

ارزیابی استافیلوکوک کواگولاز منفی در کشت‌های خون کودکان

دکتر سید ضیاء الدین قرشی: دانشیار بیماری‌های کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز نویسنده رابط
E-mail: Dr_ziaaedin_ghorashi@yahoo.com

دکتر رضا قوطاسلو: استادیار میکروبیولوژی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
اصغر محمد پور اصل: مربی اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تبریز
سید محمد زنجانیان: دانشجوی دامپزشکی دانشگاه آزاد تبریز

دریافت: ۸۴/۸/۲، پذیرش: ۸۵/۵/۲۳

چکیده

زمینه و اهداف: در سالهای اخیر عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک‌های کواگولاز منفی افزایش پیدا کرده و یکی از شایعترین عوامل عفونت‌های بیمارستانی محسوب می‌شوند. این عفونت‌ها در بیماران با شنت و کاتترهای تعبیه شده، اختلال ایمنی و نوزادان شایعتر است. هدف مطالعه حاضر بررسی عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک کواگولاز منفی در کشت‌های خون کودکان بستری و بررسی حساسیت و مقاومت میکروبی بود.

روش بررسی: ۲۷۰ مورد کشت خون مثبت استافیلوکوک کواگولاز منفی در بیمارانی که در معاینه بالینی مشکوک به سپتی سمی بودند. در مدت ۲ سال در آزمایشگاه مرکز پزشکی کودکان تبریز از نظر سپتی سمی و مقاومت آنتی‌بیوتیکی مورد مطالعه قرار دادیم.

یافته‌ها: ۵۴/۴٪ از بیماران مذکر و ۴۵/۶٪ مونث بودند. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه 28 ± 10 ماه بود (حداقل سن یکروز و حداکثر ۱۰ سال). از ۲۷۰ مورد کشت خون مثبت از نظر استافیلوکوک کواگولاز منفی، ۲۱۳ مورد سپتی سمی واقعی و ۵۷ مورد (۲۱/۱٪) دچار آلودگی خارجی و عفونت کاذب بودند. مقاومت نسبت به وانکومايسين در ۷ مورد (۲/۶٪) دیده شد.

نتیجه‌گیری: توجه خاص به علائم بالینی، آزمایشگاهی و انجام کشت‌های خون مکرر در تشخیص سپتی سمی‌های ناشی از استافیلوکوک کواگولاز منفی اهمیت زیادی دارد. وانکومايسين داروی انتخابی سپتی سمی‌های ناشی از استافیلوکوک کواگولاز منفی است.

