Archive of SID

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۲۹ شماره ۴ زمستان ۱۳۸۶ صفحات ۷۱-۶۷

بررسی علل باکتریال سپتی سمی در نوزادان نارس

دکتر منیژه مصطفی قره باغی: استادیار بیماریهای نوزادان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط
E-mail: gharehbaghimm@yahoo.com
دکتر غلامعلی معموری: استاد بیماریهای نوزادان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دریافت: ۸۵/۱۰/۹ پذیرش: ۸۶/۳/۲۳

چکیده

زمینه و اهداف: عفونت چه به عنوان پاتولوژی اولیه و چه به عنوان عارضه ای از سایر بیماریها ، علت مهم مرگ و میر نوزادی در تمام دنیا می باشد، مخصوصا در نوزاد نارس. عوارض و مشکلات نوزادان نارس بالای ۳۵ هفته حاملگی، شبیه نوزادان ترم می باشد ولی نوزادان نارس زیر ۳۵ هفته قسمت عمده مرگ نوزادی را تشکیل می دهند. این مطالعه برای تعیین شایعترین علل باکتریال سپتی سمی و تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی عوامل باکتریال کشت شده در نوزادان نارس زیر ۳۵ هفته انجام شده است.

روش بررسی: در یک مطالعه توصیفی – مقطعی، موارد سپتی سمی زودرس و دیررس در نوزادان نارس زیر ۳۵ هفته متولد شده در زایشگاه بیمارستان قائم مشهد در سال ۸۴ شناسایی و مقاومت آنتی بیوتیکی عوامل باکتریال دخیل مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: از ۱۷۵ نمونه کشت خون ارسالی از نوزادان نارس در ۳۲ مورد کشت خون مثبت وجود داشت که در ۱۲ مورد به ۷۲ ساعت اول زندگی (سپتی سمی زودرس) و در ۲۰ مورد به سپتی سمی دیررس مربوط بود. شایعترین علل باکتریال به ترتیب: کلبسیلا (۴۳/۷٪) و استافیلوکوک کواگولاز منفی (۴۰/۶٪) تعیین گردید. مقاومت آنتی بیوتیکی در مورد کلبسیلا شامل ۳۰٪ به آمیکاسین، ۷۷٪ به جنتامایسین و ۸۸٪ به آمپی سیلین و ۱۸٪ به کوتریموکسازول بود.

نتیجه گیری: در نوزادان نارس مشکوک به عفونت، درمان آنتی بیوتیکی باید در جهت پوشش عوامل میکروبی شایع انتخاب گردد. بر اساس این مطالعه پوشش آنتی بیوتیکی باسیلهای گرم منفی و استافیلوکوک کواگولاز منفی در درمان سپتی سمی نوزادان نارس ضرورت دارد.

کلیدواژه ها: سپتی سمی نوزادی، عوامل باکتریال، مقاومت آنتی بیوتیکی

مقدمه

سپتی سمی باکتریال یکی از علل عمده مرگ و میر نوزادی خصوصا در نوزادان نارس می باشد (۳-۱). شیوع سپتی سمی نوزادی ۸-۱ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد زنده گزارش شده است(۴). در ایالات متحده سالانه ۳۲۰۰۰۰ نوزاد مبتلا می شود. بطور متوسط عفونت های اکتسابی بیمارستانی در بخش نوزادان ۱/۴٪ و در بخشهای مراقبت ویژه نوزادان ۳۰- ۵ ٪ می باشد(۵).

نوزادان نارس به دلیل نقص سیستم ایمنی، بستری طولانی در بخش نوزادان و نیاز به اقدامات درمانی تهاجمی مستعد عفونت می باشند. از سوی دیگر عواملی نظیر پارگی زودرس پرده های آمینوتیک که به تولد نارس منجر می شود باعث افزایش استعداد به عفونت نیز می گردد(۶و۷). عفونت در ۷۲ ساعت اول زندگی به عنوان سپتی سمی زودرس نوزادی شناخته شده ومعمولاً نوزاد میکروارگانیسم را از مادر طی یا قبل از زایمان کسب کرده و به عنوان عفونت با انتقال عمودی شناخته می شود. عفونتی که بعد از ۷۲ ساعت اول زندگی در نوزاد ایجاد شود، سپتی سمی دیررس نامیده شده و اغلب ناشی از میکروارگانیسم های اکتسابی از محیط بوده و به عنوان عفونت با انتقال افقی شناخته می شود. بنابراین دو منبع عمده عفونت در نوزادان شامل بخش نوزادان و مادر می باشد(۱، ۳و ۸).

