

بررسی عوامل میکروبی و الگوی مقاومت دارویی در سپتی سمی نوزادان

بستری در مرکز پزشکی کودکان تبریز

دکتر سید فضیاء الدین قرشی^۱، دکتر رضا قوطاسلو^۲، دکتر حسن سلطانی‌اهری^۳، سونا قرشی^۴

E-mail: Dr_ziaaedin-ghorashi@yahoo.com

^۱ نویسنده مسئول: دانشیار بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۲ استاد بار بیماری‌های کودکان دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۳ استادیار میکروبیولوژی بالینی

^۴ دانشجوی پزشکی دانشگاه آزاد تبریز

چکیده

زمینه و اهداف: سپتی سمی یکی از عفونت‌های خطیر دوره نوزادی است که عوامل میکروبی ایجاد کننده آن از نظر جغرافیایی متفاوت می‌باشند. شیوع سپتی سمی در کشورهای در حال توسعه چندین برابر کشورهای پیشرفته گزارش می‌شود و یکی از عوامل مهم مرگ و میر دوره نوزادی است. این مطالعه جهت تعیین عوامل میکروبی ایجاد کننده سپتی سمی نوزادان، میزان مرگ و میر و الگوی مقاومت دارویی انجام گردید.

روش کار: این مطالعه به صورت گذشته نگر و مقطعي در مدت سه سال بر روی کشت خون ۲۱۰ نوزاد بستری در مرکز پزشکی کودکان تبریز انجام گرفت. اطلاعات دموگرافیک، علایم بالینی، انواع باکتری‌های جدا شده در کشت خون و الگوی مقاومت دارویی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین سنی نوزادان 8 ± 2 روز که 60% آن‌ها پسر و بقیه دختر بودند. در میان ۱۲ نوع باکتری جدا شده استافیلوکوک کواگولاز منفی شایع‌ترین بود. 68% باکتری‌های جدا شده گرم مثبت بودند. 43% موارد باکتری‌ها گرم منفی، که در این گروه کلبسیلا پنومونیه با بیشترین شیوع قرار داشت. 9% آن‌ها وزن کمتر از 1500 گرم داشتند. در میان هشت نوع آنتی بیوتیکی که به روش دیسک دیفیوژن برای انجام آنتی بیوگرام استفاده شد آمپی سیلین بیشترین ($97/4\%$) و وانکومایسین کمترین ($7/6\%$) مقاومت را نشان دادند.

نتیجه گیری: این بررسی بیشترین مقاومت دارویی را به آمپی سیلین و در درجه دوم جنتامایسین و کمترین آن را به وانکومایسین نشان داد.

واژه‌های کلیدی: سپتی سمی، نوزادان، مقاومت دارویی

پذیرش: ۱۷/۷/۸۵

دریافت: ۲۱/۱/۸۵

مقدمه

گروه B (GBS)^۱ شیوع بیشتری داشته ولی استافیلوکوک طلایی و باسیل‌های گرم منفی در کشورهای در حال توسعه شایع‌ترند [۱]. شیوع سپتی سمی نوزادان کمتر از ۱-۸ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد زنده در کشورهای پیشرفته می‌باشد در حالی که کشورهای در حال توسعه چندین برابر این رقم را گزارش می‌دهند [۲-۴]. در ۲۵٪ نوزادان خیلی کم وزن

سپتی سمی نوزادی، بیماری شیرخوار کمتر از یک ماهه‌ای است که کشت خون مثبت همراه با علایم سیستمیک عفونت را داشته باشد. وجود تظاهرات بالینی، این بیماری را از باکتریمی گذرا که در بعضی از نوزادان سالم دیده می‌شود افتراق می‌دهد [۲، ۱].

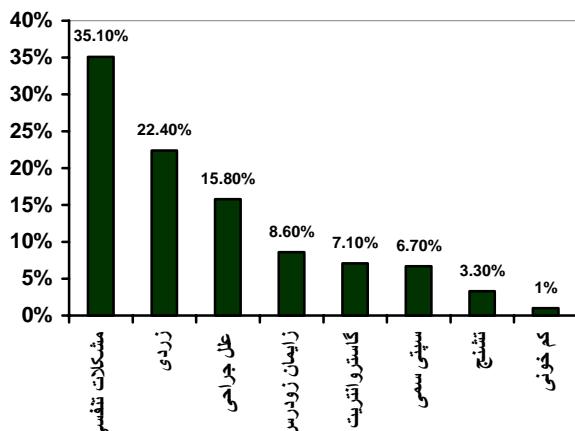
عوامل باکتریال ایجاد کننده از نظر جغرافیایی متفاوت می‌باشد به طوری که در امریکا استریپتوکوک

