

بررسی توزیع فراوانی عوامل باکتریال سپتی سمی نوزادان و تعیین مقاومت دارویی آنها نسبت به آنتی بیوتیکها (همدان، ۷۸-۱۳۷۷)

دکتر رسول یوسفی مشعوف *

دانشیار گروه پاتوبیولوژی دانشگاه علوم پزشکی همدان

سابقه و هدف: سپتی سمی یکی از شایعترین علل مرگ و میر نوزادان در کشورهای در حال توسعه از جمله کشور ما می باشد. هدف از این بررسی، شناسایی شایعترین عوامل باکتریایی ایجاد کننده سپتی سمی نوزادان، تعیین مقاومت دارویی باکتریایی ایزوله شده و بررسی سایر عوامل زمینه ساز سپتی سمی در بخش نوزادان بیمارستانها می باشد. **مواد و روشها:** در یک مطالعه مقطعی که در بیمارستان کودکان قائم همدان از اردیبهشت ماه ۷۷ لغایت مهر ۷۸ انجام گرفت، کشت خون ۶۲۰ نوزاد مشکوک به سپتی سمی مورد بررسی قرار گرفت. ضمناً ارتباط عفونت خونی نوزادان با وزن، جنس و سابقه بستری نیز مورد بررسی قرار گرفتند. جهت تعیین مقاومت دارویی سوشهای ایزوله شده، از روش انتشار در آگار (کرپی - بائر) استفاده گردید.

یافته ها: از مجموع ۶۲۰ مورد کشت خون انجام شده، ۱۰۴ مورد ۱۶/۸٪ کشت مثبت باکتریایی بدست آمد که شایعترین عوامل جدا شده بترتیب عبارت بودند از: پseudomonas ۲۶/۹٪، Klebsiella ۲۵٪، استافیلوکوک ارونوس ۱۴/۴٪، اشریشیاکلی ۱۲/۵٪، استافیلوکوک اپیدرمیدیس ۷/۷٪ و سایر باکتریها ۹/۶٪. بیشترین خطر عفونت در نوزادان با وزن ۱۵۰۰-۱۰۰۰ گرم به میزان ۲۰/۸٪ بوده است. از نظر حساسیت آنتی بیوتیکی در آزمایشگاه (In vitro) مؤثرترین آنتی بیوتیکها در مورد باکتریهای گرم منفی و گرم مثبت به ترتیب سیپروفلوکساسین و سفتری زوکسیم می باشد. **نتیجه گیری:** سپتی سمی هنوز مسئله عمده در بخش نوزادان است و بایستی تمهیدات لازم در پیشگیری آن اندیشیده شود.

واژه های کلیدی: سپتی سمی، عوامل باکتریال، نوزادان، مقاومت دارویی.

مقدمه

۵۰ درصد می باشد (۲۱). نظر به اینکه سیستمهای دفاعی نوزاد هنوز به خوبی رشد و تکامل نیافته، لذا در مواجهه با انواع میکروارگانیسمها قدرت دفع آنها را نداشته و امکان انتشار عفونت به سایر نقاط بدن وجود دارد. باتوجه به اینکه حداکثر مرگ و میر اطفال زیر

سپتی سمی یکی از مهمترین علل مرگ و میر نوزادان خصوصاً نوزادان نارس می باشد. شیوع آن در کشورهای پیشرفته ۸-۱ مورد در هر ۱۰۰۰ نوزاد تولد شده می باشد، در حالیکه در کشورهای فقیر و در حال توسعه تقریباً ده برابر بیشتر گزارش می گردد و میزان مرگ و میر بین ۱۵ تا

یکسال در دوران نوزادی اتفاق می افتد، بنابراین تشخیص به موقع نوزاد مبتلا به این بیماری با توجه خاص به علائم بالینی و آزمایشگاهی و همچنین شروع سریع درمان مناسب آن، مرگ و میر و عوارض ناشی از این بیماری را تا حد زیادی کاهش می دهد. با توجه به اینکه شیوع سپتی سمی نوزادان از یک بیمارستان به بیمارستان دیگر و از یک اجتماع نسبت به اجتماع دیگر متغیر بوده و بستگی به شرایطی دارد که زمینه ابتلا به سپتی سمی را فراهم می سازد. اطلاع و شناخت شایعترین باکتریهای عامل سپتی سمی نوزادان و آگاهی از حساسیت آنها نسبت به داروهای ضد میکروبی در درمان نوزادان مشکوک به سپتی سمی از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشد (۳۷).

