

بررسی حساسیت آنتی بیوتیکی در ایزوله های جدا شده از عفونت های خون و ادراری نوزادان در بخش مراقبت ویژه بیمارستان امام حسین شهر تهران

زهرا رجبی¹، ندا اکبری²، جلال مردانه³، محمدمهدی سلطان دلال³

1. گروه میکروبیولوژی، واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اراک

2. گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اراک

3. گروه پاتوبیولوژی، بخش میکروب شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

نویسنده مسوول: دکتر محمد مهدی سلطان دلال، گروه پاتوبیولوژی، بخش میکروب شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران.
Soltanirad34@yahoo.com

دریافت: 91/1/14 پذیرش: 91/3/28

چکیده

زمینه و هدف: عفونت ها از بزرگ ترین عوامل مرگ و میر در نوزادان به خصوص در کشور های در حال توسعه هستند. استفاده و تجویز نا مناسب آنتی بیوتیک ها می تواند در بروز مقاومت و گسترش عفونت نقش داشته باشد. لذا هدف ما در این مطالعه بررسی الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی میان ایزوله های جدا شده در نوزادان مبتلا به عفونت خون و ادرار بستری در بخش مراقبت ویژه (NICU) بیمارستان امام حسین شهر تهران می باشد.

روش بررسی: این مطالعه از نوع توصیفی طی 7 ماه بر روی 120 نمونه های خون و ادرار از بخش NICU بیمارستان امام حسین انجام شد. پس از تلقیح نمونه های خون در محیط BHI و انکوباسیون 24 ساعته، به همراه نمونه های ادرار جهت جداسازی باکتری ها بر روی محیط های بلاد و مک کانکی اگر کشت و برای تایید گونه از روش های فنوتیپی و بیوشیمیایی استفاده و تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی آنها به روش کربی بائر انجام گردید.

یافته ها: از 120 نوزاد با علائم بالینی مشکوک، 115 ایزوله (95/8%) را ارگانسیم های گرم منفی و 5 ایزوله (4/2%) را ارگانسیم گرم مثبت تشکیل دادند. کلبسیلا پنومونیه (39/1%) و انتروباکتر کلوآکه (21/8%) شایع ترین ارگانسیم های گرم منفی بودند. هر 5 ایزوله گرم مثبت را استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس تشکیل دادند. بیشترین حساسیت آنتی بیوتیکی در بین ارگانسیم های گرم منفی به سیپروفلوکساسین (91%) و در بین گرم مثبت ها به ونکوماسین (80%) مشاهده شد. نتیجه گیری: نتایج بدست آمده نشان می دهد بیشترین آلودگی در بخش NICU ناشی از باسیل های گرم منفی بوده و سیپروفلوکساسین موثرترین آنتی بیوتیک جهت درمان می باشد.

واژه های کلیدی: NICU، عفونت خون، عفونت ادرار، ارگانسیم گرم منفی، بیمارستان امام حسین، آنتی بیوگرام.

مقدمه

مناسب و به جا از آنتی بیوتیک ها و رعایت اصول استاندارد و بهداشت در وسایل موجود در بخش NICU از آن جمله اند (9).

بیشترین عفونت های دیده شده شامل عفونت های خونی و ادراری می باشند. عفونت های ادراری یکی از عفونت های شایع و رایج در در میان نوزادان و بچه ها می باشد. شیوع عفونت ادراری در نوزادان بخصوص نوزادان با وزن کم، وزن کم حین تولد شایع تر است و دومین رتبه را بعد از عفونت های تنفسی میان نوزادان به خود اختصاص می دهد (10). در دوره نوزادی عفونت های ادراری میان نوزادان پسر خصوصا نوزادان پسر ختنه نشده به مراتب بیشتر از نوزادان دختر است؛ در حالیکه در سنین بالاتر عفونت ادراری میان بچه های دختر نسبت به پسرها بیشتر می شود (11).