کلید واژه‌ها: سپتی سمی، استافیلوکوک کواگولاز منفی، کشت خون

مقدمه

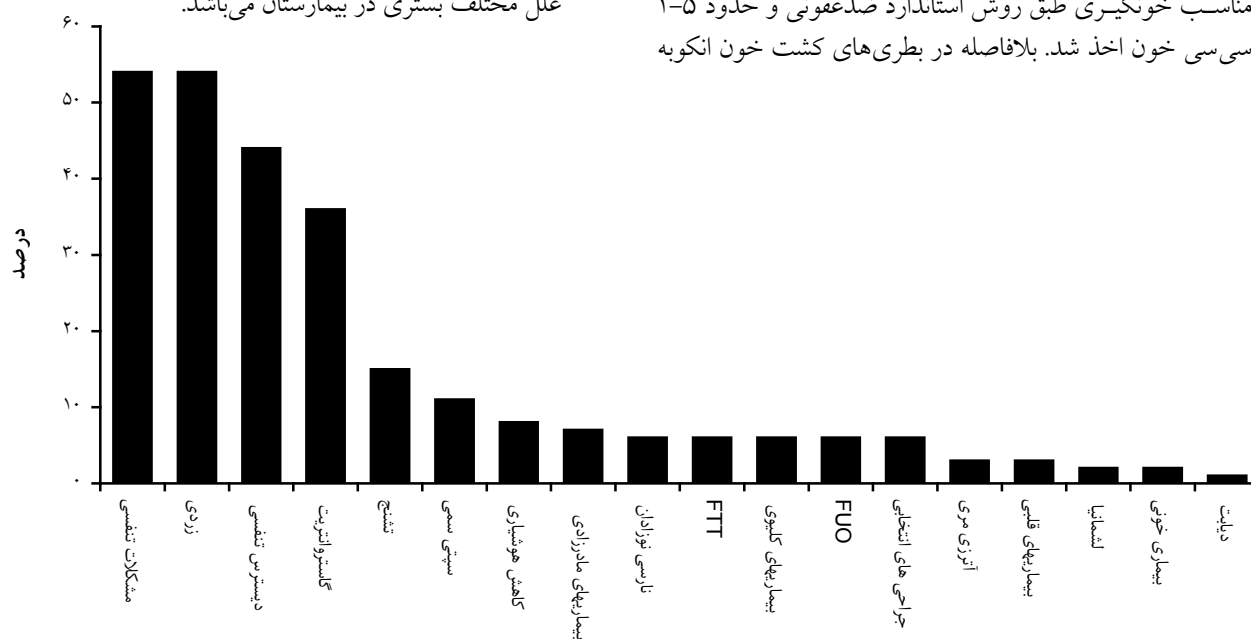
بیمارستان که کاتر داخل عروقی مصرف می‌کنند می‌باشند (۵). این باکتری عامل عفونت‌هایی از قبیل سپتی سمی بخش‌های خون، نوزادان، واحد مراقبت‌های ویژه، عفونت‌های ادراری، عفونت در افراد با سطح ایمنی پایین و دریچه‌های مصنوعی قلب، کاترها، شنت‌های مغزی و نخاعی، مفاصل مصنوعی تعبیه شده می‌باشد (۷-۳). گزارشات متعددی از دخالت استافیلوکوک کواگولاز منفی در عفونت‌هایی مانند اندوفتالمیت و مدیاستینیت و استنومیلیت و سندرم شوک توکسیک وجود دارد. هرچه کاترها و وسایل مصنوعی داخل وریدی بیشتر مصرف شود، آمار باکتری‌های ناشی از استافیلوکوک کواگولاز منفی افزایش پیدا خواهد کرد (۸). باسیل‌های گرم منفی قبلاً شایعترین عامل باکتری‌های بیمارستانی بودند اما هم‌اکنون اهمیت باکتری‌های گرم مثبت روزبه‌روز افزوده می‌شود (۹). استافیلوکوک‌ها، باکتری‌های گرم مثبت از خانواده میکروکوکاسیه هستند که به دو گروه تقسیم می‌شوند: ۱- کواگولاز مثبت ۲- کواگولاز منفی. در کل ۳۲ نوع استافیلوکوک وجود دارد که ۲۹ نوع آن استافیلوکوک کواگولاز منفی می‌باشد. استافیلوکوک

باکتری‌های سپتی سمی هنوز هم یکی از بیماری‌هایی است که عامل مهم مرگ و میر کودکان محسوب می‌گردد (۱). در آمریکا تقریباً ۲۰۰۰۰۰ مورد باکتری‌های سپتی سمی در هر سال گزارش می‌شود که در ۵۰٪ موارد منجر به مرگ می‌شود. بدلیل شدت بیماری حاصله و خطر مرگ، اغلب چندین کشت از بیمار در خواست شده و آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیفی تجویز می‌گردد و براساس آنتی‌بیوگرام و نتایج کشت، نوع آنتی‌بیوتیک را تغییر داده و بالطبع این داروها علیرغم تحمیل هزینه زیاد به بیماران، عوارض بیشماری نیز در پی دارد (۲). عفونت‌های خونی حاصله از باکتری‌های فرصت طلب یکی از مشکلات عمده بیماران بستری شده و ایمونوساپرسیو است (۳). قبل از سال ۱۹۶۰ میلادی استافیلوکوک کواگولاز منفی به عنوان عامل عفونت‌ها محسوب نمی‌شد اما در اواسط سال ۱۹۶۰ به عنوان عامل بیماری‌زای نوزادان معرفی شد (۴). اینک این باکتری عامل تعداد زیادی از عفونت‌های کودکان و بزرگسالان به شمار می‌رود. استافیلوکوک کواگولاز منفی شایعترین عامل باکتری‌های بیمارستانی خصوصاً در بخش‌هایی از

