مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره شانزدهم، شمارهٔ ۶، خرداد ۱۳۹۳، صفحه ۷۱-۶۴

تعیین فراوانی و مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری های شایع در سپسیس نوزادی دیررس در بخش نوزادان بیمارستان بوعلی سینا ساری

محمدرضا رافتی(PhD)[۱]، رویا فرهادی(MD)[۲]، ابراهیم نعمتی هولایی(MSc)[۳]، آرونا چابرا(Pharm.D)[۱]*

۱- مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۲- گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۳- آزمایشگاه بخش میکروب شناسی بیمارستان بوعلی سینا ساری

دریافت: ۹۲/۸/۱۴، اصلاح: ۹۲/۱۰/۱۵، پذیرش: ۹۲/۱۲/۱۵

خلاصه

سابقه و هدف: سپسیس نوزادی علت اصلی مرگ نوزادان در کشوهای در حال توسعه است. در درمان تجربی، قبل از تشخیص نوع پاتوژن، درمان با آنتی بیوتیک شروع می شود. این مطالعه به منظور بررسی فراوانی باکتری های شایع در سپسیس دیررس نوزادی و تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی آن ها در بخش نوزادان انجام شد.

مواد و روشها: در این مطالعه مقطعی از ۱۰۰ نوزاد مشکوک به سپسیس دیررس در بدو بستری و قبل از آنتی بیوتیک درمانی، ۲ نمونه خون از دو محل جداگانه گرفته شد و به محیط کشت باکتریایی وارد گردید. پس از انکوباسیون نمونه ها به مدت ۷۲ ساعت، اقدام جهت شناسایی سوش باکتریایی و تست حساسیت آنتی بیوتیک به روش انتشار در دیسک صورت گرفت.

یافته ها: از میان ۱۰۰ نوزاد مشکوک به سپسیس دیررس، ۲۰ مورد کشت خون مثبت داشته اند. استافیلوکوک اورئوس (۳۵٪)، کلبسیلا پنومونیه (۲۰٪)، اشرشیاکلای (۲۰٪) شایعترین سوش ها بوده اند. مقاومت آنتی بیوتیکی گرم منفی ها نسبت به سفتازیدیم، سفوتاکسیم، سفتی زوکسیم، سفتریاکسون، به ترتیب ۷۲/۷٪، ۵۴/۵٪، ۵۴/۵٪، ۶۰٪ بوده است. ۱۰۰٪ از باکتری های گرم مثبت به اگزاسیلین، ۷۷/۷٪ به سفالوتین و کلیندامایسین، مقاوم بوده اند. موثرترین آنتی بیوتیک ها بر روی گرم مثبت ها ونکومایسین، و بر روی گرم منفی ها ایمی پنم بود (۱۰۰٪ حساسیت).

نتیجه گیری: در این مطالعه مقاومت رو به رشد باکتری های گرم منفی نسبت به سفالوسپورین ها مشاهده شده است در نتیجه در تجویز تجربی این داروها باید دقت بیشتری بعمل آید.

واژه های کلیدی: سپسیس، نوزادان، مقاومت آنتی بیوتیکی، باکتری.

مقدمه

سپسیس (sepsis) یا عفونت خون وضعیتی است که در آن بدن نسبت به عفونت و التهاب واکنش نشان می دهد. نوزادان یا شیرخواران زیر ۲ ماه، بیشتر مستعد کسب سپسیس هستند و در مقایسه با سایر گروه سنی بدلیل ضعف سیستم ایمنی خطرناکتر خواهد بود. سپسیس علت اصلی مرگ در ماه های اول تولد است و مسبب ۵۰-۳۰ درصد مرگ نوزادان در کشوهای در حال توسعه می باشد. به علاوه این نوزادان به دلیل بستری طولانی مدت در بخش های نوزادان و قرار گرفتن در معرض انواع روش های تهاجمی و مداخلات مختلف در خطر انواع عفونت های با ارگانیسم های مقاوم می باشند (۱). شیوع سپسیس در کشورهای مختلف، متفاوت گزارش شده است. در ممالک پیشرفته، شیوع سپسیس معادل ۴-۱ در هر ۱۰۰۰ تولد زنده است، در حالیکه در کشورهای فقیر و در حال توسعه تقریبا ده برابر بیش تر گزارش می شود. در ایالات متحده سالانه ۳۲۰۰۰۰ نوزاد به سپسیس مبتلا می شوند (۲). تظاهرات سپسیس نوزادی به دو گروه سپسیس اولیه (زودرس) و سپسیس ثانویه (دیررس) تقسیم می شود. در سپسیس زودرس، عفونت های سیستمیک در هفته اول تولد ظاهر می شوند، اغلب در ۲۴ ساعت اول زندگی و کمتر از ۷ روز تظاهر کرده و مرگ و میر بالایی نیز دارد. منشاء عفونت معمولا ارگانیسم های دستگاه تناسلی مادری است که ممکن است بوسیله باکتری یا عفونت حاصل از مادر در طول بارداری، زایمان زودرس، پارگی کیسه آب طول کشیده بیش از ۲۴ ساعت، عفونت جفت و مایع آمنیوتیک واژینال در

