

بررسی عوامل باکتریال و میزان مقاومت دارویی در عفونت خون نوزادان

دکتر نور امیرمظفری: استادیار بخش میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران: نویسنده رابط

E-mail: amir.mozafari@yahoo.com

فرزین اصغری ثنا: کارشناس ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد لاهیجان
دکتر سیده زهرا حسینی: استادیار بخش کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تنکابن

دریافت: ۸۳/۱۰/۲۰، پذیرش: ۸۴/۱/۱۷

چکیده

زمینه و اهداف: عفونتهای زودرس و دیررس در نوزادان از علل شایع مرگ و میر و ناتوانی می باشد. این عفونتها عوامل سببی گوناگونی داشته و میزان مرگ و میر آنها نیز متغیر است. هدف از بررسی حاضر، تعیین عوامل باکتریال مولد عفونت نوزادان و بررسی میزان حساسیت آنها به آنتی بیوتیکهای رایج مصرفی می باشد.

روش بررسی: طی سالهای ۱۳۸۳-۱۳۸۲، از ۱۹۸ نوزاد مشکوک به عفونت اولیه در بیمارستانهای منطقه غرب مازندران نمونه خون تهیه و مورد کشت میکروبی قرار گرفت. سویه های باکتریال جدا شده به روش انتشار دیسکی و طبق دستورات کمیته بین المللی استاندارد های بالینی آزمایشگاهی (National committee for clinical laboratory standards, NCCLS) مورد ارزیابی حساسیتهای آنتی بیوتیکی قرار گرفتند.

یافته ها: از نوزادان مورد مطالعه ۶۹/۷ درصد پسر و بقیه دختر بودند. از این نوزادان ۳۸ درصد حاصل زایمان طبیعی و بقیه سزارین بودند. عوامل خطر دخیل به ترتیب فراوانی عبارت بودند از نارس بودن، وزن زیر ۱/۵ کیلوگرم و بیماری غشاء هیالین. میانگین سن نوزادان $1/48 \pm 10/53$ روز و متوسط طول درمان ۹ روز بود. ۶۳ درصد از نوزادان به عفونت زودرس و ۳۷ درصد به عفونت دیررس مبتلا بودند. بیشترین درصد مرگ و میر (۴۵ درصد) مربوط به نوزادان با وزن زیر ۱/۵ کیلوگرم بود. استافیلوکوک کواگولاز منفی (۳۴/۵ درصد) و کلبسیلا پنومونیه (۱۷/۲ درصد) بیشترین باکتریهای ایزوله شده را به خود اختصاص می دادند. باکتریهای گرم مثبت جداسازی شده بیشترین مقاومت را نسبت به کلوکساسیلین (۶۵/۵ درصد) و سویه های گرم منفی نسبت به سفالوتین (۹۴ درصد) نشان دادند. بیشترین حساسیت باکتریهای گرم مثبت به وانکومایسین (۹۶ درصد) و سویه های گرم منفی به سیپروفلوکساسین (۹۵ درصد) بود.

نتیجه گیری: شیوع عفونتهای زودرس و دیررس در نوزادان پسر بیشتر از دختران و در نوزادان با زایمان سزارین بیشتر از متولدین با زایمان طبیعی بود. با توجه به اینکه مهمترین عامل خطر نارس بودن نوزاد (سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته) شناخته شد، لذا جهت پیشگیری از عفونتهای نوزادان پیشنهاد می شود که اولاً با افزایش مراقبتهای هنگام بارداری مانع از زایمان زود هنگام شده و ثانیاً با رعایت اصول بهداشتی در محیط بیمارستان از بروز عفونتهای دیررس جلوگیری شود. شیوع بالای مقاومت دارویی در سویه های ایزوله شده از دلایل عمده عدم موفقیت درمان آنتی بیوتیکی در موارد منجر به مرگ و میر می باشد.

