

## تعیین نقش عوامل باکتریایی شایع در عفونت خون نوزادان بیمارستان شهید عارفیان ارومیه

فرزین اصغری ثنا<sup>۱</sup>، شاه صنم غیبی<sup>۲</sup>، غلامرضا بخشی خانیکی<sup>۳\*</sup>

کارشناس ارشد، گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور ارومیه، ارومیه - ایران  
<sup>۲</sup> فوق تخصص غوارش، کبد و آندوسکوپی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی واحد ارومیه، مرکز آموزشی درمانی شهید مطهری ارومیه، ارومیه - ایران  
<sup>۳</sup> استاد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرنده، تهران - ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** هدف از این تحقیق تعیین شایع ترین عوامل باکتریال عفونت خون نوزادان بوده است. این مطالعه از نوع توصیفی مقطعی بوده که در طی سال های ۸۵-۱۳۸۴ در بیمارستان شهید عارفیان ارومیه بر روی ۴۰۲ نوزاد مشکوک به عفونت خون نوزادان انجام پذیرفت. **مواد و روش ها:** پس از جمع آوری نمونه خون از این نوزادان و انجام کشت میکروبی، ارزیابی حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های باکتریال جداسازی شده با به کارگیری روش انتشار دیسک منطبق با اصول کمیته بین المللی بالینی آزمایشگاه (CLSI) صورت پذیرفت. **یافته ها:** از ۴۰۲ نمونه خون مورد مطالعه، (۸/۹٪) ۳۶ کشت خون مثبت حاصل شد که شیوع عفونت در نوزادان پسر با (۶۱/۱٪) ۲۲ مورد بیشتر از نوزادان دختر با (۳۸/۹٪) ۱۴ مورد و از این نوزادان، ۲۳ نوزاد حاصل زایمان طبیعی و ۱۳ نوزاد حاصل زایمان سزارین بودند و رابطه معنی داری بین نوع زایمان و شیوع بیماری وجود نداشت ( $P=0/093$ ). میانگین وزن نوزاد  $2117 \pm 837$  گرم بود و رابطه معنی داری بین وزن کم هنگام تولد و افزایش شیوع عفونت مشاهده شد ( $P=0$ ). شایع ترین میکروارگانیسم های مولد عفونت خون نوزادان به ترتیب، استافیلوکوک کواگولاز منفی (۵۰ درصد) و کلبسیلا پنومونیه (۱۹/۴ درصد) بودند. بیشترین مقاومت باکتری های گرم مثبت به آمپی سیلین و سویه های گرم منفی به سفوتاکسیم و بیشترین حساسیت باکتری های گرم مثبت به وانکومايسین و سویه های گرم منفی به سیپروفلوکساسین و عامل خطرزای اصلی در ابتلا به عفونت، نارس بودن و وزن کم حین تولد بود. **نتیجه گیری:** با توجه به افزایش شیوع عفونت با استافیلوکوک کواگولاز منفی در این مطالعه و مطالعات مشابه، با درمان صحیح آنتی بیوتیکی منطبق با نتایج دقیق آنتی بیوگرام به همراه رعایت اصول بهداشتی در بخش زایمان، نوزادان و مراقبت های ویژه نوزادان و مراقبت های مناسب قبل از تولد برای جلوگیری از تولد نوزاد نارس می توان از مرگ و میر و ناتوانی های حاصل از این بیماری کاست. **کلمات کلیدی:** عفونت خون، عوامل باکتریایی، مقاومت آنتی بیوتیکی، نوزاد نارس

### مقدمه

در اثر تهاجم میکروارگانیسم ها یا سموم آن ها به جریان خون ایجاد می شود و تظاهرات آن می تواند از یک عفونت موضعی بدون علامت تا شوک سپتیک متغیر باشد (Palazzi et al., 2006). بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی WHO، میزان مرگ و میر نوزادان حدود ۵ میلیون در سال می باشد و ۹۸ درصد از این تعداد در کشورهای در حال توسعه رخ می دهد. طبق این آمار شایع ترین عوامل مرگ و میر نوزادان آسیفکسی، نارس بودن و عفونت می باشد. میزان شیوع عفونت خون نوزادان حدود ۵-۱۰ مورد در هزار تولد زنده می باشد و این میزان به ۴۰ الی ۲۵۰ مورد در

