

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
سال سی و پنجم (۱۳۸۰)، شماره ۵۲، صفحه ۱۵

## بررسی یکساله علل میکروبی و مقاومت آنتی بیوتیکی سپتی سمی نوزادان در مرکز پزشکی کودکان تبریز

دکتر فضیله بشر هاشمی<sup>۱</sup>، دکتر منیژه مصطفی قره باغی<sup>۲</sup>

### خلاصه

**زمینه و اهداف:** سپتی سمی نوزادان هنوز یکی از عمده‌ترین علتهای مرگ و میر نوزادان می‌باشد و تعیین سویه های میکروبی شایع و حساسیت آنتی بیوتیکی آنها می‌تواند نقش مهمی در درمان این بیماری داشته باشد.

**روش بررسی:** این مطالعه به طور گذشته نگر بر روی پرونده ۹۲ نوزاد مبتلا به سپتی سمی در مرکز پزشکی کودکان در مدت یکسال انجام شده است.

**یافته‌ها:** از ۹۲ مورد در ۳۸ مورد کشت خون موقع بستری مثبت بوده (عفونت اولیه) و ۶۴ مورد کشت خون دوم مثبت بوده که نشان دهنده عفونت بیمارستانی می‌باشد. شایعترین میکروب استافیلوکوک کوآگولاز منفی با ۴۱ مورد (۲۸ مورد اولیه و ۱۳ مورد بیمارستانی) و کلبسیلا با ۳۵ مورد (۳۱ بیمارستانی و ۴ اولیه و اشرشیا کلی با ۱۴ مورد در مرتبه سوم) گزارش شده است استافیلوکوک ۹۳٪ به کلوگزاسیلین ۳۳٪ به سفالوتین و ۴۸٪ به جنتامایسین مقاومت داشته است.

**نتیجه گیری:** درمان آنتی بیوتیکی سپتی سمی نوزادان باید براساس نوع میکروارگانیزمهای شایع محیط و بخش نوزادان و حساسیت آنتی بیوتیکی آنها انتخاب شود.

**کلید واژه ها:** سپتی سمی نوزادان، مقاومت آنتی بیوتیکی، علل میکروبی سپتی سمی نوزادان

- 
- ۱- استادیار گروه کودکان - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز - نویسنده رابط
  - ۲- استادیار گروه کودکان - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

## مقدمه

جنس، نارس، وزن تولد، نحوه زایمان و احیا، میکروب مسؤل عفونت و حساسیت آنتی بیوتیکی و مرگ و میر، مورد بررسی قرار گرفتند و در ۱۰ مورد ۲ نوع میکروب در کشتهای متفاوت جدا گردیده است. که کشت خون مثبت دوم ناشی از عفونت ثانویه بیمارستانی بوده و در همه بیماراران علایم بالینی سپتی سمی نیز وجود داشته است.

## نتایج

از ۹۲ نوزاد مطالعه شده ۶۳ مورد (۶۸/۵٪) پسر و بقیه دختر بودند. ۱۳ مورد (۱۴٪) وزن تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم داشتند (LBW). ۲۲ مورد (۲۴٪) نارس متولد شده بودند. در ۱۳ مورد (۱۴٪) سابقه عمل جراحی یا ختنه وجود داشت. در ۱۲ مورد زایمان مشکل بوده و نوزاد آسفیکی کشیده و احیا انجام شده بود. در ۳ مورد زایمان در منزل انجام شده و بند ناف تحت شرایط غیر استریل بریده شده بود. ۳۵ مورد (۳۸٪) حاصل زایمان سزارین بودند.

درکشت خونهای به عمل آمده از این ۹۲ نوزاد ۱۰۲ مورد کشت خون مثبت وجود داشت که ۱۰ مورد به کشت دو ارگانسیم مختلف در دو زمان متفاوت در یک بیمار با کشتهای جداگانه مربوط بود. در ۳۸ نوزاد، کشت خون انجام شده در بدو ورود به بیمارستان، مثبت بود (سپتی سمی اولیه) و در ۶۴ مورد کشت خونهای بعدی نوزاد مثبت گردیده است.

در ۴۶ مورد عفونت از نوع زودرس (سن نوزاد کمتر از یک هفته) و در ۴۶ مورد دیگر سپتی سمی دیررس (سپتی سمی بعد از هفته اول تولد) بوده است.