گردید. استافیلوکوک کوآگولاز منفی توسط مورفولوژی میکروسکوپی، ماکروسکوپی و آزمایش‌های بیوشیمیایی تأیید شدند. از کلنی‌های مثبت مورد مطالعه گسترش تهیه و رنگ‌آمیزی گرم گردید و هم‌چنین آزمایش‌های کاتالاز، کوآگولاز و تخمیر مانتیتول انجام شد. محیط Mueller-Hintonagar برای تعیین حساسیت باکتریها نسبت به داروهای ضد میکروبی طبق روش دیسک دیفیوژن (کریبی بوئر) استفاده شد (۹-۱۰). عفونت‌های استافیلوکوک کوآگولاز منفی توسط پزشک متخصص کودکان از روی علائم بالینی و پاراکلینیکی (CRP^1 , CBC^2 , ESR^3) تطبیق داده و براساس این مشخصات موارد آلودگی از مطالعه کنار گذاشته شد. با توجه به اهمیت عفونت‌های استافیلوکوک کوآگولاز منفی در اطفال و نوزادان و هم‌چنین بدلیل سردرگمی پزشکان در افتراق عفونت‌های واقعی با آلودگی (که اغلب به سادگی از آن گذشته و آلودگی محسوب می‌گردد)، هدف از انجام این مطالعه، بررسی عفونت‌های خونی استافیلوکوک کوآگولاز منفی و تشخیص به موقع عفونت‌ها و تعیین الگوی مقاومت دارویی است که می‌تواند کمک شایان توجهی در درمان این قبیل بیماران و کاهش مرگ و میر دوران کودکی و نوزادان داشته باشد. داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی و آزمون‌های مجذور کای و آزمون دقیق فیشر بررسی شد.

یافته‌ها

در این بررسی ۲۷۰ نمونه خون مثبت استافیلوکوک کوآگولاز منفی مورد مطالعه قرار گرفت. ۵۴/۴٪ از بیماران مذکر و ۴۵/۶٪ مونث بودند. میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه 10 ± 28 ماه بود. حداقل سن یک‌روزه و حداکثر ۱۰ سال داشتند. نمودار ۱ نشانگر علل مختلف بستری در بیمارستان می‌باشد.



نمودار ۱: علل بستری بیماران در بیمارستان با کشت خون مثبت

کوآگولاز منفی باکتریهای کروی، بی‌حرکت، بدون اسپور، بی‌هوازی اختیاری، کاتالاز مثبت و کوآگولاز منفی می‌باشند (۱۰). به دلیل اینکه استافیلوکوک کوآگولاز منفی جزو فلور طبیعی پوست و مخاطها می‌باشد، جداسازی آن از خون و نسبت دادن آن به عامل عفونت مشکل است (۱۱). کوشش‌های زیادی شده تا مارکر آزمایشگاهی مطمئنی برای افتراق آلودگی و عفونت واقعی پیدا شود اما متأسفانه موفقیت‌آمیز نبوده است (۲). این باکتری دارای عوامل بیماریزایی مختلفی است که مهمترین آنها تمایل ارگانیزم به اتصال و کلونیزاسیون ابزارهای مصنوعی است (۱۲). یکی از عوامل مهم بیماریزای مقاوم به دارو در بیمارستان‌ها استافیلوکوک کوآگولاز منفی می‌باشد (۱۳). مقاومت آنتی‌بیوتیکی در میان استافیلوکوک کوآگولاز منفی عمومی بوده و احتمالاً مربوط به مصرف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیفی است که در بیمارستان‌ها مصرف می‌شود. کلونیزاسیون این باکتری‌ها در بیماران و کادر درمانی سبب تسریع انتقال به دیگران می‌شود (۱۴). از آنتی‌بیوگرام می‌توان به مثابه یک ابزار اپیدمیولوژیکی در بیمارستان‌ها استفاده نمود زیرا با بدست آوردن الگوی آنتی‌بیوگرام به درمان تجربی بیماران کمک خواهد نمود (۱۵-۱۶).

مواد و روش‌ها

در این بررسی ۲۷۰ نمونه کشت خون مثبت استافیلوکوک کوآگولاز منفی اطفال زیر ۱۱ سال که طی ۲ سال از خرداد ۱۳۸۱ لغایت خرداد ۱۳۸۳ در مرکز پزشکی کودکان بستری شده بودند، از نظر عوامل باکتریایی، عوامل مستعدکننده، علائم بالینی اصلی و آزمون حساسیت میکروبی مورد بررسی قرار گرفتند. ابتدا محل مناسب خونگیری طبق روش استاندارد ضد عفونی و حدود ۵-۱ سی‌سی خون اخذ شد. بلافاصله در بطری‌های کشت خون انکوبه

