

## بررسی عوامل میکروبی و الگوی مقاومت دارویی در سپتی سمی نوزادان بستری در مرکز پزشکی کودکان تبریز

دکتر سید ضیاء الدین قرشی<sup>۱</sup>، دکتر رضا قوطاسلو<sup>۲</sup>، دکتر حسن سلطانی اهری<sup>۳</sup>، سونا قرشی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> نویسنده مسئول: دانشیار بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز E-mail: Dr\_ziaaedin-ghorashi@yahoo.com

<sup>۲</sup> استادیار میکروبیولوژی بالینی <sup>۳</sup> استاد یار بیماری‌های کودکان <sup>۴</sup> دانشگاه علوم پزشکی تبریز <sup>۴</sup> دانشجوی پزشکی دانشگاه آزاد تبریز

### چکیده

**زمینه و اهداف:** سپتی سمی یکی از عفونت‌های خفیه 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 مقطعی 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  $8 \pm 2$  روز که ۶۰٪ آن‌ها پسر و بقیه دختر بودند. در میان ۱۲ نوع باکتری جدا شده استافیلوکوک کواگولاز منفی شایع‌ترین بود. ۶۸/۶٪ باکتری‌های جدا شده گرم مثبت بودند. ۳۱/۴٪ موارد باکتری‌ها گرم منفی، که در این گروه کلبسیلا پنومونیه با بیشترین شیوع قرار داشت. ۲۲/۹٪ نوزادان فوت شدند که ۹٪ آن‌ها وزن کم‌تر از ۱۵۰۰ گرم داشتند. در میان هشت نوع آنتی بیوتیکی که به روش دیسک دیفیوژن برای انجام آنتی بیوگرام استفاده شد آمپی سیلین بیشترین (۹۷/۴٪) و وانکومايسين کمترین (۶/۷٪) 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 وانکومايسين نشان داد.

**واژه های کلیدی:** سپتی سمی، نوزادان، مقاومت دارویی

پذیرش: ۸۵/۷/۱۷

دریافت: ۸۵/۱/۲۱

### مقدمه

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 باکتری می‌گذرا که در بعضی از نوزادان سالم دیده می‌شود افتراق می‌دهد [۲۰:۱]. عوامل باکتریال ایجاد کننده از نظر جغرافیایی متفاوت می‌باشد به طوری که در امریکا استرپتوکوک

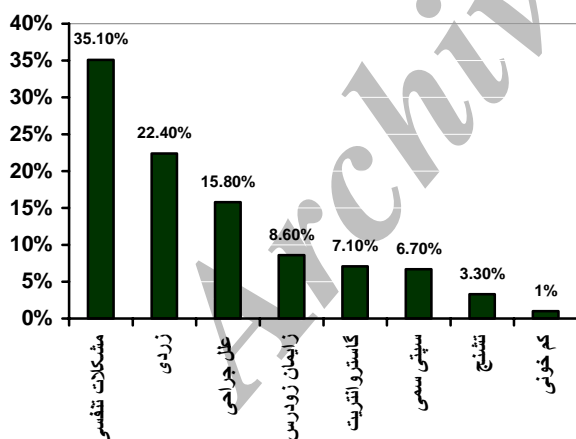
گروه B (GBS)<sup>۱</sup> شیوع بیشتری داشته ولی استافیلوکوک طلائی و باسیل‌های گرم منفی در کشورهای در حال توسعه شایع‌ترند [۱]. شیوع سپتی سمی نوزادان کم‌تر از ۸-۱ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد زنده در کشورهای پیشرفته می‌باشد در حالی که کشورهای در حال توسعه چندین برابر این رقم را گزارش می‌دهند [۴-۲]. در ۲۵٪ نوزادان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

<sup>۱</sup> Group B Streptococcus

گلبول‌های قرمز (ESR)<sup>۲</sup>، C- راکتیو پروتئین (CRP)<sup>۳</sup>، درجه حرارت بدن، مقدار هموگلوبین، نوع باکتری جدا شده و الگوی مقاومت دارویی از پرونده بیماران استخراج و وارد پرسشنامه 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 مجذور کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### یافته‌ها