الگوی عوامل باکتریال مسئول سپتی سمی نوزادی در طی زمان تغییر می کند. به علت تغییر عوامل ایجاد کننده سپتی سمی در طول زمان و کاربرد آنتی بیوتیکها و با توجه به اینکه شیوع و علل سپتی سمی از یک بیمارستان به بیمارستان دیگر و از یک جامعه به جامعه دیگر متغیر می باشد، پایش مداوم اپیدمیولویک امری ضروری است. تعیین و شناسایی شایعترین عوامل باکتریال سپتی سمی و حساسیت آنها نسبت به داروهای ضد میکروبی برای تصمیم گیری در انتخاب نوع درمان اولیه از اهمیت ویژه ای برخوردار است. در حال حاضر استاندارد طلایی برای تشخیص

www.SID.ir

Archive of SID

سپتی سمی نوزادی کشت خون می باشد. با توجه به اهمیت موضوع، این مطالعه به تعیین عوامل باکتریال سپتی سمی زودرس و دیررس نوزادی پرداخته، مقاومت آنتی بیوتیکی عوامل میکروبیال کشت شده تعیین گردیده تا به عنوان راهنمایی برای انتخاب درمان ضد میکروبی در عفونت های نوزادی مورد استفاده قرار گیرد.

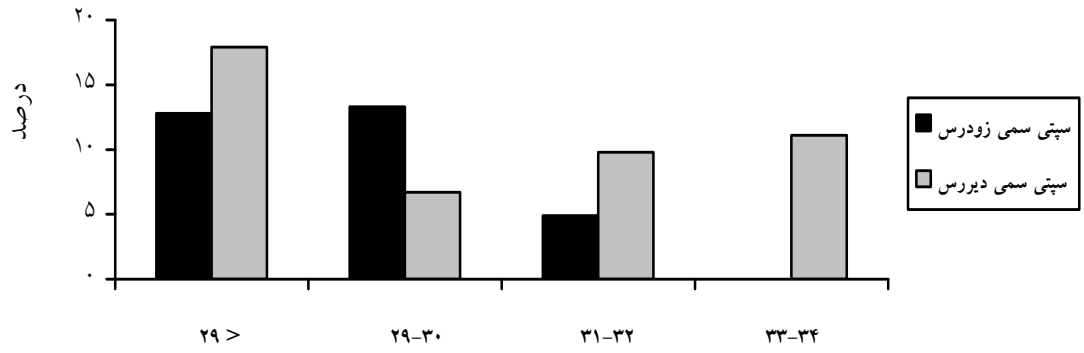
مواد و روش ها

در این مطالعه توصیفی – مقطعی، جامعه آماری مورد مطالعه به صورت تصادفی از بین نوزادان نارس زیر ۳۵ هفته ای که از اول خرداد ۱۳۸۴ الی اول اسفند همان سال در زایشگاه بیمارستان قائم مشهد متولد شده در بخش مراقبت ویژه نوزادان بستری شده بودند، انتخاب گردید. در طی ۹ ماه، ۱۷۵ نوزاد نارس زیر ۳۵ هفته در بخش NICU بستری گردیدند که در کشت خونهای انجام شده از آنها در ۳۲ مورد کشت خون مثبت گزارش گردید که توزیع جنسی، وزن، سن حاملگی، سن پست ناتال ، عوامل خطر ساز عفونت، عوامل میکروبی دخیل و مقاومت آنتی بیوتیکی آنها مورد مطالعه قرار گرفت. سن حاملگی نوزادان بر اساس دو مورد از سه روش زیر تعیین می شد:

