensitivity (29). In the study by Zecca et al, the negative predictive value of CRP was 100% (30 %). A study by Cetinkaya et al on 100 infants suspected of having early neonatal sepsis showed that the diagnostic power of CRP increased over time and peaked 24 to 48 hours after the onset of sepsis, which is consistent with our study (31). Therefore, if serum CRP levels remain negative 24 hours after the onset of clinical symptoms, the high negative predictive value is 99%, and antibiotic therapy can be discontinued in the absence of strong clinical suspicion of sepsis (32).

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Hosseinasab A, Pouramini M, Ghaedamini H, Ahmadipour H, Kalantarinejad N, Farahbakhsh S, Mashayekhi N. Evaluation of the Clinical Signs, Predisposing Factors, Laboratory Symptoms, Treatment and Outcome of Term Infants Admitted in Afzalipour Kerman Hospital with the Diagnosis of Early Sepsis. *Razi J Med Sci.* 2023;30(2): 40-50.

***This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

مقدمه

سپسیس و ناتوانی های دوران بعدی، درمان مناسب و سریع است. لیکن تشخیص قطعی سپسیس با کشت باکتریایی انجام می شود و این روش تشخیصی با صرف زمان طولانی و حیاتی همراه می باشد و به این علت ایجاد مشکل می کند (۶).

از سوی دیگر علائم بالینی نوزادان مبتلا شامل کاهش رفلکس های نوزادی، برادی کاردی، هیپو یا هیپرترمی، دیسترس تنفسی، تشنج، ضعف و بی حالی، آپنه و اتساع شکم، برای تشخیص قطعی سپسیس حساسیت کافی ندارند و همچنین یافته های آزمایشگاهی شامل شمارش سلول های خونی و آزمون های ایمونولوژی نیز در مقایسه با کشت خون، حساسیت و ویژگی کمتری دارند (۷).

به همین دلیل محققین و پزشکان تعداد دیگری از نشانگرهای بیوشیمیایی خون را مورد آزمایش قرار داده اند تا امکان تشخیص دقیق سپسیس را در کوتاه ترین زمان ممکن، مورد بررسی قرار دهند و تحقیقات در این زمینه ادامه دارد (۸).

سانتانا و همکاران در پژوهشی از نوع توصیفی-تحلیلی ویژگی ۹۲٪ و حساسیت ۸۰٪ برای CRP را ذکر نمودند (۹).

هنگامست و همکاران در پژوهشی جهت بررسی ۴۵۵ نوزاد مشکوک به سپسیس نشان دادند ناپایداری درجه حرارت و علائم تنفسی شایع ترین علائم سپسیس به شمار می روند (۱۰).

مزر و همکاران در پژوهشی از نوع توصیفی - تحلیلی نشان دادند که سطح CRP در بدو ورود نوزاد به NICU و به خصوص در ۱۲ ساعت اولیه بروز علائم سپسیس پایین می باشد (۱۱).

مصیبه و همکاران درباره ی سپسیس نوزادی در پژوهشی نشان دادند که شایع ترین تظاهر بالینی دیسترس تنفسی و در مطالعات دیگر خوب شیر نخوردن و کاهش رفلکس های نوزادی بود (۱۲).

خلیلی و همکاران پژوهشی را جهت بررسی شایع ترین علائم بالینی و آزمایشگاهی در نوزادان مشکوک به سپسیس در شهر تهران انجام دادند. نتایج نشان دهنده ی آن بود که شایع ترین علائم بالینی خوب شیر نخوردن، بی حالی و هیپو رفلکسی می باشد (۱۳).

ورنانو و همکاران پژوهشی را جهت بررسی سپسیس نوزادی در کشورهای در حال توسعه انجام دادند. نتایج

سپسیس یا عفونت خون وضعیتی است که در آن بدن نسبت به عفونت و التهاب واکنش نشان می دهد. نوزادان یا شیرخواران زیر ۲ ماه، به دلیل ضعف سیستم ایمنی بیشتر مستعد سپسیس هستند. سپسیس علت اصلی مرگ در ماه های اول تولد است و مسبب ۵۰-۳۰٪ مرگ و میر نوزادان در کشورهای در حال توسعه می باشد. به علاوه این نوزادان به دلیل بستری طولانی مدت در بخش های نوزادان و قرار گرفتن در معرض انواع روش های تهاجمی و مداخلات مختلف، در معرض انواع عفونت ها با ارگانسیم های مقاوم می باشند (۱).

شیوع سپسیس در کشورهای مختلف، متفاوت گزارش شده است. در کشورهای پیشرفته، شیوع سپسیس معادل ۴-۱ در هر ۱۰۰۰ تولد زنده است، در حالی که در کشورهای فقیر و در حال توسعه تقریباً ده برابر بیشتر گزارش می شود. در ایالات متحده سالانه ۳۲۰ هزار نوزاد به سپسیس مبتلا می شوند (۲).

آمارهای رسمی نشان می دهند که سپسیس نوزادی، ۲۵/۲ درصد از کل موارد مرگ نوزادان را در ایران به خود اختصاص داده است که به تنهایی از مجموع مرگ و میر نوزادان ناشی از بیماری های دستگاه گوارش، سیستم عصبی مرکزی، کلیه و مجاری ادراری و سرطان ها بیشتر است (۳).