عفونت خون و یا سپسیس هم که مهمترین عامل مرگ و میر در ماه های اول تولد می باشد و مرگ و میر حاصل از سپسیس در نوزادانی که تحت درمان قرار نگرفته و یا درمان کافی نداشتند به 50% هم می رسد. بروز عفونت های خونی و عدم درمان آن و پیشروی عفونت باعث ابتلا به بیماری خطرناک تر، درگیری بیشتر اعضا در بیماری و در نهایت مرگ خواهد شد. طیف میکروارگانیزم هایی که عفونت های نوزادی را باعث می شوند در کشور های مختلف متفاوت است و همچنین اغلب اوقات در یک کشور و یا یک منطقه یا شهر از یک مرکز درمانی به مرکز درمانی دیگر متفاوت است (12). اما اکثرا باکتری های گرم منفی نسبت به گرم مثبت ها سهم بیشتری در ایجاد عفونت ها دارند و امروزه سپسیس های ایجاد و گزارش شده از باکتری های گرم منفی خصوصا در کشور های آسیایی رو به افزایش است (13). از میان گرم مثبت ها هم استافیلوکوک های کوگولاز منفی نقش مؤثری در بروز عفونت ها علی الخصوص سپسیس ایفا می نمایند (14).

قبل از درمان به وسیله آنتی بیوتیک ها، مرگ و میر نوزادان در اثر عفونت ها به 90% هم می رسید اما پس از روی کار آمدن و به کارگیری آنتی بیوتیک ها به 24%-58% کاهش پیدا کرده است (15). استفاده بی رویه و غیر معمول و نامناسب از آنتی بیوتیک ها منجر به ایجاد مقاومت های چند دارویی در باکتری ها به ویژه در گرم منفی ها شده است (16). لذا با توجه به وضعیت نوزادان بستری در بخش NICU و ضرورت مراقبت و نظارت بیشتر شناسایی عوامل باکتریایی و تعیین نوع آنتی بیوتیک حساس به عفونت آن ها طبق دستورالعمل CLSI (17) از اهداف این تحقیق بوده است.

عفونت های خونی و ادراری نوزادان، مخصوصا عفونت های خونی از عوامل عمده مرگ و میر در جهان به خصوص در کشور های در حال توسعه هستند (1). عفونت های نوزادان با قرار گرفتن نوزاد در معرض باکتری در کانال زایمان و یا بعد از تولد به خاطر نارس بودن نوزادان و ضعف سیستم ایمنی، عدم رعایت بهداشت در بخش NICU و دستگاه ها و وسایل مستقر در آن بخش، عدم رعایت نکات بهداشتی توسط پرسنل بیمارستان خصوصا پرسنل مستقر در بخش ویژه نوزادان می تواند به وجود آید. اصولا عفونت های نوزادی شامل سپسیس (عفونت خون)، مننژیتیس، تانوس ها نوزادی، آمفالییتیس، اسهال و عفونت های ادراری هستند (2). سرعت بروز این عفونت های نوزادی در کشور های در حال توسعه 3 تا 20 برابر بیشتر است و در بعضی از کشور ها تقریبا بیش از نیمی از نوزادان بستری در بخش NICU مبتلا به عفونت می شوند (۲،۳).