در حال حاضر بهترین راه جهت شناسایی عوامل ایجاد کننده سپتی سمی، کشت خون به دفعات و با فاصله زمانی مشخص و از وریدهای مختلف بیمار می باشد، تا با انجام آزمایشات اختصاصی میکروبیولوژی بتوان سپتی سمی را در این افراد تشخیص داد.

با توجه به اهمیت موضوع این مطالعه به بررسی شایعترین عوامل باکتریایی سپتی سمی نوزادان، تعیین مقاومت دارویی باکتریهای ایزوله شده و بررسی سایر عوامل ایجاد کننده سپتی سمی در مراجعین به تنها بیمارستان کودکان شهر همدان می پردازد.

مواد و روشها

این مطالعه از نوع مقطعی بوده و جامعه آماری آن را نوزادانی تشکیل می دهند که سن آنها کمتر از یک ماه بوده و به علت بیماری، به بیمارستان کودکان مراجعه و با تشخیص پزشک مربوطه در بخش نوزادان بستری شدند. در طی یکسال ونیم از اردیبهشت ماه ۷۷ لغایت مهر ۷۸ تعداد ۶۲۰ نوزاد مشکوک به سپتی سمی از نظر کشت خون، توزیع وزنی، توزیع جنسی و سابقه بستری مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات ضروری بیماران در پرسشنامه تنظیمی درج و سپس توسط نرم افزار آماری

Epi-6 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

جهت انجام کشت با رعایت اصول صحیح به میزان ۵-۱۰ میلی لیتر خون توسط پزشک معالج یا پرستاران بخش گرفته شده و در شیشه های کشت خون استاندارد حاوی Trypticase soy broth و یا Brain heart infusion broth که حاوی ماده ضد انعقاد سیترات می باشد، تخلیه شد.

محیط های کشت خون به مدت حداقل یک هفته در حرارت ۳۷ درجه سانتیگراد نگهداری و در فواصل ۲۴ و ۷۲ ساعت و یک هفته بعد از آنها کشت مجدد تهیه می گردید. جهت انجام این کار مقداری از مایع محیط کشت حاوی خون را به محیط های بلاداگار، ائوزین متیلن بلو و شکلات آگار منتقل نموده و به مدت ۲۴-۴۸ ساعت انکوباسیون نموده و پس از این مدت در صورت رشد کلنی های باکتریایی بر روی محیط های جامد مذکور، با توجه به مورفولوژی کلنی ها و مورفولوژی باکتریها در اسمیر رنگ آمیزی شده، متناسب با آنها از محیط کشت های تشخیص افتراقی نظیر محیط های TSI، SIM، سیمون سیترات، اوره و تست های اندول، MR-VP، برای تشخیص باکتریهای گرم منفی روده ای و از تست های کاتالاز و کوآگولاز جهت تشخیص استافیلوکوک ها، از دیسک های اپتوشین جهت تشخیص پنوموکوک و باسیتراسین جهت تشخیص استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A استفاده گردید (۵۸).

همزمان با تشخیص افتراقی باکتریهای جدا شده از کشت های مثبت جهت تعیین حساسیت باکتریها نسبت به داروهای ضد میکروبی از روش کربی - بائر استفاده گردید (۹). تعداد ۸ عدد دیسک آنتی بیوتیک رایج ساخت شرکت پادتن طب مورد استفاده قرار گرفته بود که عبارت بودند از:

سیپروفلوکساسین، آمیکاسین، جنتامایسین، سولفامتوکسازول، سفالکسین، سفتی زوکسیم، آموکسی سیلین و آمپی سیلین.