اولین روز آخرین قاعدگی در شرح حال مادری، سن حاملگی جنین بر اساس سونوگرافی ا نجام شده در سه ماهه اول و دوم حاملگی، مشخصات فیزیکی نوزاد و تعیین سن حاملگی با استفاده از جدول بالارد. نمونه های کشت خون بعد از آماده سازی و استریل کردن محل خونگیری با بتادین از دو محل جداگانه از وریدهای محیطی یا عروق نافی در اولین تلاش برای تعبیه کاتتر نافی تهیه می شد. موارد کشت مثبت که به ۷۲ ساعت اول زندگی مربوط بود به همراه وجود علایم بالینی به عنوان سپتی سمی زودرس و کشت خون مثبت بعد از ۷۲ ساعت و وجود علایم بالینی به عنوان سپتی سمی دیررس در نظر گرفته شد. اطلاعات مربوط به بیماران بوسیله نرم افزار SPSS 12 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفته برای ارتباط بین دو موضوع از آزمون آماری Chi=Square استفاده شد و مقادیر $P<۰/۰۵$ به عنوان تفاوت معنی دار تلقی شد.

یافته ها

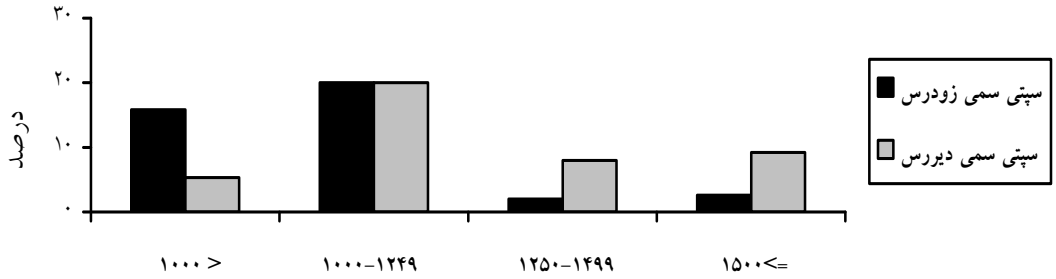
از مجموع ۱۷۵ نوزاد نارس زیر ۳۵ هفته (۹۰ مورد پسر و ۸۵ مورد دختر) که در طی ۹ ماه در بخش NICU بستری شدند ۳۲ مورد (۱۸٪) کشت خون مثبت داشتند. ۱۲ مورد(۶/۸٪) سپتی سمی زودرس و ۲۰ مورد (۱۱/۴٪) سپتی سمی دیررس تعیین شد. عوامل باکتریال دخیل در سپتی سمی زود رس و دیر رس در جدول ۱ آمده است. در نوزادانی که کشت خون مثبت داشتند، ۱۸ مورد (۲۱/۲ ٪) دختر و ۱۴ مورد (۱۵/۶٪) پسر بودند. $P=۰/۳۳$ از نظر حاملگی نوزادان درچهار گروه زیر ۲۹ هفته (۳۹ مورد)، ۳۰-۲۹هفته (۳۰ مورد)، ۳۲-۳۱ هفته (۶۱ مورد) و بالای ۳۴ هفته (۴۵مورد) در نظر گرفته شدند. موارد سپتی سمی زودرس برحسب سن حاملگی ($P=۰/۰۵$) و موارد سپتی سمی دیررس در گروه های مختلف سن حاملگی ($P=۰/۴۸$) در نمودار ۱ نشان داده شده است. در طبقه بندی نوزادان نارس برحسب وزن تولد، ۱۹ نوزاد زیر یک کیلوگرم ۳۰ نوزاد ۱۲۴۹-۱۰۰۰ گرم، ۵۰ نوزاد ۱۴۹۹-۱۲۵۰ گرم و۷۵ مورد نوزاد بالای ۱۵۰۰ گرم وزن داشتند. موارد سپتی سمی زودرس برحسب وزن تولد($P=۰/۰۰۲$) و موارد سپتی سمی دیررس در گروههای وزنی مختلف ($P=۰/۲۶$) در نمودار ۲ نشان داده شده است. در نوزادانی که سپتی سمی زودرس داشتند ۳ مورد (۲۵٪) آپگار کمتر از ۶ در دقیقه اول داشتند. در ۵ مورد (۴۱/۷ ٪) سابقه پارگی زودرس و طول کشیده پرده های آمینوتیک (بیش از ۱۸ ساعت) ودریک مورد (۸/۳ ٪) کوریوآمنیونیت وجود داشت. در نوزادانی که سپتی سمی دیررس داشتند، در ۷ مورد (۳۵ ٪) آپگار دقیقه اول کمتر از ۶ بود. در۱۰ مورد (۵۰ ٪) سابقه پارگی زودرس و طول کشیده پرده های آمینوتیک و در۴ مورد (۲۰ ٪) سابقه کوریوآمنیونیت وجود داشت. ۱۳ مورد(۴۰/۶٪) مورتالیته ناشی از سپتی سمی وجود داشت که دو سوم آن مربوط به سپتی سمی زودرس و یک سوم موارد مورتالیته مربوط به سپتی سمی دیررس بود. در موارد کشت خون مثبت کلبسیلا واستافیلوکوک کواگولاز منفی، مقاومت آنتی بیوتیکی در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.