1. C-reactive protein
2. Complete blood count
3. Erythrocyte sedimentation rate

جدول ۱: تعداد و درصد استافیلوکوک کوآگولاز منفی جدا شده در بخشهای مختلف بیمارستان و درصد آلودگی در آنها

بخش بیمارستان	جمع* (درصد)	آلودگی (درصد)	عفونت واقعی (درصد)
نوزادان	۱۴۰ (۵۲٪)	۱۰ (۷٪)	۱۳۰ (۹۳٪)
عفونی	۴۵ (۱۷٪)	۱۹ (۴۳٪)	۲۶ (۵۷٪)
داخلی	۳۰ (۱۱٪)	۱۳ (۴۴٪)	۱۷ (۵۶٪)
جراحی	۱۷ (۶/۴٪)	۳ (۱۸٪)	۱۴ (۸۲٪)
اعصاب	۱۶ (۶٪)	۱۰ (۶۲/۵٪)	۶ (۳۷/۵٪)
واحد مراقبت‌های ویژه	۱۴ (۵/۵٪)	۰ (۰)	۱۴ (۱۰۰٪)
خون	۸ (۳٪)	۲ (۲۵٪)	۶ (۷۵٪)
جمع کل	۲۷۰ (۱۰۰٪)	۵۷ (۲۱٪)	۲۱۳ (۷۹٪)

*تعداد بیماران در هر بخش بدون توجه به آلودگی و عفونت واقعی

متعددی مقاوم هستند و کلونیزاسیون در سطح پوست و مخاط نوزادان خصوصاً با وزن خیلی پایین آنها را در معرض خطر سپتی‌سمی‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک قرار می‌دهد. عوامل خطر متعددی برای ایجاد باکتری می و سپتی‌سمی حاصل از استافیلوکوک کوآگولاز منفی ذکر شده که شامل شکست سد دفاعی پوست و مخاط، کاهش سطح ایمنی بدن، درمان آنتی‌بیوتیکی و همچنین وجود یک وسیله مصنوعی مانند کاتتر و شنت می‌باشد. شایعترین عامل خطر در مطالعه ما داشتن کاتتر، سطح ایمنی پایین و سن زیر یکماه و مصرف آنتی‌بیوتیک بود. یافته‌های بالینی سپتی‌سمی‌های استافیلوکوک کوآگولاز منفی متغیر بوده و اغلب با تب همراه است و شدیداً بیمار به نظر می‌رسند. در اغلب موارد شروع ناگهانی بوده و همراه با علائمی همچون تاکی‌کاردی، تاکی‌پنه و اختلال هوشیاری و گاهی علائم پوستی است. تعداد گلبول‌های سفید افزایش و گاهی کاهش می‌یابد. افزایش نوتروفیل‌های نارس واکوئل‌دار و گرانول‌های توکسیک سیتوپلاسمی نوتروفیل ممکن است مشاهده شود. تعداد پلاکت کاهش می‌یابد PTT, PT طولانی و بیلی‌روبین و نیتروژن اوره خون افزایش پیدا می‌کند. تشخیص قطعی سپتی‌سمی‌ها با یافتن ارگانیزم در خون مسجل می‌شود. در این مطالعه ۴۱/۸٪ بیماران تب بالاتر یا مساوی ۳۷/۸ داشتند، در واقع تب با سپتی‌سمی استافیلوکوک کوآگولاز منفی رابطه معنی‌داری نداشت. این یافته با نتایج Gunther و Peltola مطابقت دارد (۲۴-۲۳). در این مطالعه تعداد گلبول‌های سفید در ۵۹٪ بیماران بالای ده هزار بود به عبارتی افزایش WBC، یافته همیشگی در سپتی‌سمی کودکان و نوزادان نیست (p=۰/۵). اندازه‌گیری CRP و ESR برای شناسایی عفونت‌های سیستمیک باکتریایی ایده‌آل به نظر می‌رسد. آزمایش ESR در ۵۸ بیمار با سپتی‌سمی واقعی انجام شد که در ۱۲ مورد کمتر از ۲۰ و در ۴۶ مورد مساوی یا بالای ۲۰ بود. آزمایش CRP در ۲۰۷ بیمار با سپتی‌سمی واقعی انجام شد که در ۶۱٪ موارد منفی و در ۳۹٪ مثبت بود. این یافته‌ها نشان داد که انجام آزمایش ESR و CRP برای تشخیص سپتی‌سمی نوزادان و کودکان می‌تواند کمک کننده باشد اما ESR نرمال و CRP منفی هرگز سپتی‌سمی را رد نمی‌کند (p=۰/۲). این امر با یافته‌های شریف (۱۹) هم‌خوانی داشته ولی با یافته‌های Peltola هم‌خوانی

نمونه‌های خون از بخش‌های مختلف بیمارستان به آزمایشگاه ارسال شده بود که بیشترین آنها از بخش نوزادان و کمترین مقدار از بخش خون بود (جدول ۱).