^۱ Group B Streptococcus

گلبول‌های قرمز (CRP)،^۲ C-راکتیو پروتئین (CRP)، درجه حرارت بدن، مقدار هموگلوبین، نوع باکتری جدا شده و الگوی مقاومت دارویی از پرونده بیماران استخراج و از ار دپرسنامه گردید. محیط کشت از شرکت ایرانی کوشافر گیتی خریداری و حجم آن ۲۰ میلی لیتر و خون اضافه شده ۲ میلی لیتر بود. سپس داده‌های به دست آمده با استفاده از آمار توصیفی، آزمون مجدد کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

میانگین سنی نوزادان در موقع بستره 8 ± 2 روز، حداقل یک و حداقل ۳۰ روز بود؛ ۴۰٪ کمتر از سه روز و ۶۰٪ نوزادان بیشتر از سه روز سن داشتند. از ۲۲۳ کشت خون مثبت ۱۳ نمونه به دلایل آلودگی خارجی از مطالعه حذف و ۲۱۰ مورد به عنوان سپتی سمی واقعی تحت بررسی قرار گرفتند. ۲۸ مورد از کشت خون‌ها متعلق به نوزادان پسر و بقیه مربوط به نوزادان دختر بود. فراوانی تشخیص اولیه بیماران در نمودار ۱ نشان داده شده است که مشکلات تنفسی شایع‌ترین آن‌ها بود.



نمودار ۱. فراوانی تشخیص اولیه در نوزادان بستره

میانگین مدت بستره 8 ± 6 روز که حداقل آن ۱ و حداقل ۳۷ روز بود. حداقل وزن ۷۰۰ گرم و حداقل آن 3800 ± 800 گرم با میانگین 2700 گرم بود. ۴۸ نفر

² Erythrocyte Sedimentation Rate

³ C-Reactive Protein

¹ VLBW) قبل از ترجیح از بیمارستان یک یا چند حمله سپتی سمی ثابت شده با کشت خون گزارش می‌شود [۵]. نوزادان پسر دو برابر دختران مبتلا می‌شوند که نشاگر شیوع بیشتر بیماری در جنس مذکور است [۳]. سپتی سمی نوزادی به نوع زودرس و دیررس تقسیم می‌شود که اکثر منابع عفونت قبل از ۷ روز را زودرس و بعد از آن را دیررس می‌نامند هر چند که موارد شدید و کشنده سپتی سمی نوزادی زودرس در ۲۴ ساعت اول اتفاق می‌افتد [۷,۶,۳].

عوامل میکروبی شایع عبارتند از: GBS، استافیلوکوک کواگوالاز منفی، کلبسیلاد اشریشاکلی، سالمونلا، انتروباکتر، سیتروباکتر، پسودومونا آئروبیونوزا و سراشیا، انتروکوک، استافیلوکوک طلایی، هموفیلوس آنفلونزا و کاندیدیا [۷,۶,۳]. میزان مرگ و میر بیماری تا اواخر دهه ۱۹۷۰ میلادی بالاتر از ۵۰٪ بوده که در نوزادان نارس و کم وزن تا ۱۰۰٪ افزایش می‌یافتد [۶]. سپتی سمی عامل مهم مرگ و میر دوره نوزادی بوده به طوری که علت فوت ۱۱ تا ۳۰٪ نوزادان گزارش می‌شود [۸,۷]. در ۱۵ سال اخیر با استفاده از آنتی بیوتیک‌های جدید و فن آوری پیشرفته میزان مرگ و میر سپتی سمی زودرس ۵-۲۰٪ و در نوع دیررس کمتر از ۵٪ است [۷]. این بررسی جهت شناخت عوامل میکروبی شایع ایجاد کننده سپتی سمی نوزادان و میزان مرگ و میر آن و نیز تعیین الگوی مقاومت دارویی انجام گرفت.