در بین کشت خونهای مثبت در بدو ورود به بیمارستان استافیلوکوک کواگولاز منفی با ۲۸ مورد و در بین عفونتهای بیمارستانی کلبسیلا با ۳۱ مورد شایعترین میکروبها بودند (نمودار).

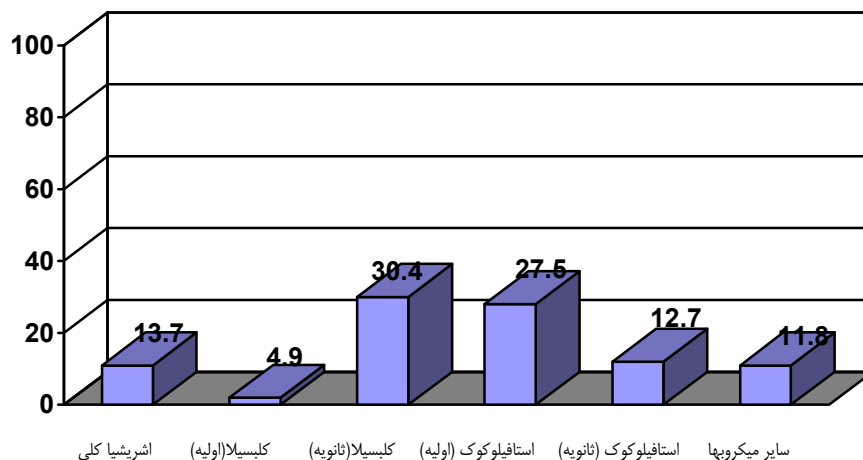
سپتی سمی نوزادان یک سندرم کلینیکی است که در اثر عکس العمل سیستمیک بدن به عفونت در ماه اول زندگی ایجاد می شود. سپتی سمی با دو الگوی بالینی متفاوت همراه است. بیماری با شروع زودرس در ۴ روز اول زندگی ایجاد می شود (۱) و به صورت بیماری شدید با درگیری ارگانهای مختلف همراه بوده و معمولاً عفونت از مادر به نوزاد منتقل شده (vertical) و مرگ و میر بالایی (۵۰-۱۵٪) دارد (۳-۱). در نوع دیررس عفونت پیشرفت آهسته تری داشته، اغلب با عفونت موضعی تظاهر می کند و معمولاً بعد از هفته اول در طی ماه اول زندگی مشاهده می شود (۳). سپتی سمی با شروع دیررس مرگ و میر کمتری (حدود ۱۵-۱۰٪) نسبت به نوع زودرس دارد (۱). ممکن است در آینده با به کارگیری آنتی بادیهای منوکلونال، آندوتوکسین و TNF، تعریف سپتی سمی (SIRS) \* و مورتالیتته آن تغییر کند.

میزان بروز سپتی سمی بین ۱۰-۱ در هر هزار تولد زنده است که بسته به شرایط اجتماعی و اقتصادی و سلامت و تغذیه مادر، عوامل میزبانی و شرایط محیطی متغیر است و ممکن است با به کارگیری تکنیکهای جدید جهت زنده نگه داشتن نوزادان خیلی نارس و کم وزن میزان عفونتهای نازوکومیال و در نتیجه بروز سپتی سمی بیشتر شود. یکی از مشکلات مهم بخشهای نوزادان سپتی سمیهای ایجاد شده به وسیله میکروبیهای بیمارستانی (Nosocomial) می باشد که به علت مقاومت به اکثر آنتی بیوتیکهای مورد مصرف در بخش با مرگ و میر بالایی همراه است (۲). با وجود کاهش مرگ و میر ناشی از بیماریهای غیر عفونی نوزادان، مرگ و میر ناشی از سپتی سمی نوزادی نسبتاً ثابت باقیمانده است (۱). اطلاع از عوامل میکروبی شایع سپتی سمی و حساسیت آنتی بیوتیکی آنها در بخش نوزادان جهت درمان صحیح و موثر ضروری می باشد و به همین دلیل لزوم این بررسی احساس گردید.