نمودار ۱: شیوع سپتی سمی زودرس و دیررس بر حسب سن حاملگی

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار ۲: شیوع سپتی سمی زودرس و دیررس بر حسب وزن تولد

جدول ۱ : عوامل باکتریال دخیل در سپتی سمی زودرس و دیررس

	تعدادموارد کشت مثبت	درصد	تعداد فوت	درصد
سپتی سمی زودرس				
کلبسیلا پنومونیه	۵	٪۴۱/۷	۴	٪۸۰
استافیلوکوک کواگولاز منفی	۵	٪ ۴۱/۷	۴	٪۸۰
استافیلوکوک اورئوس	۱	٪ ۸/۳	۱	٪۱۰۰
اشرشیاکلی	۱	٪ ۸/۳	۱	٪۱۰۰
جمع	**۱۲**	**٪۱۰۰**	**۱۰**	
سپتی سمی دیررس				
کلبسیلا پنومونیه	۸	٪ ۴۰	۲	٪۲۵
کلبسیلا اکسی توکا	۱	٪ ۵	–	–
استافیلوکوک کواگولاز منفی	۸	٪ ۴۰	–	–
استافیلوکوک اورئوس	۲	٪ ۱۰	۱	٪۵۰
پسودوموناس	۱	٪ ۵	–	–
جمع	**۲۰**	**٪۱۰۰**	**۳**	

عوامل دخیل در سپتی سمی زودرس ودیر رس نیز مورد بررسی قرار گرفت که در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۲: مقاومت آنتی بیوتیکی در ارگانیسم های دخیل در سپتی سمی

	سفتی زوکسیم	جنتامایسین	آمیکاسین	آمپی سیلین	کوتریموکسازول	سیپروفلوکساسین	وانکومایسین	سفالوتین
کلبسیلا	٪ ۲۰	٪ ۷۷	٪ ۳۰	٪ ۸۸	٪ ۱۸	۰	–	–
استافیلوکوک کواکولار منفی	٪ ۲۵	٪ ۵۰	٪ ۳۰	–	–	–	۰	٪ ۶۰

بحث

دوره نوزادی دوره آسیب پذیری از نظر ابتلابه سپتی سمی می باشد. نوزادان نارس به واسطه نقص ایمنی سرشتی که دارند، بیش از نوزادان ترم مستعد عفونت می باشند. سپتی سمی نوزادی در پسر ها بیشتر از دخترها دیده می شود که علت این امر به ژنهای وابسته به جنس دخیل در تنظیم ایمنی نسبت داده می شود (۸و۹).