یافته‌ها

از مجموع ۶۲۰ نوزاد مشکوک به سپتی‌سمی که به تشخیص پزشک متخصص اطفال کشت خون تهیه شده بود، ۱۰۴ نوزاد (۱۶/۸٪) دارای کشت مثبت باکتریایی بودند که از این تعداد ۷۴ مورد (۷۱/۲٪) باکتریهای گرم منفی و ۳۰ مورد (۲۸/۸٪) باکتریهای گرم مثبت ایزوله گردید، شایعترین باکتریهای گرم منفی ایزوله شده عبارتند بودند از: استافیلوکوک اورئوس ۱۵ مورد (۱۴/۴٪)، استافیلوکوک اپیدرمیدیس ۸ مورد (۷/۸٪) و استرپتوکوک پنومونیه ۳ مورد (۲/۹٪). توزیع فراوانی سایر باکتریهای ایزوله شده از کشت خون نوزادان مشکوک به سپتی‌سمی در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱. عوامل باکتریال سپتی‌سمی جدا شده از کشت خون نوزادان (بیمارستان کودکان شهر همدان، ۷۸-۱۳۷۷).

نوع ارگانیسم	تعداد	درصد
پسودوموناس آئروژینوزا	۲۸	۲۶/۹
کلبسیلا	۲۶	۲۵
استافیلوکوک اورئوس	۱۵	۱۴/۴
اشریشیاکلی	۱۴	۱۳/۵
استافیلوکوک اپیدرمیدیس	۸	۷/۷
استرپتوکوک پنومونیه	۳	۲/۹
سالمونلا	۳	۲/۹
آنتروکوک	۲	۱/۹
کورینه باکتریوم دیفترئید	۱	۰/۹۶
آنتروباکتر	۱	۰/۹۶
پروتئوس	۱	۰/۹۶
نامشخص	۲	۱/۹
جمع	۱۰۴	۱۰۰

در مورد مشخصات وزنی نوزادانی که دارای سپتی‌سمی بودند، بیشترین خطر بروز عفونت در نوزادان با وزن بین ۱۵۰۰-۱۰۰۰ گرم به میزان ۳۰/۸٪ بوده است.

این میزان در نوزادان کمتر از ۱۰۰۰ گرم ۶/۷٪، ۲۰۰۰-۱۵۰۰ گرم به میزان ۲۷/۹٪، ۲۵۰۰-۲۰۰۰ گرم ۱۶/۳٪ و بالاتر از ۲۵۰۰ گرم ۱۸/۳٪ بوده است. همچنین از مجموع ۶۲۰ نوزاد مورد مطالعه ۳۳۱ نوزاد (۵۳/۴٪) از جنس مذکر و ۲۸۹ نوزاد (۴۶/۶٪) از جنس مؤنث بودند. از ۱۰۴ نوزاد مبتلا به سپتی‌سمی نیز ۵۷/۷٪ مذکر و ۴۲/۳٪ مؤنث بودند. از نظر مدت زمان بستری نوزادان در بخش مربوطه، ۱۷/۲٪ کمتر از ۳ روز، ۳۴/۱٪ بین ۳ تا ۵ روز، ۳۲/۸٪ بین ۵ تا ۸ روز و ۱۱/۶٪ بیشتر از ۸ روز بستری بودند و مدت زمان بستری شدن ۴/۳٪ از نوزادان نیز مشخص نگردید. از ۱۰۴ نوزاد مبتلا به سپتی‌سمی، ۵۹ نوزاد (۵۶/۷٪) بطور همزمان دارای عفونتهای دیگری مانند پنومونی، مننژیت، عفونت ادراری و عفونت پوستی - مخاطی بوده‌اند.

نتایج بررسی مقاومت دارویی ارگانیسمهای جدا شده نسبت به آنتی‌بیوتیکهای مورد آزمایش، در جدول ۲ نشان داده شده است.