با توجه به پیشرفت های روزافزون در زمینه درمان های آنتی بیوتیکی، اقدامات حفاظتی نوزادان و پیش بینی زودرس عوامل خطرزای ابتلا به عفونت، عفونت خون نوزادان هم چنان یکی از علل اصلی مرگ و میر و ناتوانی نوزادان در سراسر جهان محسوب می شود (Stoll, 2004). عفونت خون نوزادان، سندرمی بالینی است که

آدرس نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرنده  
Email: Bakhshi@pnu.ac.ir  
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۱/۱۴  
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۳/۱۶

از گرم خانه گذاری به مدت ۲۴ ساعت، کشت مجدد از این محیط بر روی محیط های کشت آئوزین متیلن بلو EMB، بلاد آگار (حاوی ۵ درصد خون گوسفند) و تیوگلیکولات - برات صورت پذیرفته و سپس تمام محیط ها در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت یک هفته قرار می گرفت. نمونه های کشت خون منفی طی یک هفته در محیط های فوق مجدداً مورد کشت قرار می گرفتند. باکتری های جدا شده گرم مثبت طبق پروتکل کلوس و بنرمن و با استفاده از آزمون های کاتالاز، کوآگولاز، حساسیت به دیسک نووبیوسین و رشد بر روی محیط های مانیتول سالت آگار و دی ان آز مورد شناسایی قرار می گرفتند (Kloss et al., 1994).

باکتری های گرم منفی نیز بر طبق اصول ادوارد و اوینگ و با استفاده از آزمون های مربوطه مشخص می گردیدند (Betty et al., 1999). آزمون حساسیت به آنتی بیوتیک ها نیز با به کارگیری روش انتشار دیسک منطبق با اصول کمیته بین المللی بالینی آزمایشگاهی (CLSI) انجام می شد. اطلاعات حاصل با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 11 و آنالیز آماری کای - دو مورد تجزیه و تحلیل قرار می گرفت.

### یافته ها

در طی یک و نیم سال، از فروردین ۱۳۸۴ الی شهریور ۱۳۸۵، ۳۴۶۸ نوزاد در بیمارستان شهید عارفیان ارومیه متولد شدند که از میان این نوزادان، تعداد (۱۱/۶٪) ۴۰۲، (۶۸/۱٪) ۲۷۴ نوزاد پسر و (۳۱/۹٪) ۱۲۸ نوزاد دختر، دارای علائم بالینی عفونت خون نوزادان بودند که در بخش نوزادان این بیمارستان بستری شده و تحت درمان قرار گرفتند.

علائم بالینی این نوزادان به ترتیب اهمیت شامل زردی (۲۰/۶٪)، ۸۳، استفراغ (۱۷/۹٪) ۷۲، دیسترس تنفسی (۱۷/۴٪) ۷۰، کاهش تغذیه (۱۶/۲٪) ۶۵، ضعف و بی حالی (۱۲/۷٪) ۵۱، تشنج (۷/۵٪) ۳۰، سیانوز (۵٪) ۲۰، و تب (۲/۷٪) ۱۱ مورد بود. از کل جمعیت مورد مطالعه، (۸/۹٪) ۳۶ کشت خون مثبت حاصل شد که بروز عفونت با توجه به تعداد کل تولدهای زنده، در طی یک و نیم سال، ۱/۰۴ درصد تولد زنده بود. میانگین سن نوزادان در حین بستری نیز ۴ روز بوده است. شیوع عفونت در نوزادان پسر با (۶۱/۱٪) ۲۲ مورد، بیشتر از نوزادان دختر (۳۸/۹٪) ۱۴ مورد بود و ارتباط معنی داری بین جنس نوزاد

هزار تولد زنده در نوزادان نارس و با وزن زیر ۱۵۰۰ گرم می رسد. انجام مراقبت های صحیح مادر قبل از زایمان، کنترل بهداشتی تجهیزات موجود در اتاق زایمان، رعایت اصول بهداشتی توسط کارکنان بیمارستان ها، پیشگیری صحیح از عفونت در بخش مراقبت های ویژه نوزادان و استفاده مناسب از آنتی بیوتیک ها از عوامل مهم تعیین کننده میزان شیوع این عفونت می باشند (Yalaz et al., 2004).