بر اساس آمارهای اعلام شده سالانه 2 میلیون مورد عفونت بیمارستانی در آمریکا به وقوع می پیوندد که منجر به افزایش موارد ناخوش مرگ و میر، هزینه ها و طول مدت بستری نوزادان بیمار در بیمارستان می گردد. میزان مرگ و میر به دنبال انواع عفونت های بیمارستانی از 14/8% تا 71% متغیر بوده است (4). میزان بروز این عفونت ها در بخش مراقبت های ویژه نوزادان از 5/9% تا 31/8% گزارش شده است (5). مساله عفونت ها خصوصا عفونت های بیمارستانی در مورد نوزادان از اهمیت ویژه ای برخوردار میباشد؛ به این دلیل که سیستم ایمنی نوزاد به طور کامل فعال نشده و لذا عوامل میکروبی ممکن است در نوزادان عفونت های سخت و کشنده ای ایجاد نمایند (۶،۷). نوزادان با مشکلات حاد پزشکی برای هفته ها تا ماه ها بستری بوده و در طول این مدت با وسایل و تجهیزات پزشکی موجود در بخش، روش های تهاجمی، فلور بیمارستانی مقاوم به آنتی بیوتیک مواجه می شوند؛ لذا این بخش بیشتر کانون بررسی موارد عفونت خصوصا عفونت بیمارستانی و جلوگیری از آن میباشد و تشخیص به موقع و درمان مناسب و سریع این عفونت ها ضروری و مهم می باشد (8). این عفونت ها با یکسری مراقبت ها و نظارت های دقیق و سازماندهی شده درمانی بهداشتی می توانند کاهش و یا توقف یابند. رعایت بهداشت دست ها برای کارکنان و پرسنل بیمارستان به ویژه بخش NICU، روش های درمانی مناسب و خصوصا استفاده

روش بررسی

در این مطالعه توصیفی از تاریخ 1390/7/1 تا 1391/1/31 نمونه گیری بر روی 120 نوزادی که در بخش NICU بیمارستان امام حسین شهر تهران بستری بودند و بنا به تشخیص و درخواست پزشک متخصص کودکان و توسط پرستار بخش، با رعایت نکات بهداشتی صورت پذیرفت. نمونه های خون را ابتدا وارد محیط دی فازیک Brain Heart Infusion (BHI) شدند. باید توجه داشت که حجم خون گرفته شده از نوزاد باید متناسب با حجم محیط کشت خون باشد. در این بررسی از محیط های 20 سی سی BHI استفاده شد و 2 سی سی خون به حجم نامبرده افزوده گردید. کشت های خون انکوبه شده پس از 24 ساعت و در صورت عدم رشد الی یک هفته انکوباسیون از لحاظ تغییراتی نظیر کدورت، تولید گاز و همولیز گلبول های قرمز مورد بررسی قرار گرفتند. همزمان با این بررسی ها تمام کشت های خون انکوبه شده پس از زمان های نام برده شده روی محیط های ژلوز حاوی 5% خون گوسفند (Blood agar) و مک کانکی آگار (MacConkey agar) صورت پذیرفت. انکوباسیون محیط های ژلوز خوندار و مک کانکی آگار در گرمخانه 35 درجه سانتی گراد صورت پذیرفت. محیط کشت های انکوبه شده از نظر رشد باکتری در 24 ساعت بررسی گردید و در صورت منفی بودن کشت 24 ساعت دیگر نیز به منظور رشد باکتری های دیررشد نیز انکوبه می گردید. جهت بررسی نمونه های ادرار از نمونه های تهیه شده در شرایط استریل بر روی محیط های کشت بلاد آگار و مک کانکی آگار تلقیح داده شد و در انکوباتور 37 درجه سانتی گراد به مدت 24 ساعت نگهداری شدند. در تمامی کشت های به دست آمده پس از گرماگذاری، ابتدا رنگ آمیزی گرم جهت تعیین گرم منفی و یا مثبت بودن باکتری ها انجام گرفت. سپس با تعیین نوع گرم تست های ویژه افتراقی و تشخیصی جهت تعیین و شناسایی باکتری صورت گرفت. تمامی محیط کشت مصرفی در این تحقیق جهت کشت و تست های افتراقی از محصولات شرکت مرک استفاده شد. برای تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی از روش دیسک دیفیوژن یا همان تست (Kirby-Bauer) و محیط براث مولر هینتون جهت برقراری استاندارد 0/5 مک فارلند و محیط آگار دار مولر هینتون جهت آنتی بیوگرام استفاده شد. دیسک های آنتی بیوتیک استفاده شده از شرکت MAST شامل: سفالکسین، مروفلوکساسین، تتراسیکلین،