علائم بالینی سپسیس نوزادی غیر اختصاصی است و ممکن است با یک سری از اختلالات غیر عفونی مثل: سندرم آسپیراسیون و سندرم دیسترس تنفسی اشتباه شود (۴). تشخیص سریع و زود هنگام این بیماری می تواند به کاهش مرگ و میر ناشی از سبتیسمی در نوزادان کمک نماید (۵).

در سپسیس زودرس عفونت های سیستمیک در هفته ی اول تظاهر پیدا می کنند و اغلب در ۲۴ ساعت اول زندگی تظاهر پیدا کرده و مرگ و میر بالایی دارد. منشا عفونت معمولاً ارگانسیم دستگاه تناسلی مادری می باشد که ممکن است به وسیله ی باکتری یا عفونت حاصل از مادر در طول بارداری، زایمان زودرس، پارگی کیسه ی آب طول کشیده بیشتر از ۲۴ ساعت، عفونت جفت، و مایع آمنیوتیک واژینال در طول زایمان ایجاد شود (۳-۱).

مهم ترین عامل در کاهش مرگ و میر نوزادان دچار

مغزی نخاعی (CSF) جهت کشت عفونت جستجو شدند و سپسیس زودرس برای آن‌ها تایید گردید، وارد پژوهش حاضر گشتند (Inclusion Criteria). کلیه نوزادانی که تشخیص غیر از سپسیس زودرس داشتند از مطالعه خارج گردیدند (Exclusion Criteria).

همچنین بر اساس یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی، نوزادان در سه گروه طبقه بندی شدند:

۱- نوزادانی که علاوه بر یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی، سپسیس زودرس کشت خون مثبت داشتند.

۲- نوزادانی که تنها یافته‌های آزمایشگاهی و بالینی سپسیس زودرس را داشتند ولی کشت خون آن‌ها منفی بود.

۳- نوزادانی که علائم بالینی سپسیس زودرس را داشتند ولی از نظر یافته‌های آزمایشگاهی و کشت خون منفی بودند.

همه نوزادان بلافاصله پس از انجام آزمایش‌ها تحت درمان آنتی بیوتیکی قرار گرفتند. یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی و همچنین نوع آنتی بیوتیک و ریسک فاکتورهای مادری و نوزادی با استفاده از فرم از پیش طراحی شده (چک لیست) جمع آوری گردیدند. پیامدهای درمان به صورت بهبودی و ترخیص، ایجاد عوارض و فوت بیان شد. اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ی ۲۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده‌های کمی به صورت $Mean \pm SD$ (میانگین و انحراف معیار) و فراوانی و درصد نمایش داده شد.

طی انجام این پژوهش اطلاعات شرکت کنندگان محرمانه باقی ماند. این پژوهش با کد اخلاق IR.KMU.AH.1396.154 تصویب گردید.

یافته‌ها

۹۱ درصد نوزادان کمتر از یک روز سن داشتند. ۶٪ آن‌ها یک روزه، ۱۵٪ دو روزه، ۵٪ درصد پنج روزه و ۱ درصد شش روزه بودند. ۵۹٪ نوزادان پسر بودند. میانگین مدت زمان بستری بیماران $1/05 \pm 9/76$ روز بود. شایع ترین علائم بالینی به ترتیب شامل تاکی پنه

این پژوهش نشان داد که پاتوژن‌های سپسیس نوزادی در این کشورها نسبت به کشورهای توسعه یافته متفاوت است و اکثراً گرم منفی‌ها و استافیلوکوک آرنوس هستند (۱۴).

بشار و همکاران پژوهشی را بر روی ۱۰۲ مورد کشت خون مثبت انجام دادند. نتایج نشان داد که نوزادان مذکر ۲/۱۷ درصد بیشتر از نوزادان دختر به سپتیسمی مبتلا شده بودند (۱۵). پارک و همکاران در پژوهشی بی‌اشتهایی و هیپو رفلکسی را به عنوان شایع ترین علائم سپسیس معرفی نمودند (۱۶).

با توجه به ضرورت و اهمیت مطالب ارائه گردیده در قسمت مقدمه و بیان مسئله و با توجه به اینکه سپسیس یکی از مهم ترین علل مرگ و میر و ناتوانی در دوره نوزادی به شمار می‌آید، با تشخیص و درمان به موقع بیماری و با بهبود کیفیت مراقبت‌های حین زایمان و دوره نوزادی، می‌توان میزان بقای نوزادان را افزایش داد. لذا، این پژوهش با هدف بررسی علل و عوامل تاثیرگذار در سپسیس زودرس نوزادی و راهکارهای درمانی و تشخیصی بر اساس مرور مقالات و انجام پژوهش میان ۲۰۰ بیمار بستری در بیمارستان افضلی پور کرمان انجام گردید.