عوامل بیماری زای میکروبی متعددی در ایجاد عفونت خون نوزادان دخیل می باشند. اگر چه در مطالعات گذشته و نیز در کشورهای پیشرفته باکتری های گرم منفی شایع ترین عامل عفونت خون نوزادان گزارش شده، اما در بسیاری از مطالعات اخیر نقش استافیلوکوک کوآگولاز منفی به عنوان عامل اصلی مسبب عفونت خون نوزادان تأیید شده است (غیبی و همکاران، ۱۳۸۴، امیر مظفری و همکاران ۱۳۸۴).

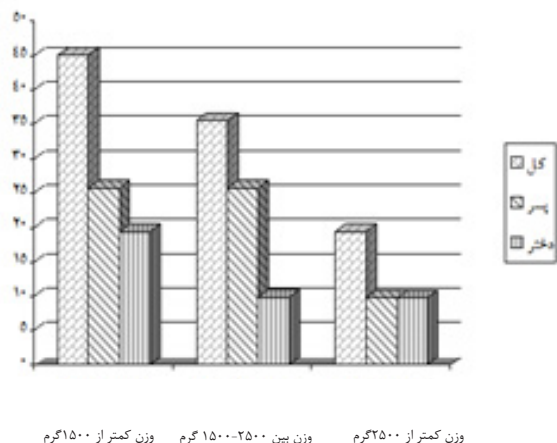
با توجه به اهمیت تشخیص زودرس عفونت خون نوزادان در جهت جلوگیری از ناتوانی و مرگ و میر نوزادان، ما این تحقیق را با هدف بررسی عوامل ایجاد کننده عفونت خون نوزادان با مطالعه بیشتر پیرامون شایع ترین عوامل باکتریایی دخیل در عفونت خون نوزادان و عوامل مساعد کننده ابتلا به این باکتری های بیماری زا و بررسی میزان مقاومت دارویی در طی یک و نیم سال از فروردین ۱۳۸۴ تا شهریور ۱۳۸۵ در بیمارستان شهید عارفیان ارومیه انجام گردید.

### مواد و روش ها

این تحقیق، مطالعه ای توصیفی - مقطعی بود که به مدت یک و نیم سال از فروردین ۱۳۸۴ تا شهریور ۱۳۸۵ انجام پذیرفت. اطلاعات مربوط به نوزادان بر اساس شواهد موجود در پرونده های نوزادان بستری شده گردآوری شد. کلیه مشخصات لازم در فرم های اطلاعاتی که مشتمل بر سن، جنس، سن حاملگی، وزن، علت بستری، تاریخ بستری، تاریخ ترخیص یا فوت، نتایج و تاریخ کشت های خون، ادرار، مایع مغزی نخاعی، گزارش گرافی از قفسه سینه، علائم بالینی مثبت و آزمایشات روتین خون بود، ثبت می گردید.

برای انجام کشت خون، نمونه های خون وریدی (۰/۵ میلی لیتر) از نوزادان مشکوک تهیه و در بطری های حاوی ۵۰ میلی لیتر محیط کشت انفوزیون برین هارت برات BHI تلقیح می شد. بعد

میانگین وزن نوزادان فوت شده کمتر از نوزادان ترخیص شده بود (۱۸۳۲ گرم در مقابل ۲۵۱۱ گرم) و از نظر آماری با استفاده از independent sample T- test رابطه معنی داری بین وزن نوزادان فوت شده و ترخیص شده مشاهده شد ( $P=0/042$ ). توزیع فراوانی مرگ و میر بر اساس جنس و وزن نوزادان در نمودار ۱ ترسیم شده است.