نیتروفورانئوتین، سفنازیدیم، سیپروفلوکساسین، کوتریموکسازول برای گرم منفی ها و جنتامایسین، اگزاسیلین، آمیکاسین، آموکسی سیلین، نیتروفورانئوتین، ونکومایسین، پنسیلین و کوتریموکسازول برای گرم مثبت ها بودند. نتایج آنتی بیوگرام به روش کربی بائر و با استفاده از جدول استاندارد CLSI (17) قرائت گردیدند. پس از به دست آوردن نتایج و الگوی حساسیت میکروارگانیسم های به دست آمده با استفاده از برنامه نرم افزاری SPSS و روش آماری توصیفی نتایج مربوطه به دست آمد.

یافته ها

از 120 نمونه کشت داده شده از نوزادان واجد عفونت و بستری در بخش NICU بیمارستان امام حسین شهر تهران، 50 نمونه را نوزادان دختر و 70 نمونه را نوزادان پسر به خود اختصاص دادند. از بین 120 نمونه 100 نمونه ادرار (83/3%) و 20 نمونه را خون (16/7%) تشکیل دادند. سهم نوزادان دختر به پسر در مبتلایان به عفونت ادراری 40 به 60 بود، در حالیکه این سهم در عفونت خونی برابر بود. 115 مورد از ایزوله ها را باکتری های گرم منفی (95/8%) و 5 مورد را باکتری های گرم مثبت (4/2%) به خود اختصاص دادند. فراوانترین باکتری گرم منفی جدا شده از این نمونه ها کلبسیلا پنومونیه با (39/1%) و بعد از آن انتروباکتر کلوآکه با (21/8%) بود. استافیلوکوکوس /پیدرمایدیس تنها باکتری گرم مثبت به دست آمده در این مطالعه بود. در بین میکروارگانیسم های گرم منفی بیشترین حساسیت آنتی بیوتیکی به سیپروفلوکساسین (91%) و بعد از آن به مروفلوکساسین (84/9%) نشان داده شد و در بین استافیلوکوکوس /پیدرمایدیس هم بیشترین حساسیت به آنتی بیوتیک ونکومایسین (80%) نشان داده شد. یافته های ما نشان داد تمامی ارگانیسم های به دست آمده از کشت خون گرم منفی ها بودند که در این میان کلبسیلا پنومونیه با 11 مورد بیشترین بود. همچنین این باکتری با 34 ایزوله، بیشترین ارگانیسم به دست آمده از نمونه های ادرار بود (جدول 1). همچنین یافته های ما نشان می دهد که ارگانیسم های گرم منفی بیشترین مقاومت را به آنتی بیوتیک تتراسیکلین دارند (جدول 2) و تمامی ارگانیسم گرم مثبت به دست آمده به آنتی بیوتیک پنسیلین مقاوم بودند (جدول 3).

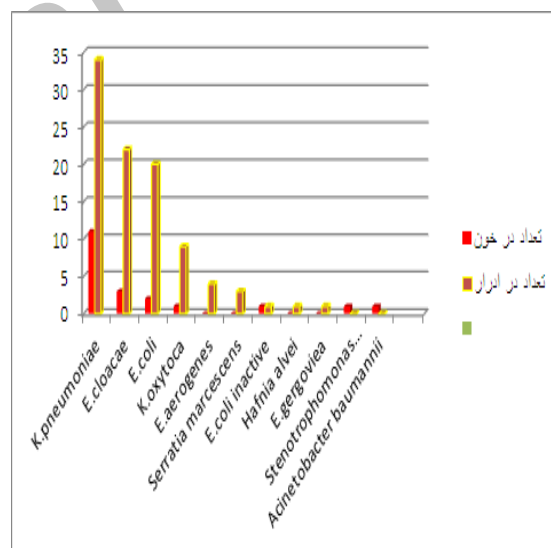
بررسی حساسیت آنتی بیوتیکی در ایزوله های

جدول 1. توزیع باکتری های جدا شده (تعداد) بر حسب نمونه در نوزادان بستری در بخش NICU بیمارستان امام حسین تهران