روش کار

این پژوهش یک مطالعه از نوع توصیفی و مقطعی جهت بررسی علائم بالینی، عوامل خطر ساز، یافته‌های آزمایشگاهی، درمان دارویی و پیامد نهایی در نوزادان سررس مبتلا به سپسیس زودهنگام در بیمارستان افضلی پور کرمان در سال‌های ۱۳۹۴ تا ۱۳۹۶ می‌باشد. جامعه آماری این پژوهش کلیه نوزادان بستری شده در بیمارستان افضلی پور کرمان از سال ۱۳۹۴ تا ۱۳۹۶ بود که با تشخیص نهایی سپسیس زودرس بر اساس تشخیص بالینی یا آزمایشگاهی بستری شده‌اند و با روش سرشماری به صورت در دسترس انتخاب و مورد بررسی گرفتند (حجم نمونه=۲۰۰ نفر). نوزادان ترمی که به وسیله‌ی آزمایش کامل خون (CBC)، اندازه گیری گازهای شریانی، کشت ادرار، پروتئین واکنشی C (CRP)، کشت خون و ادرار و مایع

سفید $10^3 \pm 0/14 \times 10^3 \times 16/468$ (۲۲٪) دارای لوکوپنی و ۸۸٪ دارای لوکوسیتوز) و میانگین CRP شرکت کنندگان $2/8 \pm 22/6$ بود. همچنین نتایج این پژوهش نشان داد که ۱۴/۵٪ شرکت کنندگان دارای کشت خون مثبت بودند.

بحث

عفونت‌های سیستمیک و موضعی در نوزادان از شیوع بالایی برخوردارند. سپسیس یک پاسخ سیستمیک به عفونت می باشد و به انواع زودرس، دیررس و بیمارستانی تقسیم می‌شوند (۱۷). نتایج نشان داد که ۵۹/۵٪ شرکت کنندگان داری سپسیس زودرس مذکر و ۴۰/۵٪ آن‌ها مونث بودند که با نتایج پژوهش خلیلی و همکاران همخوانی دارد (۱۳). در حالی که در مراجع، میزان ابتلاء نوزادان پسر دو برابر نوزادان دختر می‌باشد (۱۸). در پژوهش عرب محمدی و همکاران ۶۰ درصد بیماران را پسران و ۴۰ درصد را دختران تشکیل داده بودند.

در این پژوهش شایع ترین علائم بالینی به ترتیب شامل تاکی پنه (۷۴٪)، هیپو/هایپرترمی (۲۵٪) و تاکی کاردی (۵٪) بودند که با نتایج پژوهش هنگست و همکاران (۱۰) همخوانی دارد؛ در حالی که خلاف جهت پژوهش های صورت گرفته توسط خلیلی و همکاران

(۷۴٪)، تغذیه نامنما سب (Poor feeding) برابر با ۳۶٪، آپنه (۳۲٪)، هیپو/هایپرترمی (۲۵٪)، کاهش فشار شریانی (۱۹٪)، تشنج (۱۵٪)، اسهال (۱۳) و تاکی کاردی (۲) بودند.

نتایج نشان داد که برای ۹۱/۵٪ شرکت کنندگان آمپی سیلین، ۹۳٪ آن‌ها جنتامایسین، ۸۴٪ آن‌ها ونکو مایسین، ۵۲٪ آن‌ها مروپنم، ۱۸/۵٪ آن‌ها مترونیدازول، ۱۹/۵٪ آن‌ها آمیکاسین، ۱۸٪ آن‌ها سفوتاکسیم، ۱۹٪ آن‌ها فلوکونازول، ۱٪ آن‌ها کلیندامایسین و ۱/۵٪ سفتازیدیم مصرف نمودند.

در مورد توزیع فراوانی عوامل خطر نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ۲۳/۵٪ شرکت کنندگان دچار پارگی زودرس کیسه آب (Premature rupture of membranes) بودند، ۶٪ دچار خونریزی مادر حین بارداری و ۸/۵٪ وزن کم هنگام تولد داشتند. دیگر عوامل تب بالای مادر (۱۲٪)، عفونت ادراری مادر (۱۱٪)، کوریوآمینیوت (۵٪) و زایمان سزارین طبیعی (۵۵٪) بود.

در مورد پیامد بیماری نتایج نشان داد که میزان مرگ و میر برای شرکت کنندگان ۷۸٪ و میزان ترخیص و بهبودی ۲۲٪ بود. در ارتباط با شواهد آزمایشگاهی نتایج نشان دادند که میانگین تعداد گلبول‌های

جدول ۱- توزیع فراوانی عوامل خطر

عامل خطر	مثبت	فراوانی	درصد
PROM	منفی	۴۷	۲۳/۵
	مثبت	۱۵۳	۷۶/۵
خونریزی مادر حین بارداری	منفی	۱۲	۶
	مثبت	۱۸۸	۹۴
وزن کم هنگام تولد	منفی	۱۷	۸/۵
	مثبت	۱۸۳	۹۱/۵
عفونت ادراری مادران	منفی	۲۲	۱۱
	مثبت	۱۷۸	۸۹
تب بالای مادران	منفی	۲۴	۱۲
	مثبت	۱۷۶	۸۸
کوریوآمینیوت	منفی	۱۰	۵
	مثبت	۱۹۰	۹۵
نوع زایمان	طبیعی	۱۱۰	۵۵
	سزارین	۹۰	۴۵

در فراتحلیل‌های صورت گرفته در این خصوص، حساسیت CRP نوبت اول ۳۹٪، ویژگی ۹۲/۵٪، ارزش اخباری مثبت ۵۳/۲٪ و ارزش اخباری منفی ۹۳/۶٪ بود. لذا، به نظر می‌رسد سطح سرمی CRP نوبت اول در بدو ورود نوزادان مشکوک به سپسیس زودرس نوزادی به بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان، ارزشی در تعیین حساسیت نداشته باشد (۲۹).