▣ این مقاله حاصل پایان نامه آرونا چابرا دانشجوی دکتری داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می باشد.

* مسئول مقاله: دکتر آرونا چابرا
آدرس: ساری، ۱۸ کیلومتری جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاه پیامبر اعظم، تلفن: ۰۱۵۱-۳۵۴۳۰۸۱
e-mail:aroona_chabra2@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.6.8.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.6.64]

طول زایمان ایجاد شود. در سپسیس دیررس که بعد از ۷ روز اتفاق می افتد، ارگانیسم های اکتسابی از بیمارستان و یا جامعه دخالت دارند که معمولا نوزاد با سپتی سمی، پنومونی و منتژیت مراجعه می نماید (۳و۲). ارگانیسم های ایجاد کننده سپسیس در مناطق مختلف جهان متفاوت می باشند و حتی در یک کشور، در مراکز درمانی مختلف نیز ممکن است یکسان نباشند. در کشورهای توسعه یافته شایع ترین ارگانیسم مسبب سپسیس در دهه های ۱۹۳۰ و ۱۹۴۰ استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A بوده است. این عامل در دهه۱۹۵۰ با استافیلوکوک طلائی و کولی فرم ها جایگزین شده و از اواخر دهه ۱۹۵۰ تاکنون، اشرشیاکلای و استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه B نزدیک ۶۰-۷۰٪ عوامل ایجاد کننده سپسیس نوزادان را تشکیل داده اند. حتی در این کشورها هم عوامل ایجادکننده سپسیس در طول زمان و در مناطق مختلف، متفاوت بوده است. طبق گزارشاتی در کانادا استرپتوکوک ویریدانس عامل مهمی در سپسیس نوزادان بوده است (۴). در بررسی ۱ ساله سپسیس در یک بخش مراقبت های ویژه نوزادان در استرالیا، شایع ترین علت سپسیس دیررس، استرپتوکوک گروه B و استافیلوکوک کوآگولاز منفی بود (۵).

در مطالعه ای در سال ۲۰۰۲ الی۲۰۰۳ میلادی در بخش نوزادان بیمارستان Johannesburg آلمان از میان ۱۰۳ نوزاد بستری، ۹۱ مورد مبتلا به سپسیس دیررس بودند که استافیلوکوک کوآگولاز منفی در ۶۳ مورد و پس از آن اشرشیاکلای، کلبسیلا، انتروکوکوس، انتروباکتر با شیوع ۴- ۱۸٪ در بروز سپسیس مداخله داشتند و موجب فوت ۱۹/۷٪ از نوزادان گشت. هم چنین الگوی افزایش مقاومت نسبت به آمینوگلیکوزیدها نمودار شده بود (۶).