روش کار

این مطالعه به صورت گذشته نگر و مقطعی از اول فروردین ۱۳۸۱ لغاپت اسفند ۱۳۸۳ در مرکز پزشکی کودکان تبریز از نتایج بخش میکروب شناسی بر روی کشت خون مثبت ۲۱۰ نوزاد بستره انجام گرفت. اطلاعاتی مانند سن، وزن، جنس، موارد فوت، آلودگی خارجی، تشخیص اولیه، مصرف آنتی بیوتیک، مدت بستره، میزان گلبول‌های سفید، سرعت رسوب

¹ Very Low Birthweight

بحث

سپتی سمی یکی از عفونت‌های خطیر دوره نوزادی بوده و لازم است پس از گرفتن نمونه جبک کشت خون و قبل از آماده شدن جواب آن، درمان آنتی بیوتیکی تجربی شروع گردد. با توجه به متفاوت بودن میکروب‌های دخیل و الگوی مقاومت میکروبی در سپتی سمی‌های مناطق مختلف پیتر است آنتی بیوتیک متناسب با اپیدیمولوژی منطقه شروع گردد [۹].

در این مطالعه استافیلولوک کواگولاز منفی٪۶۸/۶ باکتری‌های گرم مثبت و کلبسیلا پنومونیه از٪۳۱/۴ موارد گرم منفی جدا شده شایع‌ترین موارد بودند. قبل از سال ۱۹۷۸ میلادی استافیلولوک کواگولاز منفی به عنوان عامل اتیولوژیک در سپتی سمی‌ها گزارش نشده بود. از سال ۱۹۷۹ به طور فزاینده‌ای به عنوان یکی از عوامل شایع سپتی سمی گزارش می‌شود [۲]. در بررسی سپتی سمی به طور جامع در مراکز متعدد بخش‌های مراقبت ویژه نوزادان در امریکا استافیلولوک کواگولاز منفی به طور متوسط در ۴۵ درصد (۹۵-۲۴ درصد) گزارش شده است که با این بررسی هم خوانی دارد [۱۰]. در مطالعه انجام شده توسط دکتر یوسفی ۷۱/۲ درصد موارد باکتری‌ها گرم منفی و٪۲۸/۸ گرم مثبت گزارش شده است [۴].

بررسی دکتر مجتبایی در بیمارستان هفده شهریور رشت نشان داد که اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه عامل٪۷۳ موارد باکتریال سپتی سمی دوره نوزادی است [۹]. نتایج این تحقیقات با یافته‌های این بررسی هم خوانی ندارد. در این مطالعه باکتری‌های گرم منفی به ترتیب شیوع کلبسیلا پنومونیه، اشریشیاکلی، انتروباکتر و پسودوموناس آئروژینوزا بودند. در مطالعه ۱۰ ساله‌ای که توسط گری کالوویز^۱ و همکاران انجام گرفته ارگانیسم‌های گرم منفی به ترتیب شیوع پسودوموناس آئروژینوزا، اشریشیاکلی، انتروباکتر و کلبسیلا گزارش شده است [۱۱]. با مقایسه نتایج تحقیقات فوق به نظر می‌رسد علل میکروبی سپتی سمی در مناطق مختلف شیوع یکسانی ندارند.

از نوزادان (۹/۲۲٪) فوت شدند که ۱۹ نفر آن‌ها وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم داشتند. میانگین درجه حرارت بیماران ۳۷/۲±۱/۸ بود.

جمعاً ۱۲ نوع باکتری جدا گردید که ۶/۶۸٪ گرم مثبت و ۴/۳۱٪ گرم منفی بودند. استافیلولوک کواگولاز منفی شایع‌ترین باکتری جدا شده بود. جدول ۱ فراوانی انواع باکتری‌های جدا شده را نشان می‌دهد.

جدول ۱. باکتری‌های جدا شده از خون نوزادان

نوع باکتری	تعداد	درصد
(الف) باکتری‌های گرم مثبت	۱۴۴	٪۶۸/۵۷
استافیلولوک کواگولاز منفی	۱۳۲	٪۶۲/۸۵
استرپتوبکوک غیر گروه A-D	۵	٪۲/۳۸
انتروکوک	۳	٪۱/۴۳
باسیلوس‌ها	۳	٪۱/۴۳
استرپتوبکوک پنومونیه	۱	٪۰/۴۷
(ب) باکتری‌های گرم منفی	۶۶	٪۳۱/۴۳
کلبسیلا پنومونیه	۳۵	٪۱۶/۶۶
اشریشیا کلی	۹	٪۴/۲۸
انتروباکتر آئروژینوزا	۷	٪۳/۳۳
پسودوموناس آئروژینوزا	۵	٪۲/۳۸
آسینتو باکترها	۴	٪۱/۹۲
باسیل گرم منفی غیر تخمیر کننده	۴	٪۱/۹۲
سراسیا مارستنس	۲	٪۰/۹۵
تعداد کلی	۲۱۰	٪۱۰۰