نمودار ۱- توزیع فراوانی مرگ و میر نوزادان در گروه‌های وزنی بر اساس جنس

### بحث

در مطالعه حاضر شایع ترین میکروارگانیزم‌های مولد عفونت خون نوزادان به ترتیب استافیلوکوک کوآگولاز منفی و کلبسیلا پنومونیه بوده است. بیشترین حساسیت سویه‌های گرم مثبت به وانکومايسين و سفتریاکسون و بیشترین مقاومت به آمپی‌سیلین و بیشترین حساسیت سویه‌های گرم منفی به سیپروفلوکساسین و بیشترین مقاومت به سفوتاکسیم بوده است. عامل خطرزای اصلی در ابتلا به عفونت نارس بودن و وزن کم حین تولد بود (جدول ۲). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۶ در کشور ترکیه انجام شد، استافیلوکوک کوآگولاز منفی و اورئوس به عنوان شایع ترین

و شیوع عفونت خون مشاهده گردید ( $P=0$ ). میانگین وزنی جمعیت مورد مطالعه  $252 \pm 2511$  گرم بود که حداقل ۷۰۰ گرم و حداکثر ۴۲۰۰ گرم وزن داشتند. میانگین وزنی ۳۶ نوزاد مبتلا به عفونت  $837 \pm 2117$  گرم بود و از نظر آماری رابطه معنی داری بین وزن کم هنگام تولد نوزادان و شیوع بالای عفونت وجود داشت ( $P=0$ ). از ۴۰۲ نوزاد بستری (۶۳/۲٪) ۲۵۴ نوزاد حاصل زایمان طبیعی و (۳۶/۸٪) ۱۴۸ نوزاد حاصل زایمان سزارین و از ۳۶ نوزاد مبتلا به عفونت خون (۶۳/۹٪) ۲۳ نوزاد حاصل زایمان طبیعی و (۳۶/۱٪) ۱۳ نوزاد حاصل زایمان سزارین بودند و ارتباط معنی داری میان نوع زایمان و شیوع بیماری مشاهده نگردید ( $P=0/093$ ). سویه‌های گرم مثبت ۵۸/۳٪ و سویه‌های گرم منفی ۴۱/۷٪ از کل سویه‌های جداسازی شده را شامل می‌شدند. استافیلوکوک کوآگولاز منفی (۵۰٪) ۱۸، کلبسیلا پنومونیه (۱۹/۴٪) ۷، انتروباکترکلوآسه (۱۱/۲٪) ۴، استافیلوکوک طلائی (۸/۳٪) ۳، سودوموناس آئروجینوزا (۵/۵٪) ۲، اشرشیاکلی و استرپتوکوک بتاهمولیتیک هر کدام (۲/۸٪) ۱ مورد، به ترتیب میکروارگانیزم‌های شایع دخیل در عفونت خون نوزادان بودند.

در پژوهش حاضر، نارس بودن نوزاد (۶۹/۵٪) و وزن کم حین تولد (۶۱٪) به عنوان شایع ترین عوامل زمینه‌ای و استفاده طولانی مدت از کاتتر وریدی و ونتیلاسیون مکانیکی به عنوان مهم ترین علل مساعد کننده ابتلا به عفونت با استافیلوکوک کوآگولاز منفی بوده است.

در این مطالعه میزان مقاومت دارویی سویه‌های جداسازی شده بررسی شد که میانگین و درصد مقاومت سویه‌های گرم مثبت به آنتی‌بیوتیک‌ها در جدول یک و سویه‌های گرم منفی در جدول دو دیده می‌شود. ۳۱ مورد فوت در بخش نوزادان در طی یک و نیم سال رخ داد که از میان این نوزادان، ۱۹ نفر پسر و ۱۲ نفر دختر بودند.