نمونه	کلستیرا پنومونیه	انترو باکتر کلاک	اشریشیاکلی	کلستیرا آکسی توکا	انترو باکتر آروزی	سراتیا مارسه سنس	ای کلاری این اکتیو	هافنیا آوه ای	انترو باکتر زر گوویه	تروفوموناس مالوفیلیا	استیرو باکتر بومالی	استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس	مجموع
خون	11	3	2	1	0	0	1	0	0	1	1	0	20
ادرار	34	22	20	9	4	3	1	1	1	0	0	5	100
مجموع	45	25	22	10	4	3	2	1	1	1	1	5	120

جدول 2. توزیع فراوانی حساسیت آنتی بیوتیکی باکتری های گرم منفی جدا شده از نمونه های خون و ادرار نوزادان بستری در بخش NICU بیمارستان امام حسین تهران

آنتی بیوتیک	کلستیرا پنومونیه	انترو باکتر کلاک	اشریشیاکلی	کلستیرا آکسی توکا
TS	68/9 %	88 %	36/4 %	70 %
CIP	95/6 %	92/2 %	86/4 %	81/2 %
CAZ	46/7 %	56/1 %	45 %	90 %
NI	51/1 %	44 %	90/9 %	81/2 %
T	82/2 %	84 %	50 %	70/3 %
MF X	88/9 %	88 %	72/7 %	90 %
CF X	42/2 %	68 %	45 %	60 %



نمودار 1. نمودار درصد فراوانی باکتری های گرم منفی در نمونه خون و ادرار نوزادان بستری در بخش NICU بیمارستان امام حسین تهران
 لازم به ذکر است که برای آندسته از ارگانیسماهایی که تعدادشان 1 سویه بود آنتی بیوگرام صورت پذیرفت اما به جهت تعداد کم از ارائه نتایج آنها در جدول ذیل خودداری نموده ولذا آن دسته از باکتریهایی که تعداد قابل توجه داشتند در جدول نتایج قرار داده شدند.

در این مطالعه میزان ابتلا به عفونت در نوزادان پسر نسبت به نوزادان دختر بیشتر بود. 40% دختر و 60% پسر. خصوصاً میزان ابتلا به عفونت ادراری در نوزادان پسر به مراتب بیشتر از نوزادان دختر است. در مطالعه ای که Akira Babazono در سال 2008 بر روی عفونت های ادراری نوزادان در NICU در Okayama انجام داد، میزان ابتلا در نوزادان پسر (32/7%) نسبت به نوزادان دختر (15/9%) بیشتر گزارش شد.

در این مطالعه شیوع باکتری گرم منفی (95/8%) و گرم مثبت (4/2%) بود. کلبسیلا پنومونیه با (39/1%) شایع ترین ارگانسیم گرم منفی غالب و بعد از آن انتروباکترکلوآکه با (21/8%) در مرتبه بعدی قرار داشت. تنها ارگانسیم گرم مثبت حاصله از خانواده استافیلوکوک های کواگولاز منفی یعنی استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس (4/2%) بود که تنها از نمونه ادرار حاصل گردید. در مطالعه ای که در سال 1378 توسط قائمی در بیمارستان امین اصفهان صورت پذیرفت کلبسیلا به عنوان شایع ترین ارگانسیم در میان نوزادان گزارش شد (21). در سال 1379 در بیمارستان قائم همدان یوسفی، سودوموناس و کلبسیلا را به عنوان شایع ترین ارگانسیم ها گزارش نمود (22). در مطالعه دیگری که در سال 1383 در کاشان انجام داد سودوموناس و کلبسیلا شایع ترین ارگانسیم بودند (23). در مطالعه دیگر توسط شاهسنم غیبی در بیمارستان امام خمینی ارومیه در سال 1382-1381 استافیلوکوکوس های کواگولاز مثبت (30%)، استافیلوکوکوس های کواگولاز منفی (27%) و کلبسیلا (18%) شایع ترین ارگانسیم ها بودند (24).