تفاوت جنسی در بروز سپتی سمی نوزادی در نوزادان این مطالعه مشاهده نشد که ممکن است علت آن نارس بودن جمعیت مورد مطالعه می باشد. در مطالعات مختلف شیوع سپتی سمی نوزادی در نارسها متفاوت ذکر شده است. در یک مطالعه ۲۳ ٪ جمعیت نوزادان زیر ۲۸ هفته حاملگی دچار سپتی سمی دیررس شدند(۸). در مطالعه دیگری سپتی سمی در ۲۱ ٪ نوزادان بسیارکم وزن گزارش گردید(۱۰). در مطالعه ما ۱۸٪ از نوزادان نارس دچار سپتی سمی شدند. عوامل میکروبی سپتی سمی نوزادی در طی مرور زمان تغییر می کنند مثلاً: در ایالات متحده قبل از دسترسی به آنتی بیوتیکها ، کوکسی های گرم مثبت از جمله استرپتوکوک گروه A شایعترین پاتوژنها بودند .بعدها باسیلهای گرم منفی روده ای شیوع بیشتری پیدا کرد. در اواخر دهه ۱۹۶۰ استرپتوکوک گروه B و اشرشیاکلی شایعترین عامل عفونت نوزادی شناخته شدند (۶و۸). از دهه ۱۹۸۰ استافیلوکوک کواگولاز منفی بر استافیلوکوک طلایی و باسیل گرم منفی فزونی یافته شایعترین باکتری در عفونت های بیمارستانی در اکثر بخش های NICU می باشد. از دهه ۱۹۹۰ باسیلهای گرم منفی روده ای و گرم مثبت های مقاوم به انواع آنتی بیوتیکها در بخشهای NICU مشکل ساز شده اند(۴و۵). در یک مطالعه چند مرکزی در آمریکا، استرپتوکوک گروه B در

www.SID.ir

Archive of SID

۴۱٪ ، اشرشیاکلی در ۱۷٪ موارد سپتی سمی زودرس و استافیلوکوک کواگولاز منفی در ۴۸ ٪ و استافیلوکوک طلایی در ۸٪ موارد سپتی سمی نوزادی ایزوله گردید. میکروبهای مسئول سپتی سمی نوزادی بر حسب موقعیت جغرافیایی، نیز فرق می کند. در اروپای غربی الگوی مشابهی با ایالات متحده وجود دارد ولی در پاناما و امریکای لاتین، باسیلهای گرم منفی روده ای شایعترین عوامل کشت شده می باشند و استرپتوکوک گروه B (GBS) نادر می باشد. در سودان استرپتوکوک گروه B و استافیلوکوک طلایی شایع است. در دانمارک باسیلهای گرم منفی روده ای عوامل شایع سپتی سمی نوزادی می باشند(۸).

در گزارشی از کره، شایعترین علل سپتی سمی به ترتیب شیوع، انترکوک، اشرشیاکلی، استافیلوکوک و کاندیدا بوده است. (۱۱). در یک مطالعه ۵۰–۲۵ ٪ نوزادان بسیار کم وزن دچار سپتی سمی بیمارستانی شدند که شایعترین میکروب جدا شده از آنها استافیلوکوک کواگولاز منفی بود(۶). در مطالعه ای در آلمان شایعترین عوامل سپتی سمی زودرس نوزادی به ترتیب استاف اپیدرمیدیس، استرپتوکوک گروه D ، اشرشیاکلی و کلبسیلا تعیین گردید(۳). در ایران نیز گزارشات متنوع و متفاوتی وجود دارد. در یک گزارش از استان گیلان، شایعترین عامل عفونی در سپتی سمی نوزادی اشرشیاکلی و کلبسیلا بوده است و بیشترین حساسیت آنتی بیوتیکی باسیلهای گرم منفی به آمیکاسین تعیین گردید(۱۲).

در یک مطالعه از همدان از ۱۰۴ کشت خون مثبت در نوزادان شایعترین عوامل باکتریال به ترتیب پسودوموناس، کلبسیلا ، استاف ارئوس، اشرشیاکلی و استاف اپیدرمیدیس بوده و بیشترین موارد عفونت (۳۰/۸٪ موارد) در نوزادان ۱۵۰۰–۱۰۰۰ گرم گزارش شده است(۱۳). در مطالعه آنها بیشترین و کمترین مقاومت آنتی بیوتیکی به ترتیب مربوط به پسودوموناس و اشرشیاکلی و مقاومت کلبسیلا به آمپی سیلین ۹۶٪، کوتری موکسازول۵۴٪ حنتامایسین و آمیکاسین ۱۱٪ و سفتی زوکسیم ۸٪ بوده است. در مطالعه ای در تبریز از ۹۲ مورد کشت خون مثبت، شایعترین عوامل میکروبی جدا شده، به ترتیب استافیلوکوک کواگولاز منفی، کلبسیلا، اشرشیاکلی گزارش گردیده است. در مواردی که در کشت خون کلبسیلا وجود داشت، مقاومت به آمپی سیلین، ۱۰۰ ٪، مقاومت به جنتامایسین و ۸۰ ٪، به کوتریموکسازول ۷۰ ٪ و به آمیکاسین ۳٪ گزارش شده است(۱۴).