جدول ۱- درصد مقاومت سویه‌های گرم مثبت جدا شده از کشت خون نوزادان به آنتی بیوتیک‌ها

باکتری	آمپی‌سیلین	آمیکاسین	کلوکساسیلین	وانکومايسين	سفتریاکسون
استافیلوکوک کوآگولاز منفی	۱۰۰/۰	۳۸/۹	۷۷/۷	۱۱/۱	۵۵/۵
استافیلوکوک اورئوس	۱۰۰/۰	۵۰/۰	۷۵/۰	۰	۲۵/۰
استرپتو کوکوس آگلاکتیه	۰	۱۰۰/۰	۰	۰	۰
میانگین مقاومت (درصد)	۶۶/۶	۲۹/۶	۵۰/۹	۳/۷	۲۶/۸

جدول ۲- درصد مقاومت سویه های گرم منفی جدا شده از کشت خون نوزادان به آنتی بیوتیک ها

سیپروفلوکساسین	آمیکاسین	جنتامایسین	سفتوتاکسیم	سفیکسیم	سفتریاکسون	باکتری
۱۴/۳	۷۱/۴	۵۷/۱	۸۵/۷	۸۵/۷	۴۲/۸	کلبسیلا پنومونیه
۰	۱۰۰/۰	۵۰/۰	۵۰/۰	۷۵/۰	۷۵/۰	انتروباکتر کلوآسه
۰	۵۰/۰	۵۰/۰	۱۰۰/۰	-	۱۰۰/۰	سودوموناس آئروجینوزا
۰	۰	۰	۵۰/۰	۱۰۰/۰	۰	اشرشیاکلی
۳/۶	۵۱/۸	۳۹/۳	۷۱/۴	۶۵/۲	۵۴/۴	میانگین مقاومت(درصد)

منفی از ارگانیسیم های اصلی عفونت خون نوزادان بوده است از مشخصات اصلی استافیلوکوک کوآگولاز منفی ایجاد بیوفیلم می باشد. این ویژگی موجب کاهش پاسخ التهابی میزبان (CRP)، محدودیت و نقص پاسخ ایمنی بدن و کاهش عملکرد آنتی بیوتیک ها و افزایش قدرت بیماری زایی می گردد که این نتایج در مطالعات اخیر انجام شده در کشورهای تایوان و نروژ به خوبی تأیید شده است (Klingenberg et al., 2005) با توجه به نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک در آسیا و افزایش ابتلا به استافیلوکوک کوآگولاز منفی و افزایش میزان مقاومت های آنتی بیوتیکی، متخصصین نوزادان در کشورمان باید با شک به احتمال عفونت خون نوزادان با استافیلوکوک کوآگولاز منفی با استفاده از راه کارهای اساسی در زمینه تشخیص صحیح و درمان مناسب نوزادان مبتلا و با توجه به نتایج کشت خون و آنتی بیوگرام باعث کاهش مرگ و میر و ناتوانی نوزادان، عوارض عفونت های باکتریایی و مدت بستری در بیمارستان شوند. هم چنین با در نظر گرفتن محدودیت پژوهش ما، کم بودن تعداد نمونه ها، پیشنهاد می شود مطالعات وسیع تری در سطح کشور در جهت تعیین میکروارگانیسیم های شایع مولد عفونت خون نوزادان انجام گرفته و آنتی بیوتیک های انتخابی برای کشورمان تعیین شود. با کم کردن عوامل مساعد کننده ابتلا به عفونت خون نوزادان، با مراقبت های دقیق مادران باردار، رعایت اصول بهداشتی هنگام تولد و تسریع روند زایمان و جلوگیری از هیپوکسی نوزادان و کنترل صحیح عفونت های بیمارستانی نیز می توان در جهت پیش گیری از شیوع این بیماری اقدام نمود.