در سال 2009 در گرجستان مطالعه ای توسط Nino Macharashvili شایع ترین ارگانسیم ها کلبسیلا پنومونیه و انتروباکتر بودند (25). در سال 2006 در ترکیه مطالعه بر روی عفونت نوزادان در بخش NICU، توسط Behcetiker Byukyavuz استافیلوکوکوس های کواگولاز منفی و کلبسیلا پنومونیه را به عنوان شایع ترین ارگانسیم ها گزارش کرد (26). در سال 2005 Rabia Shams، در بیمارستان شهر اسلام آباد پاکستان انتروباکتر و استافیلوکوکوس اورئوس ارگانسیم های شایع بودند (27). در این مطالعه فراوان ترین باکتریهای جدا شده باسیلهای گرم منفی بودند که بامقایسه فراوانی ارگانسیمها در کشورمان با فراوانی ارگانسیمهای جدا شده در کشورهای در حال توسعه نتیجه گرفته شده که طیف میکروبی ارگانسیمهای جدا شده از نوزادان مبتلابه عفونتها در کشور ما مشابه طیف میکروبی در کشورهای در حال توسعه می باشد؛ بطوریکه باتوجه به تفاوتهای

بهار 91، دوره چهارم، شماره دوازدهم

CFX (سفالکسین)، MFX (مروفلوکساسین)، T (تتراسیکلین)، NI نیتروفورانتوئین، (CAZ) سفنازیدیم، CIP، سیپروفلوکساسین، TS، کوتری موکسازول.

جدول 3. توزیع فراوانی حساسیت آنتی بیوتیکی باکتری های گرم مثبت جدا شده از نمونه های خون و ادرار نوزادان بستری در بخش NICU بیمارستان امام حسین تهران

انتهی بیوتیک باکتری	GM	OX	AK	NI	VA	A	P	TS
استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس	41/7%	8/3%	0%	2/5%	0%	16/7%	100%	0%

بحث

امروزه علی رغم پیشرفت های قابل توجه در زمینه های بهداشتی، درمان ضد میکروبی و درمان های حمایتی همواره عفونت های تهاجمی، از مهمترین عوامل مرگ و میر در نوزادان هستند. عفونت خونی یکی از شایع ترین علل مرگ و میر نوزادان به ویژه در نخستین روز های زندگی در کشور های در حال توسعه به شمار می آید. ابتلا به عفونت های خونی همواره حیات نوزاد را به خطر می اندازد، به ویژه اگر سیستم ایمنی نوزاد کارایی لازم را نداشته باشد با انتشار عفونت در بدن نوزاد ممکن است به بیماری های حادتر نظیر مننژیت و پنمونی مبتلا گردد (18). براساس نتایج تحقیق انجام شده از 120 نوزاد مورد مطالعه 4/2% نوزادان دچار سپتی سمی شدند، که مشابه مطالعه ای بود که دورقی و همکارانش در سال 1382-1381 انجام دادند و 4/7% سپتی سمی در نوزادان بستری در بخش NICU گزارش شده بود. در مطالعه مشابه دیگر توسط Rodrigues-Cervilla در سانتیاگو اسپیس نوزادی 4/9% گزارش شد. در حالیکه مطالعه انجام شده در هند توسط Rao نشان داد که 40% نوزادان دچار سپتی سمی باکتریایی هستند. بنابراین میزان ابتلا به سپسیس در کشورمان در مقایسه با دیگر کشور های در حال توسعه نظیر هند پایین است (۱۹، ۲۰).

توسط A.K.Mane در ایالت Nagpur در سه مرکز بیمارستانی NICU دار بر روی عفونت های نوزادی، برای گرم منفی ها بیشترین حساسیت به سیپروفلوکساسین، لوفلوکساسین و برای گرم مثبت های کواگولاز منفی به ونکومايسين نشان داده شد (29).