در مطالعه زیکا و همکاران ارزش اخباری منفی CRP‌های اندازه‌گیری شده به طور متوالی، ۱۰۰٪ بود و در نوزادانی که بر اساس نتیجه منفی CRP نوبت دوم، درمان آنتی‌بیوتیکی قطع شده بود، در پی‌گیری یک ماهه هیچ مورد عود مشاهده نشد (۳۰).

مطالعه ستین‌کایا و همکاران بر روی ۱۰۰ نوزاد مشکوک به سپسیس زودرس نوزادی نشان داد با گذشت زمان قدرت تشخیصی CRP افزایش می‌یابد و بیشترین میزان آن ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از شروع تظاهرات سپسیس است که این نتایج با مطالعات حاضر نیز همخوانی دارد (۳۱).

بنابراین اگر سطح سرمی CRP، ۲۴ ساعت پس از شروع علائم بالینی همچنان منفی باقی بماند، ارزش اخباری منفی بالایی در حد ۹۹٪ دارد و در صورت عدم وجود شک بالینی قوی برای سپسیس می‌توان درمان آنتی‌بیوتیکی را قطع نمود (۳۲).

بر طبق مطالعات گذشته مثبت بودن سطح سرمی CRP، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از شروع تظاهرات بالینی، می‌تواند با حساسیت بسیار بالایی نشانگر وجود سپسیس باشد. بنابراین می‌توان از سطح سرمی CRP و به ویژه سطح متوالی آن برای تشخیص قطعی سپسیس نوزادی و همچنین ادامه یا قطع درمان آنتی‌بیوتیکی در نوزادان مشکوک به سپسیس زودرس نوزادی استفاده نمود و با توجه به ارزش اخباری منفی بالای CRP‌های متوالی، در صورت منفی بودن آن شاید بتوان آنتی‌بیوتیک را قطع نمود (۳۳).

در مجموع سپسیس زودرس یکی از مهم‌ترین علل مرگ و میر نوزادان می‌باشد که شیوع آن در کشورهای در حال توسعه تقریباً ۱۰ برابر کشورهای پیشرفته گزارش شده است (۳۴). علائم بالینی و یافته‌های

(۱۳)، سانتانا و همکاران (۹) و ورگنانو و همکاران (۱۴) می‌باشد. در منابع دیگر هم شایع‌ترین علائم بالینی تب، زردی، دیسترس تنفسی هیپاتومگالی، بی‌اشتهایی، استفراغ و سیانوز هستند (۱۹).

در پژوهش شیوا و همکاران (۲۰) مجموع سه علامت تاکی‌کاردی، تاکی‌پنه، هیپوترمی حساسیت ۵۳/۶٪ و ویژگی ۱۰۰٪ در شناسایی سپسیس با کشت خون مثبت داشته است.

در پژوهش عرب‌محمدی و همکاران (۲۱) هیپوترمی، زردی، دیسترس تنفسی، هیپاتومگالی، بی‌اشتهایی، استفراغ، لتارژی و سیانوز به ترتیب شایع‌ترین علائم سپسیس گزارش شده‌اند.

در بررسی ۵۰۰ نوزاد مشکوک به سپسیس ناپایداری درجه‌ی حرارت و علائم تنفسی شایع‌ترین علائم بودند. نتایج پژوهش نشان داد که ۱۴/۵٪ شرکت‌کنندگان دارای کشت خون مثبت و ۸۵/۵٪ آن‌ها دارای کشت خون منفی بودند. این میزان (کشت خون مثبت) برای پژوهش‌خوان همکاران (۲۲) نیز ۱۵/۴٪ بود. این میزان در پژوهش مانوچا و همکاران (۲۳) در هندوستان ۱۴٪ بود.

علت کم بودن موارد مثبت کشت خون به این دلیل است که سپسیس زودرس نوزادی از جمله بیماری‌هایی است که تعداد موارد واقعی بیماری بسیار کمتر از موارد مشکوک به بیماری است و مشکلات مرتبط با آزمایشگاه نیز نقش مهمی در این زمینه دارند (۲۴).

همچنین شیوع سپسیس با کشت خون مثبت در پژوهش شیوا و همکاران ۲۵٪ (۲۰)، سمعی و همکاران ۴۱٪ (۲۵)، و حسینی و همکاران ۲۲٪ (۲۶) گزارش شده است.