کلید واژه ها: عفونت خون نوزاد، مقاومت آنتی بیوتیکی، نوزاد نارس

مقدمه

یک سندرم بالینی بوده و به یکسری علائم سیستمیک در نوزادان کمتر از ۲۸ روز همراه با کشت خون مثبت اطلاق می شود. اینگونه عفونتها به دو گروه زودرس و دیررس تقسیم بندی می شوند. عفونتهای زودرس که طی ۷۲ ساعت اولیه زندگی ایجاد شده احتمالاً به ریسک فاکتورهای دوره جنینی وابسته است. عفونتهای دیررس بعد از ۷۲ ساعت اول تظاهر می یابد و اغلب ناشی از عفونتهای اکسسابی از بیمارستان می باشد. عوامل مختلفی

علی رغم پیشرفتهای روزافزون در درمان عفونتهای نوزادان، این معضل از عوامل مهم در ناتوانی و یک عامل خطر بالقوه در مرگ و میر نوزادان می باشد. بیش از ۲ درصد جنین ها در طی دوران حاملگی در درون رحم و تا ۱۰ درصد نوزادان در حین زایمان یا در طی نخستین ماه زندگی دچار این گونه عفونتها می شوند (۱). تشخیص به موقع عفونتها مهمترین عامل در امر درمان و جلوگیری از مرگ حتمی نوزادان مبتلا می باشد. عفونت نوزادان

باکتری ها جهت کنترل کیفی دیسکهای آنتی بیوتیک E.coli (ATCC 25922) P. aeruginosa (ATCC 27853) و S.aureus (ATCC 25923) انجام می گرفت. سویه ها بعد از تنظیم کدورت با استاندارد مک فارلند بروی محیط مولر هیتون آگار دارای ضخامت ۴ میلی متر تلقیح و سپس دیسک گذاری می شدند (۷). دیسکهای استفاده شده عبارت بودند از سیپروفلوکساسین (۵۰ میکروگرم)، آمیکاسین (۳۰ میکروگرم)، آمپی سیلین (۱۰ میکروگرم)، سفالوتین، سفالکسین، سفوتاکسیم و سفتریاکسون (هر کدام ۳۰ میکروگرم)، جنتامایسین (۱۰ میکروگرم)، وانکومایسین (۳۰ میکروگرم) و کلوکساسیلین (۱ میکروگرم). همچنین به منظور یافتن ارتباط های احتمالی، ارتباط نتایج پژوهش با متغیرهای جنسیت، سن، وزن و نوع زایمان با استفاده از نرم افزار SPSS و آنالیز کای- دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

یافته های بالینی و آماری این مطالعه نشان می دهند که مهمترین و اصلی ترین عامل خطرزای دخیل در عفونت نوزادان؛ نارس بودن (۶۷/۹ درصد)، وزن زیر ۱۵۰۰ گرم (۲۴/۱ درصد) و بیماری غشاء هیالین (۳/۴ درصد) بوده است و متوسط سن ۱۹۸ نوزاد بستری $1/48 \pm 10/53$ روز و شیوع عفونت در نوزادان پسر با ۶۵/۵ درصد بیشتر از نوزادان دختر با ۳۴/۵ درصد؛ و ارتباط معنی داری بین جنس نوزاد و شیوع عفونت مشاهده گردید ($P < 0/05$). کثرت وقوع عفونت در طی زایمان سزارین ۶۲ درصد در مقایسه با زایمان طبیعی (۳۸ درصد) می باشد ($P < 0/05$). بین متغیر وزن و کاهش آن با افزایش درصد بیماری رابطه معنی داری مشاهده شد ($P < 0/05$). سویه های گرم مثبت ۵۵/۲ درصد و سویه های گرم منفی ۴۴/۸ درصد از کل سویه های جداسازی شده را شامل می شدند. فراوانی باکتریهای جداسازی شده از کشت خون نوزادان مبتلا به عفونت در نمودار ۱ و میانگین و درصد مقاومت سویه های گرم مثبت در جدول ۱ و سویه های گرم منفی در جدول ۲ دیده می شود.