میانگین سنی نوزادان در موقع بستری  $2 \pm 8$  روز، حداقل یک و حداکثر ۳۰ روز بود؛ ۸۰٪ 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 بستری

میانگین مدت بستری  $6 \pm 8$  روز که حداقل آن ۱ و حداکثر ۳۷ روز بود. حداقل وزن ۷۰۰ گرم و حداکثر آن ۳۸۰۰ گرم با میانگین  $2700 \pm 800$  گرم بود. ۴۸ نفر

(VLBW)<sup>۱</sup> قبل از ترخیص 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 مذکر 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 [۳، ۶، ۷].

عوامل میکروبی شایع عبارتند از: GBS، استافیلوکوک کواگولاز منفی، کلبسیلا، اشریشاکلی، سالمونلا، انتروباکتر، سیتروباکتر، پسودومونا آکروژینوزا و سراشیا، انتروکوک، استافیلوکوک طلایی، هموفیلوس آنفلونزا و کاندیدیا [۷، 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 می‌یافت [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 ۲۰-۵٪ 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 لغایت اسفند ۱۳۸۳ در مرکز پزشکی کودکان تبریز از نتایج بخش میکروب شناسی بر روی کشت خون مثبت ۲۱۰ نوزاد بستری انجام گرفت. اطلاعاتی مانند سن، وزن، جنس، موارد فوت، آلودگی خارجی، تشخیص اولیه، مصرف آنتی بیوتیک، مدت بستری، میزان گلبول‌های سفید، سرعت رسوب

<sup>2</sup> Erythrocyte Sedimentation Rate

<sup>3</sup> C-Reactive Protein

<sup>1</sup> Very Low Birthweight

## بحث

سپتی سمی یکی از عفونت‌های خطیر دوره نوزادی بوده و لازم است پس از گرفتن نمونه جهت 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 بهتر است آنتی بیوتیک متناسب با اپیدمیولوژی منطقه شروع گردد [۹].

در این مطالعه استافیلوکوک کواگولاز منفی ۶/۶٪، باکتری‌های گرم مثبت و کلبسیلا پنومونیه از ۳۱/۴٪ موارد گرم منفی جدا شده شایع‌ترین موارد بودند. قبل از سال ۱۹۷۸ میلادی استافیلوکوک 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 استافیلوکوک کواگولاز منفی به طور متوسط در ۵۴ درصد (۲۴-۹۵ درصد) گزارش شده است که با این بررسی هم خوانی دارد [۱۰]. در مطالعه انجام شده توسط دکتر یوسفی ۲/۷۱ درصد موارد باکتری‌ها گرم منفی و ۲۸/۸٪ گرم مثبت گزارش شده است [۴].

بررسی دکتر مجتبیایی در بیمارستان هفده شهریور رشت نشان داد که اشریشاکلی 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، اشریشاکلی، انتروباکتر و پسودومونا آئروژینوزا بودند. در مطالعه ۱۰ ساله‌ای که توسط گری کالوویز<sup>۱</sup> و همکاران انجام گرفته ارگانسیم‌های گرم منفی به ترتیب شیوع پسودوموناس آئروژینوزا، اشریشاکلی، 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 (۲۲/۹٪) فوت شدند که ۱۹ نفر آن‌ها وزن کم‌تر از ۱۵۰۰ گرم داشتند. میانگین درجه حرارت بیماران ۱/۸±۳۷/۲ بود.