نتایج نشان داد میانگین CRP شرکت‌کنندگان در پژوهش حاضر $22/6 \pm 2/8$ بود. براساس کتب مرجع در صورتی که CRP همراه با سایر تست‌ها انجام شود در غربالگری مؤثر است ولی اگر به تنهایی به عنوان یک تست اولیه برای جستجوی عفونت به کار رود، در کمتر از ۱۰٪ موارد به تشخیص کمک می‌کند (۲۷). حساسیت CRP از ۴۶ تا ۷۴ درصد در پژوهش‌های مختلف ذکر گردیده است (۲۸).

آزمایشگاهی حتی ممکن است قبل از تولد نوزاد وجود داشته باشد که متخصص زنان و اطفال بایستی متوجه وجود اینگونه علائم باشند (۳۵).

تاکیکاردی جنین در مرحله دوم زایمان ممکن است علامتی از عفونت جنین و ضریب آپگار پائین در هنگام تولد نشانه اولیه سپسیس باشد (۳۶).

م شاهدات کلینیکی علی رغم محدودیت تشخیصی بهترین وسیله برای تشخیص زودرس عفونت های باکتریال نوزادان می باشد (۳۷).

علائم اولیه سپسیس اغلب جزئی و شبیه علائم بسیاری از بیماری های غیر عفونی نوزادی می باشد (۳). اختلال تغذیه، کاهش تحریک پذیری و اصطلاحاً Not doing well - Not looking well ممکن است تنها علامت اولیه سپسیس بوده و گاه علائم ابتدائی خیلی بارز و شدید به صورت دیسترس تنفسی، آپنه و هیپوتونی، تظاهر نموده که در این موارد تشخیص آسان تر می باشد (۳۸).

با توجه به غیر اختصاصی بودن علائم کلینیکی در صورتی که پزشک از نظر سابقه حاملگی، وضعیت زایمان، احیاء، شرایط نگهداری نوزاد تا زمان مراجعه و علائم بالینی به سپسیس مشکوک می شود، بایستی نوزاد را در بخش بستری کرده و اقدامات آزمایشگاهی لازم را برای تأیید تشخیص درخواست نماید (۳۹).

لازم است در اسرع وقت درمان آنتی بیوتیکی مناسب بر مبنای سن زمان مراجعه، علائم بیماری، شیوع میکروب ها و نیز بیماری های همراه از قبیل مننژیت، استئومیلیت، پنومونی و غیره شروع شده و نتیجه آزمایش های درخواستی پیگیری شود (۴۰). از نظر یافته های آزمایشگاهی جدا کردن میکروارگانسیم از خون، مایع نخاع، ادرار و سایر نقاط بدن مهم ترین وسیله برای تأیید تشخیص سپسیس می باشد، ولی گاهی اوقات این آزمایش ها منفی بوده و تا زمان اخذ نتیجه مدتی طول می کشد. بنابراین از سایر تست های غیر اختصاصی مانند شمارش کامل سلول های خون محیطی، شمارش گلبول های سفید نارس، و پلاکت استفاده می گردد (۴۱-۴۳).

در این مطالعه، سه، وزن تولد، مدت کمت - بر از ۲۵۰۰

گرم، خونریزی مادر حین بارداری، و PROM به عنوان ریسک فاکتورهای مرگ و میر به دست آمد. این فاکتورها با نتایج پژوهش های مشابه صورت گرفته مانند برحمن و همکاران (۴۴)، حوسانی و همکاران (۴۵) و فوجتا و همکاران (۴۶) همخوانی دارد که توجه به آن ضروری به نظر می رسد.

احتمالاً وقوع PROM و خونریزی های دوران بارداری باعث انتقال عفونت های دستگاه تناسلی مادر به جنین گردیده و باعث افزایش میزان مورتالیتی می شود (۴۱).

در سایر مطالعات مشابه، وزن تولد پایین و سن تولد کم نیز از فاکتورهای مرتبط با مرگ نوزادان بود که این نکته نشان می دهد که احتمالاً وزن تولد پایین و سن تولد کم یکی از عوامل مستقل مرگ نوزادان محسوب می شود. از سویی پره ترم بودن نیز به عنوان یکی از ریسک فاکتورهای اصلی سپسیس زودرس می باشد که در پژوهش حاضر مورد ارزیابی قرار نگرفته است (نوزادان ترم بر سر سی گشتند). با توجه به اینکه وزن کم تولد و سن پایین از علل سپسیس می باشند لذا توجه به مراقبت های قبل از تولد می تواند کمک شایانی به کاهش میزان آن نماید.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که شایع ترین آنتی بیوتیک های شرکت کنندگان شامل آمپی سیلین، جنتامایسین، ونکومایسین و مروپنم بودند که بیشتر آن ها جز گروه وسیع الطیف بوده و احتمالاً در بیشتر موارد به صورت تجربی تجویز گردیده اند. در پژوهش رفعتی و همکاران موثرترین آنتی بیوتیک بر روی گرم مثبت ها ونکومایسین، و بر روی گرم منفی ها ایمی پنم بود (۴۷). نتایج پژوهش حاضر نشان دهنده این حقیقت می باشد که چون آمپی سیلین ها و سفالسپورین ها آنتی بیوتیک های وسیع الطیف در درمان گرم مثبت ها و گرم منفی ها هستند که به صورت بی رویه توسط پزشکان بیمارستان تجویز می گردند، ممکن است موجب افزایش میزان مقاومت آنتی بیوتیک ها شوند. لذا، ضروری می باشد که تجویز آنتی بیوتیک در بیمارمان مبتلا به سپسیس توسط پزشکان به صورت اصولی و صحیح انجام شود. همچنین ممکن است میزان بالای مورتالیتی در پژوهش حاضر مرتبط با الگوی

تجویز آنتی بیوتیک‌ها باشد.