از ۱۹۸ نوزاد مشکوک به عفونت که مورد آزمایش قرار گرفتند ۲۹ نفرشان معادل ۱۴/۶ درصد دارای کشت خون مثبت بودند. با توجه به تعداد کل تولدهای زنده در بیمارستانهای مربوطه در طول یکسال بررسی که ۱۸۸۵ نفر بود، میزان بروز عفونت ۱/۵۳ در ۱۰۰ تولد زنده بود. ۲۰ مورد فوت در بخش مراقبتهای ویژه نوزادان در طول یکسال رخ داد که ۶۰ درصد پسر، ۴۰ درصد دختر، ۴۵ درصد وزن زیر ۱۵۰۰ گرم، ۳۰ درصد وزن زیر ۲۵۰۰ گرم، ۲۵ درصد وزن بالای ۲۵۰۰ گرم، ۶۵ درصد نوزادان نارس و ۱۰ درصد دوقلو بودند.

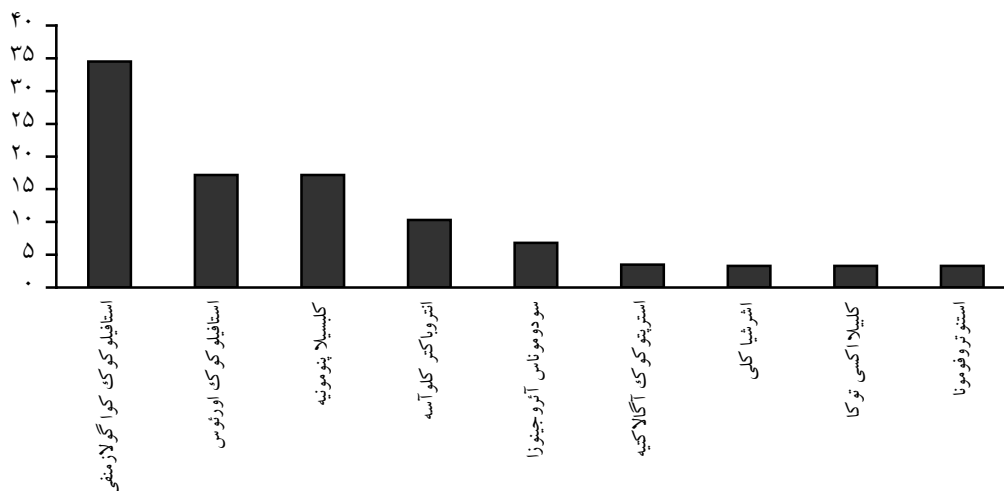
از جمله تفاوت های ژنتیکی، اجتماعی، بهداشتی، تغذیه ای و شرایط اقلیمی بروی شیوع و عوامل سببی باکتریال اینگونه عفونتها موثر است. میزان شیوع عفونت نوزادان در کشورهای توسعه یافته برای نوزادان ترم (سن حاملگی ۳۷ هفته یا بیشتر) و پره ترم (سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته) بین ۴-۱۰ مورد در هر هزار تولد زنده می باشد (۱۰۲). اما این میزان از یک کشور به کشور دیگر و از یک بخش کشوری به بخش دیگر و حتی در یک بخش در زمانهای مختلف متغیر می باشد. این تفاوتها احتمالاً به میزان تولدهای نارس، مراقبتهای قبل از تولد، نحوه انجام زایمان و شرایط و محل نگهداری نوزادان مربوط می شود. میزان شیوع در نوزادان نارس، نوزادان با وزن زیر ۱/۵ کیلوگرم، نوزادان دارای نقص ایمنی و پارگی طولانی مدت پرده های جنینی و تب مادر در حین زایمان افزایش می یابد (۲۰۳). با توجه به اهمیت عفونتهای نوزادان به عنوان شایعترین علت مرگ و میر، پژوهش حاضر جهت جداسازی سویه های باکتریال عامل عفونت و تعیین میزان مقاومت های آنتی بیوتیکی در آنها همراه با مروری کوتاه بر میزان شیوع و بروز عفونت بر اساس سن حاملگی، جنس، وزن نوزادان، نوع زایمان و سایر عوامل خطر دخیل در بیمارستان های شهر تنکابن که اصلی ترین مرکز مراجعه بیماران در غرب استان مازندران بود از شهریور ۱۳۸۲ الی شهریور ۱۳۸۳ بمدت یکسال انجام پذیرفت.