نتیجه کشت نمونه‌های گرفته شده در روزهای اول، دوم، سوم و بعد از روز سوم به ترتیب٪۵۵/۷،٪۱۶/۷،٪۸/۱،٪۱۹/۵ درصد مثبت اعلام گردید. میانگین هموگلوبین٪۱۲/۹±۲/۷ گرم درصد و گلبول‌های سفید ۱۱۲۵۲±۶۸۸۳ در میلی متر مکعب در بیماران بود. ESR که در ۱۷ مورد انجام شده میانگین آن٪۱۷±۲ بود. در ۱۹۷ نوزاد آزمایش CRP انجام شده بود که نتایج آن در جدول ۲ نشان داده شده است.

از ۲۱۰ نوزاد ۸۴ نفر سپتی سمی زودرس و بقیه سپتی سمی دیررس داشتند. الگوی مقاومت دارویی به باکتری‌های جدا شده به روشن دیسک دیفیوژن به طور کلی در جدول ۳ نشان داده شده است.

^۱ Gary Karlowicz

جدا شده از سپتی سمی در بیمارستان قائم همدان گزارش شده است [۴].

در تحقیقی دیگر بیشتر باکتری‌های جدا شده نسبت به آمپن سیلین مقاوم بودند [۱۷.۴]. اگر چه قبل مصرف سپررو فلوکسازین در کودکان زیر ۱۷ سال بخصوص در دوره نوزادی منع مصرف داشت ولی در سال‌های اخیر این دارو در موارد مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک‌های دیگر حتی در دوره نوزادی هم به کار برده می‌شود [۲۰-۱۸]. در مطالعه حاضر از این دارو در درمان سپتی سمی نوزادی استفاده نشده است ولی در آنتی بیوگرام سپررو فلوکسازین بعد از وانکومایسین کمترین مقاومت را نشان داده است.

نتیجه گیری

این بررسی بیشترین مقاومت دارویی را به آمپن سیلین و در درجه دوم جنتامایسین و کمترین آن را به وانکومایسین نشان داد. با مطالعه نتایج تحقیقات متعدد و با توجه به عوامل میکروبی و الگوی مقاومت دارویی متفاوت در مناطق مختلف انجام بررسی سالانه جهت تعیین سوش‌های دخیل در سپتی سمی و الگوی مقاومت دارویی از نظر انتخاب آنتی بیوتیک در درمان تجربی کمک کننده خواهد بود.

در این مطالعه عوامل باکتریایی ایجاد کننده سپتی سمی زودرس و دیررس از نظر فراوانی تفاوت معنی داری نداشتند ($P=0.2$). ولی در مطالعه‌ای که توسط گروهی دیگر انجام گرفته استرتیتوکوک گروه B شایع‌ترین و سپس اشریشاکلی و هموفیلوس انفلونزا به عنوان سوش‌های شایع سپتی سمی زودرس گزارش گردیده است [۱۲، ۱۳]. در منابع معتبر میزان بروز عفونت‌های بیمارستانی در واحدهای مراقبت ویژه نوزادان ۱/۸-۳/۹ درصد گزارش شده است [۲]. در مطالعه‌ای که توسط دکتر حسینی در کرمانشاه انجام گرفته این میزان ۳/۸٪ بوده است [۱۴]. در مطالعه حاضر عفونت بیمارستانی ۵/۱۹٪ بود.

در منابع علمی میزان مرگ و میر سپتی سمی نوزادی ۵-۲۰ درصد ذکر می‌شود [۷]. در یک مطالعه در امریکا انجام گرفته ۳/۱۰٪ بوده است [۱۵]. در این بررسی ۹/۲۲٪ نوزادان فوت شدند که ۹ درصد شان وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم داشتند که نشانگر میزان مرگ و میر بالا در وزن‌های پایین می‌باشد ($P=0.001$).