در این مطالعه ما استرپتوکوک های گروه B یا (GBS) نداشتیم مثل مطالعه ای که Ahmed در سال 2002 (30) و Aurangzeb در سال 2003 (31) انجام دادند.

نتیجه گیری: از آنجائیکه شروع زود هنگام و نا به جای آنتی بیوتیک، همچنین به کار بردن دوز غیر مؤثر و ترکیب نامناسب آن میتواند در مقاوم شدن باکتری ها نسبت به آنتی بیوتیک های رایج مؤثر باشد، لذا توجه بیشتر به آنتی بیوگرام باکتری های جدا شده از بیماران و افزایش سطح آگاهی مردم در مورد خطرات درمان خود سرانه با آنتی بیوتیک ها می تواند در کاهش مقاومت باکتری ها نسبت به آنان مؤثر باشد.

ژنتیکی، اجتماعی، فرهنگی، بهداشتی، تغذیه ای که بر روی شیوع عوامل باکتریال سپتیمی عفونت ادراری نوزادان مؤثر است بررسی های مختلف به منظور شناخت عوامل میکروبی در نوزادان بستری در NICU در مناطق مختلف دنیا انجام شده است. در این مطالعه بیشترین حساسیت آنتی بیوتیکی در بین گرم منفی ها ابتدا به آنتی بیوتیک سیپروفلوکساسین (91٪) و سپس به مروفلوکساسین (84/9٪) و در گرم مثبت به ونکومايسين (90٪) نشان داده شد. در مطالعه ما تمامی استافیلوکوکوس اپیدرماییدیس به پنسیلین مقاوم بودند مشابه مطالعه ای که در سال 2010 توسط YueQu صورت گرفت همه استافیلوکوکوس های کواگولاز منفی جدا شده از عفونت نوزادان به پنسیلین مقاوم و به ونکومايسين حساس بودند (28). در مطالعه انجام شده توسط Nino Macharashvili در سال 2009 گرم منفی ها بیشترین حساسیت را به سیپروفلوکساسین و آمیکاسین نشان دادند (25). در مطالعه دیگری در سال 2010

References

1. WHO, Neonatal and Perinatal Mortality Country, Regional and Global Estimates. World Health Organization; 2006.
2. Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet*. 2005;365(9465):1175-88.
3. Allegranzi B, Pittet D. Healthcare-associated infection in developing countries: simple solutions to meet complex challenges. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(12):1323-7. [PubMed]
4. Ahami S, Preventive & control of nosocomial infection, Teymurzade publication, Tehran, 2000 [Persian].
5. Wenzel RP, Prevention and Control of nosocomial infections, Lippincott Williams & Wilkins 3rd ed, Baltimore, 2003
6. Gahanpur F, Azodi P, Newborn nursing & Health, Salemi Publication, Tehran,
7. Cile FS, Bacterial infections of the new born in: schaffer disease of new born, 6th ed: Mosby, 1998.
8. Clark R, Powers R, Wight R :Nosocomial infection in the NICU :a medical complication or unavoidable problem , J Perinatol(2004)24:382-388.
9. Goldman DA and Huskins WC:Control of nosocomial antimicrobial -resistant bacteria: a strategic priority for hospitals worldwide. *Clin Infect Dis* .1997. 24:S139-S154.
10. Louise A Beveridge, Peter G Davy, Gabby Philips, et al 2011, Optimal management of Urinary Tract Infections in older people, 173-180
11. Wiswell TE, Hachey WE. Urinary tract infections and the uncircumcised state: an update. *Clin Pediatr (Phila)* 1993;32:130-41.
12. Desinor OY, Silva JL, Menos MJ . Neonatal sepsis and meningitis in Haili. *J. Trop. Pediatr.*, 2004. 50(1): 48-50.
13. Bark AF .Intravenous lines-related sepsis in newborn babies admitted to NICU in a developing country. *J Trop Pediatr*, 2003. 49(5):259-7.
14. Palazzi D, Klein J, Baker C (2006). Bacterial sepsis and meningitis. In :Remington JS, Klein J (eds) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, pp. 247-295.
15. Kaushik, S. L., Parmar, V.R., Grover, N., Grover, P.S. and Kaushik, R. (1998): Neonatal sepsis in hospital born babies. *J. Commun. Dis.*, 30, 147-152.