تعداد ۲۱۳ مورد (۷۸/۹٪) عفونت واقعی وجود داشت و تعداد ۵۷ مورد (۲۱/۱٪) آلودگی و عفونت کاذب بودند. کشت خون زمانی آلودگی محسوب می‌شد که با علائم بالینی و آزمایشگاهی مطابقت نداشته و بالطبع از مطالعه خارج شدند. بیشترین علت بستری مشکوک بودن به سپتی‌سمی، مشکلات تنفسی و نوزادان نارس بود. میانگین مدت بستری ۶±۹ روز بود. از ۲۱۳ مورد ۴۱/۸٪ تب بالای ۳۷/۸ داشتند. ۷۴/۶٪ از بیماران در روز اول بستری کشت خون مثبت، میزان مرگ و میر ۳۸ مورد (۱۴/۱٪) بود که اغلب در گروه سنی زیر یک ماه قرار داشتند. نتایج حاصل از آنتی‌بیوگرام نشان داد که استافیلوکوک کوآگولاز منفی نسبت به پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین، سفالکسین، سفتری‌اکسیم، سفتری‌اکسون و وانکومایسین به ترتیب در ۹۸/۱٪، ۹۵/۹٪، ۶۲/۳٪، ۵۵/۹٪، ۳۷/۷٪ و ۲/۶٪ موارد مقاوم بودند.

بحث

عفونت‌های خون به دلیل خطرات متعدد به عنوان یکی از اورژانس‌های پزشکی محسوب می‌گردد. سپتی‌سمی‌های حاصله از باکتری‌های فرصت‌طلب یکی از مشکلات عمده بیماران بستری شده می‌باشد (۱۷ و ۹). نتایج تحقیق ما با نتایج شریف و مشعوف هم‌خوانی ندارد چرا که در مطالعه آنها انتروباکتریاسه‌ها در رتبه اول و استافیلوکوک کوآگولاز منفی در ردیف دوم قرار داشت (۱۹ و ۱۸). شایعترین علت باکتری‌های بیمارستانی استافیلوکوک کوآگولاز منفی می‌باشد خصوصاً در بخش‌هایی که کاتتر داخل عروقی مصرف می‌کنند (۲۰). این مطلب با نتایج تحقیقات ما کاملاً هم‌خوانی دارد. این ارگانیزم شایعترین عامل آلودگی کشت خون است. زیرا جزو فلور طبیعی پوست بوده و توسط کاتترها وارد خون می‌شود (۲۲ و ۲۱). در این مطالعه آلودگی در ۵۷ مورد (۲۱/۱٪) مشاهده شد. Arbo میزان آلودگی را ۵۶/۴٪ (۲)، Patric و همکاران ۱۰٪ (۵) و Ringberg ۴۰٪ (۴) گزارش کرده‌اند. استافیلوکوک کوآگولاز منفی بیمارستانی به آنتی‌بیوتیک‌های

میزان مرگ و میر ۱۴/۱٪ بود. با توجه به نتایج آزمون حساسیت و مقاومت دارویی بصورت آزمایشگاهی می‌توان گفت که وانکوماسین داروی انتخابی برای درمان عفونت‌های خونی استافیلوکوک کوآگولاز منفی است زیرا تنها در ۲/۶٪ (۷ مورد) مقاومت به آن مشاهده گردید. پنی‌سیلین و آمپی‌سیلین به ترتیب با ۱/۹٪ و ۴/۱٪ حساسیت، کم‌اثرترین دارو در درمان عفونت‌های استافیلوکوک کوآگولاز منفی محاسبه گردیدند ($p=0/001$). پیشگیری از عفونت‌های استافیلوکوک کوآگولاز منفی مشکل است زیرا به طور طبیعی در پوست حضور دائمی دارند. شستن دست توسط پرسنل درمانی و پزشکان و استفاده درست و منطقی از تکنیک کاترگذاری می‌تواند در کاهش عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک کوآگولاز منفی موثر باشد. استفاده از آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک در زمان استفاده از وسایل پزشکی و کاترها به دلیل افزایش مقاومت دارویی توصیه نمی‌شود. محدود کردن روشهای تهاجمی و استفاده کمتر از کاترها و تعیبه کاترها توسط پرسنل ورزیده و تعویض آن به فواصل منظم در پیشگیری از عفونت‌ها می‌تواند موثر باشد. این تحقیق نشان داد که تحقیقات زیادی باید در زمینه عفونت‌های خونی ناشی از استافیلوکوک کوآگولاز منفی انجام گیرد تا نقش عوامل زمینه‌ای روشن گشته و همچنین بایستی روش نوینی ابداع گردد تا عفونت‌های واقعی و آلودگی را به آسانی از هم تفکیک کند.