در یک بررسی انجام گرفته کلیسیلا پنومونیه در بین باکتری‌های گرم منفی و استافیلوکوک طلایس از گروه گرم مثبت‌ها بیشترین شیوع را داشتند [۱۶] و در بررسی دیگر استافیلوکوک کواگولاز منفی شایع‌ترین باکتری سپتی سمی دیررس نوزادی بوده است [۱۰]. پسودومونا آئروژینوزا به عنوان شایع‌ترین ارگانیسم

References

- 1- Avery G, Fletcher M, MacDonald Med: Neonatology pathophysiology and Management of the Newborn. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999:363-94.
- 2- Klein J, Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington J, Klein J, eds. Infectious Diseases of the fetus and Newborn Infant. 5th ed Philadelphia, PA: Saunders 2001: 943-98.
- 3- Barbara S. Infection of the Neonatal Infant. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H: Nelson Textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia, Saunders 2004. 623-40.
- 4- یوسفی مشعوف رسول. بررسی توزیع فراوانی عوامل باکتریال سپتی سمی نوزادان و تعیین مقاومت دارویی آن‌ها نسبت به آنتی بیوتیک‌ها (همدان ۷۸-۱۳۷۷)، مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، پاییز ۱۳۷۹، سال ۲، شماره چهارم، صفحات ۳۴ تا ۴.
- 5- Klaus M, Fanaroff A: Care of the High-Risk Neonate. 4th ed. Toronto. WB Saunders. 2001. 363-86.
- 6- Roberton N. Textbook of Neonatology. 2th ed. London. Churchill Livingstone. 1992. 943-967.
- 7- Morven S. Postnatal Bacterial Infections. In: Fanaroff A, Martin R: Neonatal-perinatal Medicine Diseases of the fetus and infant. 7th edition. Toronoto. Mosby. 2002, 706-802.

- 8- Rennie J, Roberton N. Textbook of Neonatology. 3rd ed. Philadelphia. Churchill Livingstone. 1999. 1109-1138.
- ۹- مجتبایی حسین، نور صالحی اسماعیل. بررسی نتایج مصرف آنتی بیوتیک در سپتی سمی گرم منفی کودکان و نوزادان. مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، تابستان ۱۳۸۳. سال ۱۳، شماره پنجم، صفحات ۳۹ تا ۴۴.
- 10- Rubin G, Snachez J, Siegel J, Levine G, Saiman L, Jarvis W, et al. Evaluation and treatment of neonates with suspected late-onset sepsis. *J Pediatr*, 2002 Oct 110(4): 42-57.
- 11- Kalowicz G, Buescher E, Surka A. Fulminant Late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *J Pediatr*. 2000 Dec; 106 (6) 1387-90.
- 12- Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 1996 Jul, 129 (1): 72-80.
- 13- Yurdakok M. Antibiotic use in neonatal sepsis. *Turk J Pediatr*. 1998 Jan-Mar. 40 (1): 17-33.
- ۱۴- حسین مهدی، عالی پور علی اصغر، وزیریان شمس، همتی میترا. بروز عفونت خونی بیمارستانی و برخی از عوامل خطرزای آن در واحد مراقبت ویژه نوزادان بیمارستان رازی کرمانشاه در سال ۱۳۸۱، مجله بهبود، پاییز ۱۳۸۲، سال ۱، شماره سوم، صفحات ۵۲ تا ۵۹.
- 15- Watson R, Carcillo J, Linde-Zwirble W, Clermont G, Lidicker J, Angus DC, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the united states. *Ame J Respir Critical Care Med*, 2003 March; 167(5): 695-701.
- 16-Greenberg D, Shinwell ES, Yagupsky P, Greenberg S, Leibovitz E, Mazor M, et al. A prospective study of neonatal sepsis and meningitis. in Southern Israel. *J Pediatr Infect Dis*, 1997 Aug;16(8): 768-73.
- 17- Bhutta ZA, Naqvi SH, Muzaffar T, Farooqui BJ. Neonatal sepsis in Pakistan. Presentation and pathogens. *Acta pediatr Scand*. 1991 Jun-Jul; 80(6-7): 596-601.
- 18- Drossou-Agakidou V, Roilides E, Papakyriakidou-Koliouska P, Agakidis C, Nikolaides N, Sarafidis K, et al. Use of ciprofloxacin in neonatal sepsis: Lack of adverse effects up to one year. *Pediatr Infect Dis J*, 2004 Apr; 23(4): 346-9.
- 19- Karthikeyan G, Premkumar K. Neonatal sepsis: *Staphylococcus aureus* as the predominant pathogen. *Indian J Pediatr*. 2001 Aug; 68(8): 715-7.
- 20- Joshi SG, Ghole VS, Niphadkar KB. Neonatal gram-negative bacteremia. *Indian J Pediatr*, 2000 Jan; 67(1): 27-32.