مواد و روش ها

این پژوهش یک مطالعه توصیفی - تحلیلی بوده و در طول یکسال انجام پذیرفت. بعد از تشخیص علایم عفونتهای نوزادان که توسط پزشک متخصص کودکان و نوزادان صورت می گرفت، نمونه های خون وریدی (۰/۵ میلی لیتر) تهیه و به بطری های حاوی ۵۰ میلی لیتر محیط کشت انفوزیون برین هارت برات (BHI) تلقیح می شد. بعد از گرم خانه گذاری در دمای ۳۷ oC بمدت ۲۴ ساعت، کشت مجدد از این محیط بروی محیطهای کشت ای ام بی (EMB)، بلاداگار (حاوی ۵ درصد خون گوسفند) و تیوگلیوکولات برات صورت پذیرفته و سپس تمام محیطها در دمای ۳۷ oC بمدت یک هفته قرار می گرفت. نمونه های کشت منفی بعد از یک هفته در محیطهای فوق مجدداً مورد کشت قرار می گرفتند.

باکتریهای جدا شده گرم مثبت طبق پروتکل کلوس و برمن و با استفاده از آزمونهای کاتالاز، کوآگولاز، حساسیت به دیسک نوویوسین و رشد بروی محیطهای مانیتول سالت آگار و دی آن آز مورد شناسایی قرار می گرفتند (۵۰). باکتریهای گرم منفی نیز طبق اصول ادوارد و اوینگ و با استفاده از آزمونهای مربوطه مشخص می گردیدند (۶). آزمون حساسیت به آنتی بیوتیکها نیز با بکارگیری روش انتشار دیسک منطبق با اصول کمیته بین المللی بالینی آزمایشگاهی^۱ (NCCLS) و با استفاده از سویه های استاندارد

فراوانی باکتریها (درصد)



باکتریهای جدا شده

نمودار ۱: فراوانی باکتریهای جدا شده از کشت خون نوزادان دچار عفونت

جدول ۱: درصد مقاومت سویه های گرم مثبت جدا شده از کشت خون نوزادان به آنتی بیوتیکها

باکتری	سفالوتین	امپی سیلین	امیکاسین	کلوکساسیلین	وانکومايسين	سفترياکسون
استافیلوکوک گولازمنفی	۶۰/۰	۹۳/۳	۲۳/۰	۹۶/۵	۰	۴۳/۳
استافیلوکوک اورئوس	۶۶/۶	۱۰۰/۰	۴۴/۳	۱۰۰/۰	۱۲/۰	۷۲/۲
استرپتوکوک آگالاکتیه	۰	۰	۱۰۰/۰	۰	۰	۰
میانگین مقاومت (درصد)	۴۲/۲	۶۴/۴	۵۵/۷	۶۵/۵	۴/۰	۳۸/۵

جدول ۲: درصد مقاومت سویه های گرم منفی جدا شده از کشت خون نوزادان به آنتی بیوتیکها