نتایج نشان می‌دهد بیشترین مقاومت دارویی (۵۲/۵٪) در گونه‌های پسودوموناس و کمترین مقاومت دارویی (۳۲/۱٪) در گونه‌های اشریشیاکلی مشاهده گردید. گونه‌های کلبسیلا، اشریشیاکلی و استافیلوکوک اپیدرمیدیس هیچگونه مقاومتی نسبت به سیپروفلوکساسین نداشتند. گونه‌های استافیلوکوک اورئوس ۶٪ و پسودوموناس تنها ۷٪ نسبت به این آنتی‌بیوتیک مقاومت نشان دادند. گونه‌های استافیلوکوک (اورئوس و اپیدرمیدیس) هیچگونه مقاومتی به سفتری‌زوکسیم نشان ندادند و به غیر از پسودوموناس سایر گونه‌های آزمایش شده از مقاومت کمی نسبت به این آنتی‌بیوتیک برخوردار بودند. کلیه گونه‌های مورد آزمایش نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین و سولفامتوکسازول مقاومت نسبتاً بالایی نشان دادند بطوریکه گونه‌های پسودوموناس و اشریشیاکلی نسبت به آمپی‌سیلین ۱۰۰٪ مقاوم بودند.

جدول ۲. توزیع فراوانی مقاومت دارویی باکتریهای ایزوله شده نسبت به آنتی بیوتیکهای رایج (همدان، ۷۸-۷۷)

AM	AMX	CT	CF	SXT	GM	AN	CP	آنتی بیوتیک *
تعداد درصد								نوع ارگاناسم
۲۸ (۱۰۰)	۲۶ (۹۳)	۸ (۲۸)	۱۷ (۶۱)	۱۸ (۶۴)	۱۴ (۵۰)	۵ (۱۸)	۲ (۷)	پسودوموناس
۲۵ (۹۶)	۲۳ (۸۸)	۲ (۸)	۸ (۳۱)	۱۴ (۵۴)	۳ (۱۱)	۳ (۱۱)	۰ (۰)	کلسیلا
۱۴ (۹۳)	۱۱ (۷۳)	۰ (۲۰)	۳ (۸۷)	۱۳ (۸۶)	۲ (۱۳)	۴ (۲۷)	۱ (۶)	استافیلوکوک اورئوس
۱۴ (۱۰۰)	۱۲ (۸۶)	۱ (۷)	۴ (۲۸)	۵ (۳۶)	۱ (۷)	۰ (۰)	۰ (۰)	اشریشیاکلی
۶ (۷۵)	۵ (۶۲)	۰ (۰)	۴ (۵۰)	۴ (۵۰)	۲ (۲۵)	۱ (۱۲)	۰ (۰)	استافیلوکوک اپیدرمیدیس

* CP= Ciprofloxacin , AN= Amikacin , GM= Gentamycin , SXT= Sulfamethoxazole , CF= Cephalexin , CT= Ceftizoxime , AMX= Amoxicillin , AM= Ampicillin

بحث

سپتی سمی بعنوان شایعترین عفونت بخش نوزادان در تمامی گروههای وزنی مخصوصاً نوزادان کم وزن از نظراهمای پیشگیری و درمانی نیاز به توجه ویژه ای دارد. مهمترین منابع میکروبی از طریق وریدی و نافیه بوده و علیرغم پیشرفت در روشهای درمانی هنوز بعنوان یک مشکل مهم بخشهای نوزادان بدلیل افزایش امکان زنده ماندن نوزادان نارس و کم وزن بشمار می رود. میزان این عفونتها رابطه مستقیم با خردسالی نوزاد و مدت بستری دارد. شیوع عفونتهای فوق در نوزادان کمتر از ۱۵۰۰ گرم به ۲۰ تا ۳۳٪ می رسد (۱۰). در این مطالعه نوزادان با وزن بین ۱۵۰۰-۱۰۰۰ گرم بیشترین شانس ابتلا به سپتی سمی را داشتند (۳۰٪/۸) که مدت بستری آنها در بخش ویژه نوزادان بیش از سایر گروههای وزنی بوده است. بیشترین باکتری ایزوله شده از این گروه وزنی از نوع پسودوموناس آئروژینوزا بود که در اکثر مطالعات صورت گرفته (۱۱ و ۱۲) این باکتری به همراه استافیلوکوک اورئوس و اشریشیاکلی بعنوان عامل عفونت های بیمارستانی شناخته شده اند. بنابراین احتمال بروز عفونت در این گروه سنی پس از بستری شدن در بیمارستان وجود دارد که این موضوع می تواند مورد توجه مسئولین محترم بیمارستانهای کودکان قرار گیرد تا در استفاده از شیوه های