جمعا ۱۲ نوع باکتری جدا گردید که ۶/۶۸٪ باکتری‌ها گرم مثبت و ۳۱/۴٪ گرم منفی بودند. استافیلوکوک 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
<b>الف) باکتری‌های گرم مثبت</b>		
استافیلوکوک کواگولاز منفی	۱۴۴	۶۸/۵۷٪
استرپتوکوک غیر گروه A-D	۱۳۲	۶۲/۸۵٪
انتروکوک	۵	۲/۳۸٪
باسیلوس‌ها	۳	۱/۴۳٪
استرپتوکوک پنومونیه	۳	۱/۴۳٪
<b>ب) باکتری‌های گرم منفی</b>		
کلبسیلا پنومونیه	۱	۰/۴۷٪
اشریشاکلی	۶۶	۳۱/۴۳٪
انتروباکتر آئروژینوزا	۳۵	۱۶/۶۶٪
پسودوموناس آئروژینوزا	۹	۴/۲۸٪
آسیتو باکترها	۷	۳/۳۳٪
باسیل گرم منفی غیر تخمیر کننده	۵	۲/۳۸٪
سراسیا مارسنسن	۴	۱/۹۲٪
تعداد کلی	۴	۱/۹۲٪
	۲	۰/۹۵٪
	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 روش دیسک دیفیوژن به طور کلی در جدول ۳ نشان داده شده است.

<sup>1</sup> Gary Karlowicz

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

در تحقیقی دیگر بیش‌تر باکتری‌های جدا شده نسبت به آمپی سیلین مقاوم بودند [۱۷، ۴]. اگر چه قبلا مصرف سیپرو فلوکساسین 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 سیپروفلوکساسین بعد از وانکومایسین کم‌ترین مقاومت را نشان داده است.

### نتیجه گیری

این بررسی بیشترین مقاومت دارویی را به آمپی 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 استریتوکوک گروه B شایع‌ترین و سپس اشیریشاکلی و هموفیلوس انفلونزا به عنوان سوش‌های شایع سپتی سمی زودرس گزارش گردیده است [۱۳، ۱۲]. در منابع معتبر میزان بروز عفونت‌های بیمارستانی در واحدهای مراقبت ویژه نوزادان ۱/۸-۳۹/۸ درصد گزارش شده است [۲]. در مطالعه‌ای که توسط دکتر حسینی در کرمانشاه انجام گرفته این میزان ۸/۳۸٪ بوده است [۱۴]. در مطالعه حاضر عفونت بیمارستانی ۱۹/۵٪ بود.

در منابع علمی میزان مرگ و میر سپتی سمی نوزادی ۲۰-۵ درصد ذکر می‌شود [۷]. در یک مطالعه در امریکا انجام گرفته ۱۰/۳٪ بوده است [۱۵]. در این بررسی ۲۲/۹٪ 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 کلبسیلا پنومونیه در بین باکتری‌های گرم منفی و استافیلوکوک طلائی 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 ارگانیزم

### References

- 1- Avery G, Fletcher M, MacDonald Med: Neonatology pathophysiology and Management of the Newborn. 5<sup>th</sup> 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. 5<sup>th</sup> 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. 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Saunders 2004. 623-40.
- ۴- یوسفی مشعوف رسول. بررسی توزیع فراوانی عوامل باکتریال سپتی سمی نوزادان و تعیین مقاومت دارویی آن‌ها نسبت به آنتی بیوتیک‌ها (همدان ۲۸-۱۳۷۷). مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، پاییز ۱۳۷۹، سال ۲، شماره چهارم، صفحات ۳۴ تا ۴۰.
- 5- Klaus M, Fanaroff A: Care of the High-Risk Neonate. 4<sup>th</sup> ed. Toronto. WB Saunders. 2001. 363-86.
- 6- Robertson N. Textbook of Neonatology. 2<sup>th</sup> 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. 7<sup>th</sup> edition. Toronoto. Mosby. 2002, 706-802.

- 8- Rennie J, Robertson N. Textbook of Neonatology. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia. Churchill Livingstone. 1999. 1109-1138.
- ۹- مجتبیایی 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 پنجاه، 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 Pediatrics*, 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*. 2000Dec;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 sever 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-Koliouka P, Agakidis C, Nikolaidis 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.