سویه های گرم مثبت و کلبسیلا و سودوموناس آئروجینوزا به عنوان سویه های گرم منفی غالب و نارس بودن عامل خطر اصلی دخیل در عفونت خون نوزادان شناخته شده است. در پژوهشی در کشور هند در سال ۲۰۰۲، استافیلوکوک کوآگولاز منفی و اورئوس، ارگانیسیم های غالب گرم مثبت و کلبسیلا و انتروباکتر، ارگانیسیم های شایع گرم منفی، بیشترین حساسیت سویه های گرم مثبت به وانکومایسین و سویه های گرم منفی به سیپروفلوکساسین و کمترین حساسیت سویه های گرم مثبت به پنی سیلین و سویه های گرم منفی به آمپی سیلین گزارش شده است. آسیفکسی حین تولد و نارس بودن نیز عوامل خطرزای اصلی عفونت خون نوزادان در این پژوهش بودند (Nandi et al., 2006). بر اساس مطالعات مشابهی که در کشورهای مکزیک، استرالیا، پاکستان، عربستان و نیجریه و ایران در شهرهای تبریز، اصفهان، تنکابن و ارومیه در سال های اخیر انجام پذیرفت، استافیلوکوک کوآگولاز منفی ارگانیسیم اصلی گرم مثبت و کلبسیلا و سودوموناس به عنوان ارگانیسیم شایع گرم منفی مسبب عفونت خون در نوزادان معرفی گردیدند. در اکثر این مطالعات استفاده از درمان های تهاجمی در بخش مراقبت های ویژه نوزادان و افزایش طول مدت بستری در بیمارستان از علل مساعد کننده عفونت خون با استافیلوکوک کوآگولاز منفی بوده است (Mokuolu., 2006). طبق مطالعات موجود در دهه ۱۹۸۰ نیز استافیلوکوک اورئوس و استافیلوکوک اپیدرمیدیس به عنوان عاملین اصلی عفونت خون نوزادان به خصوص در بخش مراقبت های ویژه نوزادان محسوب می شدند، اما در دهه گذشته استافیلوکوک کوآگولاز

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کارکنان بخش کودکان و اندوسکوپی بیمارستان شهید عارفیان که ما را در انجام این تحقیق کمک و یاری نموده اند، تشکر و قدردانی می نمایم.

## منابع

- ۱- امیرمظفری ن، اصغری ثنا ف، حسینی س.ز. بررسی عوامل باکتریال و میزان مقاومت دارویی در عفونت خون نوزادان. مجله علوم پزشکی تبریز، ۱۳۸۴، (۴) ۲۷، صفحات ۱۱۰-۱۰۷.
- ۲- غیبی ش، حقی س، سلیمانی ش. مرگ و میر و سپسیس در بخش مراقبت های ویژه نوزادان بیمارستان امام خمینی.
- 3- Betty A, Daniel F, Alice S: Diagnostic Microbiology. 11th ed. St louis, Bailey and Scott's, 1999; PP: 285-397.
- 4- klingenberg C, Aarag E, Ronnestad A, Sollid JE, Abrahamsen TG, Kjeldsen G, et al. Coagulase – negative staphylococcal sepsis in neonates. Pediatric infect J, 2005; 24: 817-22.
- 5- kloos We, Bannerman TC. Update on clinical significance of Coagulase Negative sataphylococci. Clinical Microbiology Reviews, 1994; 7(1): 117-140.
- 6- Mokuolu Ao, Jiya N, Adesiyum oo. Bacterial patogens and Antibiotic sensitivity pattern. Afr Med sci J 2002; 31(2): 127-30.
- 7- Nandi ME, Perez MA, Avila C. Bacteremia and Pseudobacteremia caused by coagulase – negative staphylococcus in children. Mexico J, 2001; 137: 97-103.
- 8- Palazzi DL, Klein JO, Baker GJ. Bacterial sepsis and meningitis. In : Remington JS, Klein Jo, Wilson CB. Infectious disease of the Fetus and newborn infant. 6th ed. Philadelphia, elsevier and saunders, 2006; PP : 247-296.
- 9- Stoll Bj. Infection of the Neonatal infant. In : Behrman RE, Kligman RM, Jenson HB: Nelson textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia, Saunders. 2004; PP: 623-640.
- 10- Yalaz M, Cetin H, Akisu M, Aydemir S. Neonatal nosocomial Sepsis in a level-III NICU. Turkish J, 2006; 48: 13-18.