مناسب ضد عفونی در بخش نوزادان دقت لازم به خرج داده شود. از طرفی چون این نوزادان مدت طولانی تری در بیمارستان بستری می شوند، ممکن است در سیستم ایمنی آنها اختلال بوجود آمده و با تهویه مکانیکی و کاتتریزاسیون ناف، خطر انتشار عفونتهای بیمارستانی در آنها افزایش یابد. علاوه بر ارگاناسمهای پاتوژن، سایر ارگاناسمهای کم ویرولانس نیز می توانند در چنین محیط هایی سبب عفونت شوند (۱۳). بطور کلی در این بررسی باکتریهای گرم منفی (۷۱٪/۲) نسبت به باکتریهای گرم مثبت (۲۸٪/۸) نقش بیشتری در ایجاد سپتی سمی در نوزادان بستری شده داشته اند که این یافته ها در مقایسه با سایر مطالعات مشابه دارای تفاوتها و شباهتهایی می باشد (۱۷-۱۴ و ۱۲ و ۱). در بررسی مشابهی که در گروه وزنی زیر ۲۵۰۰ گرم انجام گرفت، ۳۳٪ نوزادان مبتلا به سپتی سمی شده اند که علت ۵۶٪ موارد سپتی سمی، باکتریهای گرم مثبت (استافیلوکوک اورئوس و اپیدرمیدیس و آتروکوک) و ۲۵٪ گرم منفی روده ای ۱۳٪ قارچ بوده است (۱۰). در یک تحقیق دیگر که در کشور نیجریه بر روی میزان بروز سپتی سمی در نوزادان انجام گرفت (۱۵)، سهم باکتریهای گرم مثبت در ایجاد سپتی سمی در مجموع ۶۳٪/۲ و استافیلوکوک اورئوس به

این مطالعه و سایر مطالعات انجام شده در ایران این باکتریها گزارش نشده است (۱۴ و ۱۲) و علت آن بدرستی مشخص نشده است که آیا فقدان تکنیکهای لازم در این امر دخیل بوده است یا واقعاً این باکتریها در کشور ما شیوع ندارند.

از نظر بررسی مقاومت دارویی باکتریهای ایزوله شده در آزمایشگاه (Invitro)، مؤثرترین آنتی بیوتیک برای باکتریهای گرم منفی بویژه کلبسیلا، اشیریشیاکلی و پسودوموناس، آنتی بیوتیک سیپروفلوکساسین و بعد از آن آمیکاسین و جنتامایسین بوده است؛ در حالیکه باکتریهای گرم مثبت (استافیلوکوک اورثوس و اپیدرمیدیس) نسبت به سفتری زوکسیم صددرصد حساسیت نشان دادند. با این حال این دسته از باکتریها نسبت به سیپروفلوکساسین و آمیکاسین نیز حساسیت بسیار خوبی نشان دادند. اکثر باکتریهای جدا شده اعم از گرم مثبت یا گرم منفی نسبت به آمپی سیلین، آموکسی سیلین و سولفامتوکسازول مقاومت بالایی نشان دادند. با توجه به نتایج حساسیت باکتریهای جدا شده نسبت به آنتی بیوتیکهای آزمایش شده نتیجه می گیریم که اکثر عوامل ایجاد کننده سپتی سمی نوزادان نسبت به جنتامایسین، آمیکاسین و سفتری زوکسیم از حساسیت مناسبی برخوردارند. البته اکثر باکتریهای ایزوله شده نسبت به سیپروفلوکساسین کمترین مقاومت دارویی از خود نشان دادند. اما با توجه به دستورالعمل FDA استفاده از این آنتی بیوتیکها برای استفاده از افراد کمتر از ۱۸ سال تأیید نشده است. کاربرد آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف، رشد فلور میکروبی طبیعی را مهار می کند و سبب رشد و تکثیر باکتریهای مقاوم می شود. بنابراین توصیه می شود جهت انتخاب آنتی بیوتیک، ضمن درخواست آنتی بیوگرام برای باکتری جدا شده، شروع درمان نوزاد مشکوک به سپتی سمی توصیه می شود مخلوطی از دو آنتی بیوتیک مثلاً سفالوسپورینهای نسل سوم (سفتری زوکسیم) با یک آمینوگلیکوزید (آمیکاسین) استفاده شود و سعی شود تغییر رژیم درمانی