با توجه به آنکه تاکنون پژوهشی در ارتباط با نوع آنتی بیوتیک و زمان شروع مصرف آنتی بیوتیک و ارتباط آن‌ها با میزان بهبودی و یا مرگ در منطقه انجام نگردیده است، انجام پژوهش‌های تکمیلی در ارتباط با این موضوع توصیه می‌شود. همچنین برگزاری کارگاه‌ها و دوره‌های آموزشی در ارتباط با تجویز آنتی بیوتیک مناسب بر حسب شرایط برای پزشکان برگزار شود.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که میزان مورتالیتی شرکت کنندگان برابر با ۷۸٪ می‌باشد. این میزان در پژوهش غیبی و همکاران برابر با ۴۸٪ بود (۴۷) و میزان مرگ میر در پژوهش حاضر بسیار بالاتر از پژوهش‌های مشابه می‌باشد (۴۸-۵۰) که نیازمند توجه بیشتر مسئولین و سیاست گذاران بهداشتی به این موضوع می‌باشد و در صورتی که علت آن ناشی از مراقبت‌های و بهداشت ضعیف بخش مراقبت‌های ویژه باشد اصلاح گردد. از سویی میزان مرگ و میر در آمارهای مختلف بین ۱۵ تا ۵۰٪ گزارش شده (۴۲) که آمار نسبتاً بالایی می‌باشد که دو علت عمده آن پره ترم بودن و وزن کم هنگام تولد می‌باشند. زیرا بعضی از نوزادان نارس می‌باشند که در نوزادان نارس ایمنی پایین می‌باشد. همچنین بعضی نوزادان محدودیت رشد داخل رحمی دارند که خود عامل مستعد کننده سپسیس می‌باشد (۴۳). پژوهش حاضر مانند سایر پژوهش‌ها دارای محدودیت‌هایی نیز بود که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به بازه‌ی زمانی محدود، حجم نمونه‌ی محدود، تک مرکزی بودن، عدم ارزیابی ارتباطی بین الگوی تجویز آنتی بیوتیک (نوع آنتی بیوتیک، زمان شروع، میزان مصرف)، عدم ارزیابی ارتباط سپسیس زودرس با مشکلات قلبی (۵۱) و با میزان مرگ و میر اشاره نمود.

نتیجه‌گیری

با توجه به شیوع نسبتاً بالای سپسیس زودرس در پژوهش حاضر نسبت به سایر پژوهش‌ها و با توجه به اینکه سپسیس زودرس یکی از مهم‌ترین علل مرگ و میر دوران نوزادی به شمار می‌رود، توصیه می‌شود که علل این موضوع به دقت مورد بررسی قرار گیرد و با بهبود

بخشیدن کیفیت بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان که می‌تواند یکی از علل اصلی شیوع بالای این عارضه باشد، آموزش‌های لازم جهت رعایت بهداشت و نیز آشنایی با علائم اولیه سپسیس زودرس صورت پذیرد. با توجه به اینکه شایع‌ترین عوامل خطر سپسیس زودرس در پژوهش حاضر پارگی زودرس کیسه آب، خونریزی مادر حین بارداری، وزن کم هنگام تولد، تب بالای مادر و عفونت ادراری مادر بود، توجه به این موارد ضروری به نظر می‌رسد و توصیه می‌شود این عوامل به اطلاع مسئولین مربوطه رسانده شود تا سیاست‌گذاری‌ها و تصمیم‌گیری‌های لازم در خصوص بهبود موارد فوق اتخاذ گردد.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی کرمان است. پژوهشگران بر خود لازم می‌دانند که از تمامی مسئولین محترم دانشگاه علوم پزشکی کرمان که با ارائه‌ی همکاری‌های لازم مسیر پژوهش فوق را هموار نمودند، مراتب قدردانی و تشکر خود را به جا آورند.

References

1. Korang SK, Safi S, Nava C, Gordon A, Gupta M, Greisen G, Lausten-Thomsen U, Jakobsen JC. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis. *Cochrane DataSyst Rev.* 2021;5.
2. Deshmukh M, Mehta S, Patole S. Sepsis calculator for neonatal early onset sepsis—a systematic review and meta-analysis. *J Mat Fet Neonat Med.* 2021 Jun 3;34(11):1832-40.
3. Naghavi M. Mortality in 18 Provinces in Islamic Republic of Iran, 2001. Iran, Tehran: Deputy of Health, Ministry of Health and Medical Education; 2003: 171-73. [In Persian].
4. Polcwiartek LB, Smith PB, Benjamin DK, Zimmerman K, Love A, Tiu L, Murray S, Kang P, Ebbesen F, Hagström S, Clark RH. Early-onset sepsis in term infants admitted to neonatal intensive care units (2011–2016). *J Perinatol.* 2021 Jan;41(1):157-63.
5. Polcwiartek LB, Smith PB, Benjamin DK, Zimmerman K, Love A, Tiu L, Murray S, Kang P, Ebbesen F, Hagström S, Clark RH. Early-onset sepsis