## مواد و روش تحقیق

این مطالعه به طور گذشته نگر بر روی پرونده ۹۲ نوزاد مبتلا به سپتی سمی که از اول شهریور ۷۶ تا اول شهریور ۷۷ در مرکز پزشکی کودکان تبریز بستری شده و سپتی سمی آنها با کشت خون مثبت، اثبات شده بود انجام گردید. این نوزادان از نظر سن،

\* Systemic Inflammatory response syndrome



#### نمودار، عوامل میکروبی ایجاد کننده سپتی سمی

در این مطالعه ۳۴ مورد (۳۶٪) مرگ و میر وجود داشت که در ۲۰ مورد (۵۹٪) مرگ و میر مربوط به نوزادانی بود که LBW بوده و وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم داشتند. از ۱۴ مورد (۴۱٪) که وزن بالای ۲/۵ کیلوگرم داشتند ۴۹٪ دارای آنومالیهای همراه بودند که ۳۵٪ آنها تحت عمل جراحی قرار گرفته و ۱۴٪ نیز بیماری مادرزادی قلبی داشتند.

استافیلوکوکهای کشت شده در ۹۳٪ موارد نسبت به کلوزاسیلین و در ۳۳٪ موارد به سفالوتین و ۴۸٪ به جنتامایسین و ۲۳٪ به آمیکاسین مقاوم بوده است در حالی که تنها در ۳٪ موارد به وانکومایسین مقاومت مشاهده شد. در مواردی که در کشت خون کلبسیلا وجود داشته در ۱۰۰٪ موارد به آمپی سیلین، ۹۰٪ به سفالوتین، ۸۰٪ به جنتامایسین، ۷۰٪ به باکتریم و ۲٪ به آمیکاسین مقاوم بوده است. E. coli رشد کرده در ۳۸٪ موارد به جنتامایسین مقاوم بوده ولی مقاومت به آمیکاسین وجود نداشت. مقاومت میکروبی سایر پاتوژنهای جدا شده در جدول آمده است.

جدول، مقاومت آنتی بیوتیکی میکروبهای مختلف سپتی سمی نوزادان

نوع میکروب	تعداد مورد	سفالوتین (%)	جنتامایسین (%)	آمیکاسین (%)	باکتریم (%)
اشريشيا کلي	۱۴	۴۰	۳۶	۰	۴۰
سراشيا	۵	۱۰۰	۷۵	۰	۶۰
سودوموناس	۳	۱۰۰	۶۷	۰	۱۰۰
آنتروباکتر	۲	۵۰	۵۰	۰	۵۰

## بحث

سپتی سمی به عنوان شایعترین عفونت بخشهای نوزادان در تمامی گروههای وزنی، هنوز یکی از مشکلات مهم به شمار می آید و از نظر راههای پیشگیری و درمان نیاز به توجهی ویژه دارد. مهمترین منابع ورود میکروب از طریق وریدی یا نافی بوده و شستن دستها و رعایت استریلیتی می تواند نقش مؤثری در پیشگیری عفونتهای بیمارستانی داشته باشد.

سپتی سمی نوزادی اصطلاحی است که برای توصیف هر عفونت باکتریال سیستمیک که باکشت خون مثبت در ماه اول زندگی ثابت شده باشد به کار می رود (۱).

مهمترین فاکتور مستعد کننده عفونت، نارسی و وزن تولد پایین می باشد و سپتی سمی در آنها ۱۰-۳ مرتبه شایعتر از نوزادان ترم می باشد (۳).

در جنس مذکر ۲ برابر شایعتر از مؤنث می باشد که احتمالاً فاکتور وابسته به جنس (ژنهای ایمنی قرار گرفته روی کروموزوم X) در حساسیت میزبان تأثیر دارد. در این مطالعه نیز ۳۵ مورد (۲۸٪) نارسی و کم وزنی نوزاد فاکتور مستعد کننده بوده است.

احیا در حین تولد مخصوصاً اگر با لوله گذاری تراشه یا گذاشتن کاتتر در عروق نافی یا سوند معدی همراه باشد با افزایش خطر عفونت باکتریال همراه است. نژاد نیز در افزایش احتمال عفونت دخالت دارد به طوری که در نژاد سیاه عفونت بیشتر از سفید پوستها دیده می شود.

فقر تغذیه ای مادر و وضعیت اجتماعی اقتصادی پایین که با افزایش احتمال تولد نوزاد نارس همراه است از عوامل خطر ساز سپتی سمی نوزادی می باشد (۵، ۴، ۱). در یک مطالعه در تایلند ۸۲٪ نوزادان مبتلا به سپتی سمی (Low birth weight) LBW و ۶۷/۷٪ نارس بودند (۶).