تنهایی ۳۳/۸٪ گزارش شده است و سایر باکتریهای گرم منفی عبارت بودند از کلبسیلا ۱۴٪، اشیریشیاکلی ۷٪، انتروباکتر ۵٪، پسودوموناس ۳٪ و سالمونلا، پروتئوس و سیتروباکتر هر کدام ۲٪. در مطالعه مشابه دیگری که در کشور اتریش صورت گرفت، میزان بروز سپتی سمی در نوزادان ۶٪ گزارش شده که سهم باکتریهای گرم منفی فقط ۲۴٪ می باشد. در حالیکه باکتریهای گرم مثبت بویژه استافیلوکوک کواگولاز منفی و استرپتوکوکهای گروه B بعنوان عامل اصلی ایجاد کننده سپتی سمی معرفی شده اند (۱۶). در مطالعه دیگر نیز استافیلوکوکها با فراوانی ۶۲٪ به عنوان شایعترین عامل اتیولوژیک سپتی سمی نوزادان گزارش شده است (۷) که با یافته های این مطالعه مغایرت دارد. با این حال در برخی دیگر از گزارشات باکتریهای گرم منفی بیش از باکتریهای گرم مثبت در ایجاد سپتی سمی نوزادان نقش داشته اند که با نتایج مطالعه حاضر تطابق دارد. در یک تحقیق مشابه باکتریهای گرم منفی بیش از ۷۰٪ بعنوان عامل اتیولوژی سپتی سمی نوزادان معرفی شده است که اشیریشیاکلی ۳۷/۵٪، استافیلوکوک ۲۰/۸٪، پسودوموناس ۱۲/۵٪ بوده است (۱۷). همچنین در مطالعه دیگری که بر روی ۴۴۳ نمونه کشت خون نوزادان انجام گرفت، سهم باکتریهای گرم منفی ۷۰/۹٪ و باکتریهای گرم مثبت ۲۹/۱٪ بوده است (۱). یافته های فوق حاکی از این مطلب می باشد که عوامل ایجاد کننده سپتی سمی نوزادان می توانند از یک منطقه به منطقه دیگر متفاوت باشد که به فاکتورهای متعددی از جمله مراقبتهای ویژه نوزادان، عفونتهای بیمارستانی، استفاده از آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف، گذاشتن کاتتر در رگها برای تغذیه وریدی، نارس بودن نوزاد، بستری درازمدت، کاهش سیستم ایمنی، استفاده از ساکشن ها و انکوباتورها و نحوه ضد عفونی وسایل و تجهیزات بخش نوزادان بستگی دارد. از نکات قابل ذکر دیگر اینکه استرپتوکوک گروه B و لیستریا از عوامل سپتی سمی نوزادان در آمریکا و اروپا و چین گزارش شده است (۲۰-۱۸). در حالیکه در

بر مبنای نتایج کشت و آنتی‌بیوگرام باشد. در نهایت با این مطالعه می‌توان گفت که سپتیسمی هنوز یک مشکل جدی در بخش نوزادان است و بایستی با رعایت نکاتی چون شستن دقیق دستها، استفاده از وسایل یکبار مصرف، شناسایی حاملین عوامل پاتوژن، استفاده از ضدعفونی

کننده‌های استاندارد و مؤثر، افزایش فضای فیزیکی برای هر تخت، مناسب بودن تعداد پرستاران نوزادان بیمار، مراقبت دقیق از بند ناف، مصرف آنتی‌بیوتیک مناسب در شروع درمان از بروز سپتیسمی نوزادان جلوگیری بعمل آورده شود.