ندارد (۲۴). ۷۳/۷٪ از بیماران هموگلوبولین و هماتوکریت طبیعی داشتند و تنها ۲/۶٪ بیماران هموگلوبولین کمتر از ۱۰ گرم در صد داشتند. چنانکه ملاحظه می‌شود علایم آزمایشگاهی کمک شایان توجهی به تشخیص عفونت‌های واقعی استافیلوکوک کوآگولاز منفی نکرده و نیازمند روش جدیدی است تا دقیقاً آلودگی را از عفونت واقعی افتراق دهد. علایم بالینی و تکرار کشت می‌تواند کمک کننده باشد طوری که اگر علایم بالینی به نفع سپتی‌سمی بوده و در چندین کشت خون انجام شده تنها استافیلوکوک کوآگولاز منفی جدا شود، این قبیل بیماران را باید سپتی‌سمی استافیلوکوک کوآگولاز منفی تلقی کرد (۲۵). در این مطالعه بیشترین میزان آلودگی کشت خون از بخش اعصاب (۶۲/۵٪) و کمترین مقدار از واحد مراقبت‌های ویژه بود که هیچ آلودگی مشاهده نگردید (جدول ۱). معمولاً در بخش واحد مراقبت‌های ویژه مریض‌های بحرانی و بدحال را نگهداری می‌کنند و طبیعی است که از کاتر زیاد استفاده می‌شود و عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک کوآگولاز منفی در آنجا بیشتر گزارش می‌شود. بخش نوزادان نیز پس از واحد مراقبت‌های ویژه بیشترین عفونت واقعی مشاهده شد. بیشترین آمار مرگ و میر در واحد مراقبت‌های ویژه و نوزادان بود و هر چه وزن نوزاد پائینتر از نرمال بود میزان مرگ و میر بیشتر می‌شود ($p=0/01$). میزان مرگ و میر ناشی از استافیلوکوک کوآگولاز منفی در موارد درمان نشده ۸۰٪ یا بیشتر گزارش شده و با درمان صحیح این رقم تا ۳۰٪ کاهش می‌یابد (۲۲). در این مطالعه

References

- Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. *Textbook of Pediatric Infectious diseases*. 5th edition. London, Saunders Company, 2004; 2874-84.
- Arbo MDJ, Snyderman DR. Influence of Blood culture results on antibiotic choice in the treatment of bacteremia. *Arch Intern Med* 1994; **154**(2): 2641-2645.
- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2004; 861-7.
- Ringberg H, Thoren A, Bredberg A. Evaluations of Coagulase Negative Staphylococci in blood cultures. *Scand J Infect Dis* 1991; **23**: 315-323.
- Patrick cc, Kaplan SL, Baker CJ, Parisi JT, Mason EO. Persistent bacteremia due to Coagulase Negative Staphylococci in Low Birth Weight Neonates. *Pediatrics* 1989; **84**(6): 977-985.
- Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principales and practice of infectious Disease*. 5th ed Churchill Livingstone company, New York, 2000; pp: 675-8.
- Hjelm E, Lundell-Etherden I. Slime production by Staphylococcus saprophyt. *Infection and Immunity* 1991; **59**(1): 445-448.
- Burine JP, Naderi-Nasab M, Loudon KW. An epidemiological study of blood culture isolates of Coagulase Negative Staphylococci demonstrating hospital-acquired infection. *JCM* 1997; **35**(7): 1746-1750.
- Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jaris WR, Horan T, et al. Secular trends in Nosocomial primary bloodstream infections in the United States. *The American Journal of Medicine* 1991; **91**(3b): 86-89.
- Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS: *Bailey and Scott's: Diagnostic Microbiology*. 11th edition. USA. Mosby Inc. 2002; pp: 250-81.
- Haimi-Cohen Y, Vellozzi EM, Rubin LG. Initial concentration of Staphylococcus epidermidis in simulated pediatric blood cultures correlates with time to positive results with the automated, continuously monitored BACTEC Blood Culture System. *JCM* 2002; **40**(3): 898-901.
- Alborzi A, Pourabbas B, Salehi H, Oboodi B, Panjeshin MR. Prevalence and pattern of antibiotic sensitivity of methicillin sensitive and methicillin