در یک مطالعه در بیمارستان علی اصغر در تهران، باکتریهای گرم منفی از جمله (انتروباکتر، کلبسیلا، اشرشیاکلی و پسوموناس) ۶۵ ٪ موارد و استافیلوکوک اورئوس و استافیلوکوک کواگولاز منفی مجموعا ۳۱٪ موارد سپتی سمی را تشکیل دادند(۱۵).

در مطالعه ای که ۹ سال قبل در مشهد در همین مرکز انجام شده بود، شایعترین علل سپتی سمی پسودوموناموس، استافیلوکوک طلایی و اشرشیاکلی تعیین شده بود(۱۶). با توجه به اینکه در مورد انتخاب آنتی بیوتیک مناسب برای درمان سپتی سمی نوزادی دستورالعمل واحدی در مراکز بیمارستانی سطح کشور وجود نداشته و برخی آنتی بیوتیکها در بعضی مراکز بیشتر بکار برده می شوند، تفاوت در مقاومت آنتی بیوتیک عوامل دخیل در سپتی سمی قابل توجیه می باشد. در مطالعه حاضر شایعترین عامل سپتی سمی نوزادی کلبسیلا و استافیلوکوک کواگولاز منفی تعیین گردیده و همانند سایر مطالعات در سطح کشور موردی از استرپتوکوک گروه B مشاهده نشد(۱۶–۱۲).

شیوع کم سپتی سمی نوزادی ناشی از استرپتوکوک گروه B در اکثر مطالعات انجام شده در سطح کشور ممکن است به موارد کم کلونیزاسیون کانال زایمانی مادر با این ارگانیسم ارتباط داشته باشد. توجیه دیگری که وجود دارد دریافت آنتی بیوتیکهایی نظیر آمپی سیلین توسط مادران پرخطر برای زایمان زودرس و یا مشکلات تکنیکی مربوط به جداسازی این میکروب باشد. استافیلوکوک کواگولاز منفی را در نوزادان نارس علامتدار نمی توان نادیده گرفته و به عنوان آلودگی تلقی نمود. در بیشتر مطالعات منتشر شده عوامل میکروبی سپتی سمی نوزادی برحسب زودرس یا دیررس بودن عفونت تفکیک نشده در حالیکه این نوع تقسیم بندی برای افتراق منشا احتمالی عفونت بسیار کمک کننده است. عوامل دخیل در عفونت های زودرس نوزادی معمولاً از مادر کسب شده و تابع نوع و شدت کلونیزاسیون مادر، کیفیت مراقبت های قبل از زایمان و دریافت آنتی بیوتیکهای مادری می باشد. عفونت های دیررس نوزادی که بیشتر از جامعه ویا محیط بیمارستان و بخش نوزادان کسب می گردد به عواملی نظیر نارسی، طول مدت بستری، رعایت نکات بهداشتی، ضد عفونی کردن مناسب وسایل و شستشوی دستها بستگی دارد. همه این عوامل باعث تنوع عوامل میکروبی مسئول سپتی سمی نوزادی در جوامع و بیمارستانهای مختلف می گردد. آنتی بیوتیکها در بخش های NICU کاربرد وسیعی دارند. با افزایش مصرف آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف، رشد فلور میکروبی طبیعی مهار شده، باکتریهای مقاوم رشد و تکثیر یافته، لذا مقاومت آنتی بیوتیکی عوامل میکروبی در بیمارستانهای مختلف متفاوت می باشد. برای اجتناب از افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی عوامل میکروبی توصیه می شود که داروهای ضد میکروبی برحسب نیاز و در موارد ظن قوی به عفونت مورد استفاده قرار گیرد.