پارگی پرده آمنیوتیک بیش از ۲۴ ساعت قبل از زایمان و نیز کلونیزاسیون باکتریال سیستم تناسلی مادر در سه ماهه سوم نیز هر کدام با ۱٪ افزایش ریسک عفونت در نوزاد همراه است. از سایر عوامل مادری تب بیش از ۳۸°C مادر، باکتریوری بدون علامت مادر، کوریوآمنیونیت، حساسیت رحمی و مایع آمنیوتیک چرکی می باشد.

در صورت استفاده از الکتروکود جمجه ای نوزاد (اندازه گیری pH و گازهای خونی) یا در مواردی که نمره آپگار کمتر از ۶ باشد ریسک عفونت نوزادی بالاتر می رود (۱). در نوزادانی که با شیشه و شیرخشک تغذیه می شوند به علت محرومیت از فاکتورهای بیولوژیک کستوم (آغوز) احتمال عفونت بیشتر است. درمان آنتی

بیوتیکی قبلی، سابقه بستری و داشتن راه وریدی طولانی مدت و بالا بودن نسبت نوزاد به پرستار در بخش نوزادان با افزایش عفونتهای بیمارستانی همراه است.

افزایش خطر سپتی سمی یا شدت عوارض آن در نوزاد می تواند به علت اختلال سیستم ایمنی باشد.

نوزادانی که وزن تولد کمتر از ۱۵۰۰ گرم دارند هیپوگاماگلوبولینمی قابل ملاحظه ای داشته و غلظت متوسط IgG پلاسما در هفته اول زندگی ۳۰۰-۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر می باشد. مقادیر کافی IgG اختصاصی (۷۰۰-۱۴۰۰ mg/dl) نوزاد را در مقابل عفونت محافظت می کند. آنتی بادی اختصاصی علیه باسیلهای گرم منفی روده ای عمدتاً از نوع IgM می باشد که از جفت رد نمی شود و نوزادان در مقابل این ارگانیسماهای بیماری زا وسیله دفاعی ندارند (۷).

در نوزاد اجزای راه آلترناتیو کمپلمان ۶۰-۳۵٪ مقادیر طبیعی است و در نوزادان نارس از این حد هم کمتر است (۱).

ارگانیسماهای مولد سپتی سمی نوزادی بر حسب منطقه جغرافیایی متفاوت است به طوری که در مناطقی از اروپا و آمریکا استرپتوکوک گروه B، E. coli و لیستریا منوسیتوژن از عوامل اصلی ایجاد سپتی سمی زودرس و دیررس می باشند (۱، ۲، ۵). در بررسی انجام شده در اسپانیا در سالهای ۱۹۸۵-۱۹۹۰ استرپتوکوک گروه B شایعترین عامل و مسؤول ۲۶/۷٪ سپتی سمیهای نوزادی بوده است در حالی که در عربستان، مکزیک و ایران و سایر کشورهای در حال توسعه استرپتوکوک گروه B و لیستریا منوسیتوژن شایع نیست (۲، ۱). به طوری که در بررسی انجام شده در بیمارستان اسد آبادی تبریز باکتریهای گرم منفی (کلبسیلا، آنتروباکتر و E. coli و سودموناس) ۲۷٪ کشتها را تشکیل داده و استرپتوکوک گروه B تنها در یک مورد مثبت بوده است (۷). در یک مطالعه در بیمارستان حضرت علی اصغر تهران باکتریهای گرم منفی (از جمله آنتروباکتر ۲۷٪، کلبسیلا ۲۲٪، E. coli ۱۲٪ و سودموناس ۴٪) مجموعاً ۶۵٪ موارد و استافیلوکوک (کواگولاز مثبت ۲۳٪ و منفی ۸٪) ۲۱٪ موارد را تشکیل داده و استرپتوکوک گروه B مشاهده نشده است (۸).

اگر چه استافیلوکوک اپیدرمیدیس در پوست وجود دارد و ممکن است موارد کشت خون مثبت با این میکروب آلودگی به حساب آید ولی در نوزاد باید عامل سپتی سمی در نظر گرفته شده، درمان لازم انجام گیرد. در سالهای قبلی کشت خونهای استافیلوکوک کوآگولاز منفی معمولاً آلودگی به حساب می آمد ولی

نسل سوم با وانکومایسین یا پنی سیلین مقاوم به پنی سیلیناز مثل متی سیلین یا نافی سیلین به کار برده شود و در درمان استافیلوکوک کوآگولاز منفی در صورت مقاومت آن به آنتی بیوتیکهای دیگر از داروی وانکومایسین استفاده شود.