باکتری	سفالوتین	سفترياکسون	سفنکسیم	سفتوتاکسیم	جتتامایسین	امیکاسین	سپروفلوکساسین
کلبسیلا پنومونیه	۱۰۰/۰	۶۰/۰	۱۰۰/۰	۶۰/۰	۴۰/۰	۴۰/۰	۳۰/۰
انتروباکتر کلوآسه	۱۰۰/۰	۶۶/۶	۵۰/۲	۳۳/۰	۶۶/۶	۳۳/۰	۰
سودوموناس آنروچینوزا	۱۰۰/۰	۸۰/۰	—	۱۰۰/۰	۵۰/۰	۵۰/۰	۰
کلبسیلا اکسی توکا	۱۰۰/۰	۰	۱۶/۵	۰	۱۰۰/۰	۱۰۰/۰	۰
اشرشیا کلی	۹۴/۰	۰	۱۰۰/۰	۰	۰	۰	۰
استنوتروفومونا	۷۰/۰	۱۰۰/۰	—	۰	۰	۰	۰
میانگین مقاومت (درصد)	۹۴/۰	۵۱/۱	۶۶/۷	۳۲/۲	۴۲/۸	۳۷/۲	۵/۰

بحث

ویژه نوزادان شناخته شده اند (۸ و ۱۰). در دهه گذشته نیز استافیلوکوک گولازمنفی از ارگانیزم های غالب عفونت نوزادان بوده است (۱۰-۸).

با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه استافیلوکوک گولازمنفی به عنوان شایع ترین سویه بیماری زا در نوزادان به خصوص در استفاده از تهویه مکانیکی و کاتتر عروقی جداسازی شده است این باکتریها جزو فلور میکروبی طبیعی پوست و مخاط در انسان محسوب می شوند و اکثر نوزادان در هفته اول تولد از طریق عبور از کانال زایمانی، هوا و تماس با پرسنل بخش نوزادان با این باکتری کلونیزه می شوند (۱ و ۲). در مطالعه ای که در کشور

میزان مرگ و میر مرتبط با عفونت نوزادان در محدوده بسیار متغیر از ۱۲ درصد تا ۸۱ درصد قرار دارد و میزان بروز عفونتهای مختلف به اصول بهداشتی بیمارستان، نحوه درمان و نوع و مدت استفاده از درمانهای تهاجمی در بخش مراقبتهای ویژه بستگی دارد (۱۰). غالباً نوزادانی که نیاز به درمان با روشهای تهاجمی چون دستگاه تهویه، کاتتر تزریق خون، لوله تراشه و غذاهای کمکی دارند در بخش مراقبتهای ویژه بستری می شوند که وجود چنین شرایطی عاملی مساعد در بروز عفونتهای بیمارستانی نوزادان می باشد (۳-۱). در دهه ۱۹۸۰ استافیلوکوک اورئوس و استافیلوکوک اپیدرمیدیس به عنوان عاملین اصلی عفونت در بخش مراقبتهای

تبریز انجام گرفت استافیلوکوک کوآگولاز منفی و کلبسیلا پنومونیه به عنوان ارگانیزم غالب بیماری زا و نارس بودن به عنوان عامل خطر اصلی و بیشترین مقاومت سویه های جداسازی شده به سفتی زوکسیم و سفالوتین و کمترین مقاومت را به وانکومايسين بیان نمودند(۱۲). بنابراین طبق مطالعات حاضر و بررسی های مشابه انجام شده روند افزایش میزان مقاومت دارویی را در سویه های بیماری زا ملاحظه می نمایم لذا با اتخاذ تدابیر مناسب جهت جداسازی دقیق عامل بیماری و استفاده صحیح از نتایج آنتی بیوگرام در برنامه درمانی نوزادان مبتلا می توان باعث کاهش مرگ و میر، عوارض عفونتهای باکتریال و نیز کاهش مدت بستری در بیمارستان و هزینه های مرتبط با آن شد. با توجه به ارتباط نزدیک میان افزایش مراقبتهای هنگام بارداری، تسریع روند زایمان و رعایت اصول بهداشتی توسط پرسنل درمانی و نظارت کمیته کنترل عفونتهای بیمارستانی می توان در جهت پیشگیری از شیوع این معضل اقدام نمود.