- in term infants admitted to neonatal intensive care units (2011–2016). *J Perinatol.* 2021 Jan;41(1):157-63.
6. Polin RA. Early-onset neonatal sepsis: Finding a needle in a haystack. *J Pediatr.* 2021 Jul 1;234:1-3.
7. Ko MH, Chang HY, Li ST, Jim WT, Chi H, Hsu CH, et al. An 18-year retrospective study on the epidemiology of early-onset neonatal sepsis-emergence of uncommon pathogens. *Pediatr Neonatol.* 2021 May 17.
8. Manzoni P, Messina A, Ceratto S, Tognato E, Stronati M, Auriti C, Italian Society of Neonatology's Italian Task Force for the Study, Prevention of Neonatal Fungal Infections, Meyer M, Cattani S, Betta M, Memo L. Early hyperglycaemia was linked to a risk of late-onset sepsis in very low birth weight preterm infants in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatrica.* 2021 Jun 26.
9. Santana RC, Garcia-munoz F, Reyes D, Gonzalez G, Dominguez C, Domenech E. Role of cytokines (interleukin-1 β , 6, 8, tumor necrosis factor- α , and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr.* 2013, 92: 221–7.
10. Hengst JM. The role of C-Reactive Protein in the evaluation and management of infants with 7 suspected septic. *Adv Neonat Care.* 2013; 3(1):3-13.
11. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr.* 2012;129: 574–80.
12. Mosaiebi Z, Dalili SM, Movahhedian AH, Mousavi Sga, Banitaba SM. Diagnostic value of clinical signs in neonatal sepsis. *Feyz J, Kashan Univ Med Sci Health Serv* 2001;18:54-58. [In Persian]
13. Gatchalian SR. Bacterial and viral etiology of serious infections in very young Filipino infants. *Out; 18 (losuppl):* 2008;S 50-5.
14. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F220-F24.
15. Bashar HF, Gharebaghy M. Prevalence of antimicrobial resistance in neonatal septicemia. *Med J Tabriz Uni Med Sci Health Service* 2001; 52: 15-20. <http://journals.prsid.com/ViewPaper.aspx?ID=13180>. [in Persian]
16. Park JU, Abonyi LE, Ugwu J, Orji IK. Neonatal septicemia in high risk babies in South-Eastern Nigeria. *J Perinat Med.* 2006;34:166-72.
17. Richard E, Behrman Robert M, Kliegman. *Nelson Essentials of Pediatrics.* 2002; p: 240-242
18. Remington JS. *Infectious diseases of the fetus and new born Infant.* W.B. Saunders sec. 1995;18-23-27
19. Tausch, Ballard, Gleason Avery, s *Diseases of the Newborn,* 8 th edition, Philadelphia Wolters, Kluwer 2005; P (551-568).
20. Shiva M, Bakhshiani Z, Navaei F, Saheb Fosoul F, Fouladi S, “ et al”, Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis, *Iran J Basic Med Sci.* 2012; 15(2): 777-82.
21. ArabMohammadi A, Akbari P, Alimi P, “et al”, Comparative assessment of cytokines and other inflammatory markers for the early diagnosis of neonatal sepsis-a case control study, *PLoS One.* 2013; 8(7): e68426
22. Juan A, Hervas, Francisca B, Antolia A, et al. Increase of Enterobacter in neonatal sepsis: a 22 year study. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:134-40.
23. Manucha V, Rusia U, Sikka M, Faridi MM, Madan N. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. 2002 Oct; 38(5):459-465.
24. Lo SF, Hu WY. [The principles of chronic wound assessment and measurement]. *J Nurs.* 2007;54(2):62-7.
25. Samaie h. An overview of Neonatal Sepsis. *Medsurg Nurs.* 1997;6(4):225-9.
26. Hosseini M, Izadi N, Rezvan Madani F, Eghbalian A. Knowledge and Practice Level of Self-Directed Care among Neonatal 2014: A Short Report. *JRUMS.* 2016;14(2):167-172
27. Bengnér J, Quttineh M, Gäddlin PO, Salomonsson K, Faresjö M. Serum amyloid a—A prime candidate for identification of neonatal sepsis. *Clin Immunol.* 2021 Jun 25:108787.
28. Elsayed MS, Hassan AA, Hashim AM, Kassem YT. The role of Hematological Scoring System (HSS) in early diagnosis of Neonatal Sepsis. *Ann Neonatol J.* 2021 Jan 25;3(1):85-106.
29. Ozkiraz S, Kulaksizoglu S, Kilicdag H, Ozel D, et al. Resistin—a novel feature in the diagnosis of sepsis in premature neonates. *Am J Perinatol.* 2013;30(6):513-8.
30. Zecca E, Barone G, Corsello M, Romagnoli C, Tiberi E, et al. Reliability of two different bedside assays for C-reactive protein in newborn infants. *Clin Chem Lab Med.* 2009; 47(9): 1081-4.
31. Cetinkaya M, Ozkan H, Köksal N, Celebi S, Hacimustafaoglu M, Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants. *J Perinatol.* 2009;29(3):225-31.
32. Gokmen Z, Ozkiraz S, Kulaksizoglu S, Kilicdag H, Ozel D, “ et al”, Resistin—a novel feature in the diagnosis of sepsis in premature neonates. *Am J Perinatol.* 2013; 30(6): 513-8.
33. Coghe F, Orrù G, Ferraguti P, Accossu S, Faa R, et al. C-reactive protein levels in the first days of life: a systematic statistical approach. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(5): 47-50.
34. Tosson AM, Koptan D, Aal RA, Abd Elhady M. Evaluation of serum and salivary C-reactive protein for diagnosis of late-onset neonatal sepsis: A single center cross-sectional study. *J Pediatr.* 2021 Feb 11.