- in Tbilisi, Republic of Georgia, *Int J Infect Dis.* 2009 July; 13(4): 499-505.
26. Behcetiler By kyavuz ,Ali Kudret Adiloglu, Sleyman Onal, Saadet Ender Cubukcu, Hasan Cetin, *Jpn. J. Infect. Dis.*, 59, 213-215, 2006.
 27. Rabia Shams ,Nusrat Khan, Shugfta Hussain, *Bacteriology & Anti-Microbial Susceptibility of Neonatal Septicemia in NICU, PIMS, Islamabad-A Tertiary Care Bacteriology & Anti-Microbial Hospital of Pakistan, Ann. Pak. Inst. Med. Sci.* 2010; 6(4): 191-195.
 28. Yue Qu, Andrew J Daley, Taghrid S Istivan, Suzanne M Garland and Margaret A Deighton. Antibiotic susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from very low birth weight babies: comprehensive comparisons of bacteria at different stages of biofilm formation, *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2010; 9: 16.
 29. Mane AK , Nagdeo NV , Thombare VR. STUDY OF NEONATAL SEPTICEMIA IN A TERTIARY CARE HOSPITAL IN RURAL NAGPUR, ISSN 0970 1990, *JOURNAL OF RECENT ADVANCES IN APPLIED SCIENCES (JRAAS)* 25:19-24.
 30. Ahmed AS, Chowdhury MA, Hoque M, Darmstadt GL . Clinical and bacteriological profile of neonatal septicemia in a tertiary level pediatric hospital in Bangladesh. *Indian Pediatr.*, 2002. 39(11): 1034-1039.
 31. Aurangzeb B, Hameed A . Neonatal sepsis in hospital-born babies: bacterial isolates and antibiotic susceptibility patterns. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.*, 2003. 13(11): 629-632.
 16. Koksall N, Hacimustafaoglu M, bagci S, Celebi S Meropenem in neonatal severe infections due to multiresistant gram-negative bacteria. *Indian J Pediatr.* 2001. 68(1): 15-9.
 17. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement, January 2011, M100-S21, Vol. 31 No. 1, Replaces M100-S20 and M100-S20-U, Vol. 30 No. 1 and Vol. 30 No. 15.
 18. Klein JO ,Bacterial Sepsis and Meningitis. In :Remington JS , klein JO (Eds.) *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant* , Philadelphia, W.B Saunders ,5th edition ,2001.
 19. Rodrigues-Cervilla J ,Fraga JM , Garcia-Riestra C ., Neonatal sepsis: epidemiologic indicators and relation to birth weight and length of hospitalization time. *An Esp Pediatr* 1998; 48:401.
 20. Rao PS ,Baliga M ,Shivananda PG., *Bacteriology of neonatal septicemia in a rural referral hospital in south India. J Trop Pediatr* 1993; 39:230.
 21. Ghaemi S, *Septicemia in neonatal, neonatal common infections*, Isfahan, Mani, 1st ed. 1999.
 22. Yousefi Mashoof R ,Study of frequency of neonatal bacterial agent septicemia and determination of their antibiotic resistance during 1998-99 , 12th rd international pediatric disease conference ,abstract book ,2000.
 23. Malakan Rad E .Neonatal Sepsis due to Klebsiella: Frequency, Outcome and Antibiotic Sensitivity, *Iranian J Publ Health*, 2004, 33, 2, 43-48.
 24. Shahsanam Gheibi, Coagulase Negative Staphylococcus; the Most Common Cause of Neonatal Septicemia in Urmia, Iran, *Iran J Pediatr*, 2008. Vol 18 (No 3), Pp: 237-243.
 25. Nino Macharashvili, Ekaterina Kourbatova , Etiology of Neonatal Blood Stream Infections