نیجریه در سال ۱۹۹۶ انجام شد ارگانیزم غالب در عفونت نوزادان به ترتیب استافیلوکوک اورئوس، استافیلوکوک اپیدرمیدیس و کلبسیلا پنومونیه بوده است(۹). همچنین در مطالعه حاضر با بررسی دقیق ۲۹ کشت خون مثبت و ارزیابی دقیق مراحل حساسیت آنتی بیوتیکی، استافیلوکوک کوآگولازمنفی و استافیلوکوک اورئوس مقاومت بالایی به آمپی سیلین و کلوکساسیلین (جدول ۱) و کلبسیلا پنومونیه مقاومت بالایی به سفالوتین (جدول ۲) از خود نشان دادند. Marcio و همکارانش در مطالعه مشابهی که از سال ۱۹۹۷ تا ۱۹۹۹ در کشور برزیل انجام دادند کلبسیلا پنومونیه و استافیلوکوک کوآگولازمنفی را به عنوان ارگانیزم غالب بیماری زا و نارس بودن و وزن کم حین تولد را عوامل خطر اصلی در ایجاد عفونت نوزادان و بیشترین مقاومت سویه های گرم مثبت را به پنی سیلین و آمپی سیلین و سویه های گرم منفی را به سفتریاکسون و سفالوتین بیان نمودند(۱۰). همچنین در مطالعه ای که از سال ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۰ در مرکز پزشکی کودکان

References

- Samuel P. Infection of The Neonatal Infant. In: Richard E, Robert M, Hal B: *Nelson Text Book of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000; pp: 538-52.
- خطا بی، ق، بیماری های عفونی نلسون، چاپ اول، تهران، انتشارات سماط، ۱۳۸۳، صفحات ۳۳۱ تا ۳۶۷.
- Mitchel S. Immunotherapy in The Prophylaxis and Treatment of Neonatal Sepsis. In: Suri M, Lauren R, Carmella M: *Current Opinion in Pediatrics*. 1st ed, New York: Williams and Willkins, 2003; pp: 155-60.
- Kloos WE, and Bannerman TC. Update on Clinical Significance of Coagulase Negative Staphyococci: *Clinical Microbiology Reviews*, 1997; 7(1): 1-7.
- Betty A, Daniel F, Alice S: *Diagnostic Microbiology*. 11th ed. St Louis, Bailey and Scott's, 1999; pp: 285-397.
- Ellen JO, Lance R, Sydney M: *Diagnostic Microbiology*. 19th ed. St Louis, Bailey and Scott's, 1996; pp: 333-52.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. *Document M2 A5*. 1994; 14: 1-16.
- De Silva G, Kantzanou M, Justice A, Massey R, Wilkinson A, Day N, et al. The Ica Operon and Biofilm Production in Coagulase-Negative Staphylococci Associated With Carriage and Disease in a N I CU. *Amr J Med Sci* 2001; 40(2): 382-88.
- Mokuolu AO, Jiya N, Adesiyun OO. Bacterial Phatogens and Antibiotic Sensitivity Pattern. *Afr J Med Sci* 2002; 31(2): 127-30.
- Marcio M, Bianca A, Glenda S, Marise D. Study of Multi Drug Resitant Microorganisms. *Braz. J. Microbiol*, 2002; 33(1): 1-12.
- Richard A. The Ins and Outs of Neonatal Sepsis. In: William F: *Pediatrics*. 1st ed. Vol 143 New York,; Mosby, 2003; pp 3-15.
۱۲. شفيعی س، نقش استافیلوکوکهای کوآگولاز منفی در عفونت نوزادان. دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مجموعه مقالات همایش سالانه انجمن پزشکان کودکان ایران و بیست و چهارمین بزرگداشت استاد دکتر محمد قریب ص ۳۷.