35. Lee SY, Park KH, Jeong EH, Oh KJ, Ryu A, Park KU, Relationship between maternal serum Creactive protein, funisitis and early-onset neonatal sepsis. *J Korean Med Sci.* 2012; 27(6): 674-80.
36. Mady AA, Elsayed AS, Abdelhaie OM, Hassanin MB, Abdelhalim WA. Evaluation of Red Blood Cell Distribution Width in Newborns with Neonatal Sepsis. *Benha J Appl Sci.* 2020 Jul 1;5(5 part (1)):1-0.
37. Payne MS, Goss KC, Connett GJ, Legg JP, Bruce KD, et al. A quantitative analysis of *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* compared with host immune response in preterm neonates at risk of developing bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(3): 909-14.
38. Ali MA, Hammad A, Anwar HM. Accuracy of the hematological scoring system (HSS) for the diagnosis of neonatal sepsis in Tertiary Care Hospital. *Profess Med J.* 2020 Apr 10;27(04):742-5.
39. Shin SH, Choi CW, Lee JA, Kim EK, Choi EH, et al. Risk factors for serious bacterial infection in febrile young infants in a community referral hospital. *J Korean Med Sci.* 2009; 24(5): 844-8.
40. Yu R, Zhou Q, Jiang S, Mei Y, Wang M. Combination of 16S rRNA and procalcitonin in diagnosis of neonatal clinically suspected sepsis. *J Int Med Res.* 2020 Oct;48(3):0300060519892418.
41. Shaoul R, Lahad A, Tamir A, Lanir A, Srugo I, C reactive protein (CRP) as a predictor for true bacteremia in children. *Med Sci Monit.* 2008; 14(5): 255-261.
42. Schmidt N, Palma J, King A, Santolaya ME, C-reactive protein and procalcitonin levels for the diagnosis of invasive bacterial infections in allogenic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Rev Med Chil.* 2007; 135(8): 982-9.
43. Osorno CL, Acosta MA, Davila VJ, Gomez GM, Diego RN, Echeverria EM. [Neonatal mortality in a regional perinatal hospital in Merida, Yucatan, 1995-2004. II. Analysis of causes and risk factors]. *Ginecol Obstet Mex.* 2006; 74(9): 453-61.
44. Abdulhadi SK, Yashua AH, Uba A. Organisms causing urinary tract infection in paediatric patients at Murtala Muhammad Specialist Hospital, Kano, Nigeria. *Int J Biomed Health Sci.* 2021 Jun 10;4(4).
45. Al Hosani HA, Brebner J, Bener AB, Norman JN. Study of mortality risk factors for children under age 5 in Abu Dhabi. *East Mediterr Health J.* 2003; 9(3): 333-43.
46. Fujita T. [Risk factors for infant mortality from diseases in Japan 1995-98]. *Nippon Koshu Eisei Zasshi.* 2001; 48(6): 449-59
47. Rafati MR, Farhadi R, Nemati-Hevelai E, Chabra A. Determination of frequency and antibiotic resistance of common bacteria in late onset sepsis at the neonatal ward in Booali-Sina hospital of Sari, Iran. *J Babol Univ Med Sci.* 2014;16(6):64-71.
48. Sankaran K, Chien LY, Walker R, Seshia M, Ohlsson A; Canadian Neonatal Network. Variations in mortality rates among Canadian neonatal intensive care units. *CMAJ.* 2002 Jan 22;166(2):173-8.
49. Duman N, Kumral A, Gülcan H, Ozkan H. Outcome of very-low-birth-weight infants in a developing country: a prospective study from the western region of Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003 Jan;13(1):54-8.
50. Orsido TT, Asseffa NA, Berheto TM. Predictors of Neonatal mortality in Neonatal intensive care unit at referral Hospital in Southern Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC pregnancy and Childbirth.* 2019 Dec;19(1):1-9.
51. Kalantai nejad N, Bagheri M, Ghaedamini H, Kalantari nejad M, Amirzadeh R, Yazdi F et al . Prevalence of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn and Associated Factors in Term Neonates Born in Southeast of Iran, 2020. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2022; 32(210) :71-79