References

1. Walckiers D, Van look F. Epidemiological study on neonatal septicemia and meningitis in Belgium. J Acta Clin Belg 1995; 50(6): 326-34.
2. Remington C. Septicemia and meningitis, In: Remington C. Infectious diseases of the newborn infant, WB Saunders, 1995; (4): 835-90.
3. Stanley GL, Pfaller NA, Mori M. Nasocomial gram negative blood stream isolates: a comparison of invitro antibiotic potency. J of Hospital Infection 1989; 14: 217-225.
4. Oski F, De Angelis C, Feigin R, Warshaw J. Neonatal septicemia and meningitis ; Principles and practices. Pediatrics 1990; 36(5): 471-80.
5. Jawwets E, Melinick L, Delberg A. Enteric gram negative rods (Entrobacteriaceas), In: Jawwets E, Melnick L, Delberg A. Principles if diagnostic Medical Microbiology. Applton and lange, 21st ed, 1995; 212-224.
6. Forfar J, Ameil G. Septicemia and meningitis, In: Forfar HJ, Ameil G. Textbook of pediatrics, 3rd ed, Churchill Livingstone Company, 1984; 2: 1381-1402.
7. Cologna M. Overview of nasocomial infections in a neonatal intensive care unit. J Rev Infect 1995; 14(2): 62-6.
8. Finegold M, Baron E. Microorganisms encountered in blood, in: Finegold M, Baron E. Diagnostic Microbiology Bailey and scotts. 8th ed, Mosby Company, 1990; 197-213.
9. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, et al. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method, AM J Clin Patho 1996; 45:493-496.
10. Kilieman RM, Clapp DW. Rational principles for immunoglobulin prophylaxis and therapy of Neonatal infections. Clin Prinatol 1991; 18: 303-17.
11. Mccracken GH, Freji BJ. Bacterial and Viral infections of the Newborn, In: Avery G B (ed): Neonatology, 7th ed, Lippincott. Philadelphia, 1987; 917-929.

۱۲. معموری غ. بررسی عفونتهای میکروبی در بخش مراقبت ویژه نوزادان بیمارستان قائم (عج)، مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، ۱۳۷۶؛ ۱۵ (۲و۳): ۱۱۸-۱۲۳.

13. Thompson PJ. Nasocomial Bacterial infections in VLBW infants. *RUR J Pediatr* 1992; 151-54.
۱۴. سماعی هـ بررسی علل و تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی باکتریهای ایجاد کننده سپسیس در نوزادان، مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، ۱۳۷۶؛ ۱۵(۴): ۵۴-۱۵۱.
15. Ako Nai AK, Adejuyigbe EA, Ajayi FM, et al. The bacteriology of neonatal septicemia in Ile-ife, Nigeria. *J Trop Pediatr* 1999; 45(3): 146-51.
16. Berger A, Salzer HR, Weninger M, et al. Septicemia in an Austrian neonatal intensive care unit: a 7 year analysis. *Acta Pediatr* 1998; 87(10): 1066-9.
17. Sanghri KP, Tudehope DL. Neonatal bacterial sepsis in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Child Health* 1996; 32(4): 333-8.
18. Golden BA, Feletcher MA, Machdonald G. Acute infection in neonate, *Neonatology ED*. Lippincott Philadelphia, 1994; 4: 1082-1162.
19. Ho My, Wu CT, Ku YT, et al. Group B streptococcal infection in neonates: an 11 years review. 1999; 40(2): 83-6.
20. Nolla Salas J, Bosch J, Gasser I, et al. Perinatal listeriosis: a Population based multicenter study in Barcelona. *Am J Perinatol* 1998; 15(8): 461-7.