نتیجه گیری

در درمان نوزادان نارس که دچار سپتی سمی زودرس یا دیررس می باشند قبل از حصول نتایج کشت و آنتی بیوگرام انتخاب داروها باید به گونه ای باشد که باسیل های گرم منفی از جمله کلبسیلا و استافیلوکوک کواگولاز منفی پوشش داده شود. تداوم بررسیهای میکروب شناسی و تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی عوامل باکتریال در بخشهای نوزادان و NICU ضرورت داشته و پزشک معالج هر مرکز باید از عوامل شایع ایجاد کننده سپتی سمی در هر مقطع زمانی اطلاعات کافی داشته باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

References

1. Dollner H, Vartten L, Austgulen R. Early diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, Interleukin – 6, soluble tumor necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules. *J clin Epidemiol* 2001; **54**(12): 1251-1257.
2. Krueger M, Nauck MS, Sang S, Hentschel R, wieland H, Berner R. Cord blood levels of interleukin – 6 and interleukin – 8 for the immediate diagnosis of early onset infection in premature infants. *Biol Neonate* 2001; **80**(2): 118-123.
3. Martius JA, Roos T, Gora B, Behler MK, Schrod L, Papadopoules T, et al. Risk factors associated with early onset sepsis in premature infants. *Obstetrics & Gynecolo Reprod Biol*. 1999 Aug; **85**(2): 151-158.
4. Dear P. Infection in the newborn. In: Rennie J.M, Rpberton N.R.C, editors. *Textbook of neonatology*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. 1109-1127
5. Shelonka RL, Freij B.J, Mc crachen G.H, Jr. Bacterial and fungal infections. In Avery's GB, Fletcher MA, MacDonald MG. *neonatology pathophysiology & management of the newborn*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. P: 1235-1247.
6. Macones. GA. Prematurity: causes and prevention. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA. Avery's diseases of the newborn. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. Vol 1 P: 139-150.
7. Saez – Liorensx, McGH, JR. Perinatal bacterial diseases. In: Feigin RD, C Cherry JD. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. Vol 1. p. 897-906.
8. Morven S. Postnatal bacterial infectious. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Neonatal – Perinatal Medicine diseases of the fetus and infant*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2006. Vol.2. P: 791-805.
9. Stool BJ. Infections of neonatal infant. In: Behrman, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders 2004; **1**. P: 623-639
10. Lam Ng. HS Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006; **18**(2): 125-131.
11. Yoon BH, Romero R, Shim Jy, Shim SS, Kim CJ, Jun JK. C-reactive protein in umblical cord blood: A simple and widly avaible clinical method to assess the risk of amniotic fluid infection and funisitis. *J Matern F Neonatal Med* 2003; **14**: 85-90.

۱۲. مجتبایی ح، نورصالحی ا: بررسی نتایج مصرف انتی بیوتیک در سپتی سمی گرم منفی کودکان ونوزادان. فصلنامه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، تابستان ۸۳، سال سیزدهم، شماره ۵۰: ص ۴۴-۳۹

۱۳. یوسفی ر، بررسی توزیع فراوانی عوامل باکتریال سپتی سمی نوزادان و تعیین مقاومت دارویی آنها نسبت به آنتی بیوتیکها، مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، پاییز ۷۹، سال دوم شماره چهارم، ص ۳۹- ۳۳

۱۴. بشر هاشمی ف، قره باغی م م، بررسی یکساله علل میکروبی و مقاومت آنتی بیوتیکی سپتی سمی نوزادای .مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، زمستان ۸۰ سال سی وپنجم شماره۵۲ : ص ۲۰-۱۵

۱۵. معموری غ ع، بررسی عفونت های میکروبی در بخش مراقبت ویژه نوزادان در بیمارستان قائم، مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، ۱۳۷۶، سال پانزدهم شماره های ۲و ۳: ص ۱۲۴-۱۱۸

۱۶. سماعی ه. بررسی علل و تعیین حساسیت آنتی بیوتیکها باکتریهای ایجاد کننده سپسیس در نوزادان ، مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران ۱۳۷۶ ;سال پانزدهم شماره ۴: ص۱۵۴-۱۵۱

www.SID.ir