علاوه بر درمان آنتی بیوتیکی، در برخی موارد درمانهای نگهدارنده با تأمین کالری، مثل تزریق مایعات و الکترولیت داخل وریدی و اکسیژناسیون و تزریق خون، پلاسما و پلاکت انجام می‌شود. مصرف روتین IVIG در سپتی سمی نوزادی مورد بحث بوده و تجویز آن در نوع زودرس (کمتر از یک هفته) به دلیل کمبود گاماگلوبولین خون مفیدتر می‌باشد.

تجویز آنتی بادی منوکلونال IgM و گلوبولین اختصاصی، فیبرونکتین و G-CS (Granulocytic colony stimulating factor) در درمان سپتی سمی نوزادی مورد مطالعه و تجربه قرار دارد.

با توجه به نتایج مطالعات انجام شده در نقاط مختلف دنیا و شهرهای مختلف ایران از نظر عوامل میکروبی شایع و حساسیت آنتی بیوتیکی آنها، توصیه می‌شود برای رسیدن به نتایج درمانی مناسب، الگوی میکروبی شایع در بخش و حساسیت آنتی بیوتیکی آنها هر چند وقت مشخص شده پزشک مسؤول درمان سپتی سمی نوزادی اطلاعات کافی از این نتایج داشته باشد.

از دو دهه پیش به علت زنده ماندن بیشتر نوزادان نارس و افزایش طول مدت بستری و استفاده از دستگاههای کمک تنفسی و غیره استافیلوکوک کوآگولاز منفی شایعترین سویه جدا شده از کشت خونهای نوزادان می‌باشد (۴). اکثر سویه های استافیلوکوک اپیدرمیدیس کسب شده در بیمارستان بتالاکتامان تولید کرده و در درمان باید از دارویی استفاده شود که روی سویه های مقاوم و تولید کننده پنی سیلیناز اثر کند (مثل وانکومایسین). عفونت با استافیلوکوک اپیدرمیدیس اکثراً در نوزادانی مشاهده می‌شود که کاتتر عروقی داشته، از راه کاتتر وریدی با محلولهای چربی تغذیه داخل وریدی می‌شوند که قبلاً ارگانیسماها به پلیمرکاتتر چسبیده سپس با تهاجم میکروب به جریان خون، سپتی سمی ایجاد می‌شود.

در عفونتهای با شروع زودرس (نوزاد کمتر از یک هفته) پوشش آنتی بیوتیکی برای استرپتوکوک گروه B، E. coli و باسیلهای گرم منفی روده و لیستریا منوسیتوژن لازم است. در موارد وجود مننژیت، افزودن آمینوگلیکوزید و سفالوسپورین نسل سوم مثل سفوتاکسیم که نفوذ خوبی به CSF دارد، لازم است.

در عفونتهای با شروع دیررس، ترکیبی از آمپی سیلین و سفالوسپورین نسل سوم مناسب است و در درمان عفونتهای بیمارستانی با توجه به نتیجه آنتی بیوگرام میکروبهای بیمارستانی بخش نوزادان در حال حاضر توصیه می‌شود که سفالوسپورین

## References:

1. Fanaroff Avroy A, Martin Richard J. Neonatal Perinata
2. l Medicine, 6 th ed. Mosby, St. Louis, Missouri, 1977; P: 717-759.
3. Behrman R, Kleigman R, Arvin A. Nelson's Textbook of Pediatrics, 15th ed, WB Saunders Company, Philadelphia, 1996; P: 515-520.
4. Remington Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 4 th ed, WB Saunders, Philadelphia, 1995; P: 836-848.
5. Gaynes RP, Edwards JR, William RJ, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high- risk nurseries in the United States. Pediatrics 1996; 97(3) 357-361.
6. Greenberg D, Shin well E. A prospective neonatal sepsis and meningitis in southern Israel. *Pediatr Infect Dis J.* 1997; 86(8): 768-73.
7. Feigin Cherry's Pediatric Infectious Disease, 3rd ed, WB Saunders, Philadelphia, 1998; P: 891-901.
8. مرتضوی ف، امیر شقاقی ع، بررسی عوامل دخیل در سپتی سمی نوزادی و حساسیت آنتی بیوتیکی آن. اولین کنگره اورژانسهای کودکان، مرداد ۷۶، ص ۶۳-۶۰
9. سماعی هـ عفونتهای باکتریال نوزادان مسایل رایج طب اطفال. هفدهمین بزرگداشت دکتر قریب، ۱۳۷۴، ص ۹-۳