- resistant *Staphylococcus aureus* in Shiraz - Iran. *Iranian J Med Sciences* 2000; **25**(1,2): 1-8 .
13. Morton NS. Use of anti microbial agents and drug resistance. *NEJM* 1997; **337**: 491-492.
14. Wenzel RP, Edmond MB. Managing antibiotic resistance. *NEJM* 2000; **343**(26): 1961-63.
15. Louie L, Majury A, Goodfellow J, Louie M, Simor AE. Evaluation of latex agglutination test for detection of oxacillin resistance in Coagulase Negative Staphylococci. *JCM* 2001; **39**(11): 4149-51.
16. Weinstein MP, Mirrett S, Van- Pelt L, Mc Kinnon M, Zimmer BL, Kloos W, et al. Clinical importance of identifying Coagulase Negative Staphylococci isolated from blood cultures. *JCM* 1998; **36**(7): 2089-92.
۱۷. حسین م، عالی پور ع ا، وزیریان ش، همتی م، هاشمیان ا ح. بروز عفونت خونی بیمارستانی و برخی از عوامل خطر زای آن در واحد مراقبت ویژه نوزادان بیمارستان رازی کرمانشاه در سال ۱۳۸۱. مجله بهبود سال ۷ شماره ۳. پاییز ۱۳۸۲. صفحه ۵۲-۵۹.
۱۸. مشعوف ی. بررسی توزیع فراوانی عوامل باکتریال سپتی سمی نوزادان و تعیین مقاومت دارویی آنها نسبت به آنتی بیوتیک ها (همدان، ۷۸- ۱۳۷۷). مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال دوم، شماره دوم، شماره ۴ پی در پی (۸)، پاییز ۱۳۷۹. صفحه ۳۴-۴۰.
۱۹. شریف م ر، حسینیان م، موسوی غ ع. بررسی باکتری های مولد سپسیس و میزان مقاومت دارویی در نوزادان بستری بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سالهای ۷۶- ۱۳۷۵. فصلنامه علمی، پژوهشی فیض، شماره ۱۲. زمستان ۱۳۷۸. صفحه ۷۷-۷۱.
۲۰. فرنیاف. بررسی توزیع فراوانی پاتوژنها و مقایسه آنتی بیوگرام آنها در بیمارستان بستری و سرپایی در ۶ ماه اول ۱۳۷۹ - بیمارستان آراد تهران. مجله بیماریهای عفونی و گرمسیری. ۱۳۸۲. صفحه ۵۱-۴۷.
۲۱. راشد ط، قزوینی ک. بررسی آلودگی باکتریایی بیمارستان امام رضا (ع) در طی ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۰. مجله دانشور سال دهم شماره ۴۶. شهریور ۱۳۸۲. صفحه ۳۹-۴۵.
۲۲. بشر هاشمی ف، مصطفی قره باغی م. بررسی یکساله علل میکروبی و مقاومت آنتی بیوتیکی سپتی سمی نوزادان در مرکز پزشکی کودکان تبریز. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز. سال ۳۵ شماره ۵۲. سال ۱۳۸۰. صفحه ۱۹-۱۵.
23. Gunther G, Bjorkholm M, Bjorklind A, Engvall P, Stiernstedt G. Septicemia in patients with hematological disorders and neutropenia. *Scan J Infect Dis* 1991; **23**: 589-598.
24. Peltola H, Jaakkola M. CRP in early detection of bacteremia versus viral infections in immunocompetent and compromised children. *The Journal of Pediatrics* 1988; **113**(4): 641-6.
25. Kristiansen KG, Hastings JGM, Spencer RC. The role of extracellular slime in opsonophagocytosis of *Staphylococcus epidermis*. *Med Microbial* 1998; **27**: 207-13.