در کشورهای در حال توسعه نیز مطالعات متعددی در رابطه با علت سپسیس صورت گرفته است. در مطالعه ای در بیمارستان Port Harcourt نیجریه در سال ۲۰۰۷ از ۴۰۶ نوزاد بستری ۴۱/۶٪ نوزادان کشت خون مثبت داشتند. کلبسیلا پنومونیه (۶۵/۴٪)، استافیلوکوکوس اورئوس (۱۵/۴٪) و اشرشیاکلای (۷/۷٪) ارگانیسم های رایج جداسازی شده بودند (۷). در یک بررسی که در هائیتی انجام شد، باکتری های گرم منفی شایع ترین علت بروز سپسیس دیررس نوزادی بودند. در مطالعه ای که در کویت انجام شد، شایع ترین ارگانیسم مسئول سپسیس نوزادی در ابتدا گرم مثبت ها (استافیلوکوک اپیدرمیدیس ۱۴٪ و استرپتوکوک ویریدانس ۲۱٪) و بعد گرم منفی ها (۲۱٪) بوده اند (۸) و طی یک بررسی در بخش نوزادان بیمارستان قائم مشهد طی سال های ۱۳۸۸-۱۳۸۵ از ۱۸۳ نوزاد مشکوک به سپتی سمی ۹۳ نوزاد کشت خون مثبت داشته اند که کلبسیلا، استافیلوکوک اورئوس، استرپتوکوک آلفا و اشرشیاکلای بیشترین شیوع را داشته اند (۹). الگوی عوامل باکتریال مسئول سپتی سمی نوزادی در طی زمان تغییر می کند. به علت تغییر پاتوژن های ایجاد کننده سپتی سمی در طول زمان، کاربرد آنتی بیوتیک های مختلف، بروز مقاومت به آن ها و با توجه به این که شیوع و علل سپتی سمی از یک بیمارستان به بیمارستان دیگر و از یک جامعه به جامعه دیگر متفاوت می باشد، پایش مداوم اپیدمیولوژیک در بیمارستان بویژه در بخش نوزادان، امری ضروری است. در حال حاضر در اکثر مراکز درمانی ما، درمان سپسیس نوزادان بر اساس اطلاعاتی که از مطالعات انجام شده در کشورهای توسعه یافته به دست آمده است، صورت می گیرد. در صورتی که با توجه به تفاوت های اجتماعی، فرهنگی و جغرافیایی، به احتمال زیاد الگوی باکتری های مسبب سپسیس در مراکز درمانی ما متفاوت است. با توجه به اینکه تاکنون در بخش نوزادان بیمارستان بوعلی سینا ساری مطالعه ای انجام نگرفته است، این پژوهش با هدف بررسی فراوانی باکتری های شایع در سپسیس نوزادی دیررس و تعیین حساسیت آن ها نسبت به آنتی بیوتیک های معمول مصرفی در بخش به روش انتشار در دیسک انجام شد تا به عنوان راهنمایی برای انتخاب درست درمان ضد باکتریایی در عفونت های نوزادی مورد استفاده قرار گیرد.

مواد و روشها

این مطالعه مقطعی در بخش نوزادان بیمارستان بوعلی سینا ساری بر روی ۱۰۰ نوزادای که دچار سپسیس دیررس شده بودند و یا مشکوک به آن بودند، انجام شد. سپسیس توسط پزشک فوق تخصص نوزادان شاغل در بخش به دو صورت تشخیص داده شد، که در موارد کشت خون مثبت، به صورت سپسیس قطعی در نظر گرفته شده بود و در مواردی که علائم سپسیس داشته ولی کشت خون مثبت نداشته اند با توجه به وجود شواهد آزمایشگاهی (افزایش گلبول های سفید خون و گلبول های نابالغ، افزایش پروتئین واکنشی C) و بهمراه تظاهرات بالینی (تغییرات دمای بدن، افزایش تعداد ضربانات قلبی و تنفسی، زردی، بی اشتهایی، استفراغ، خواب آلودگی و ....) به صورت سپسیس مشکوک در نظر گرفته شد (۱۰). در بدو بستری، قبل از شروع درمان با آنتی بیوتیک، حتی الامکان از هر بیمار ۲ نمونه خون از دو محل جداگانه گرفته شد و با رعایت اصول ضدعفونی در ویال های تجاری Triptycase Soy Broth که حاوی ماده ضد انعقاد سدیم پلی اتانول سولفونات ۲- ۵٪ می باشد، ریخته شد. نمونه ها سریعا به آزمایشگاه باکتری شناسی منتقل و به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۷ °C انکوبه گردید و پس از طی این مدت باکتری ها روی محیط کشت شکلات آگار (جهت رشد باکتری های گرم مثبت و گرم منفی) و مک کانکی (جهت رشد باکتری های گرم منفی) کشت داده شد. پلیت های شکلات آگار در Jar CO_2 به مدت ۲۴-۴۸ ساعت نگهداری گردید. پس از گذشت ۲۴ ساعت، در صورت رشد باکتری آزمون های بیوشیمیایی استاندارد جهت تشخیص جنس و گونه باکتری ها صورت پذیرفت. از کولونی های رشد کرده اسمیر تهیه شد و با روش گرم، رنگ آمیزی گردید. پس از مشاهده شدن کوکسی های گرم مثبت، آزمون کاتالاز جهت افتراق خانواده استافیلوکوک ها از خانواده استرپتوکوک ها و آزمون کوآگولاز و حساسیت به دیسک نوبیوسین جهت تفکیک گونه های استافیلوکوک صورت گرفت. (استافیلوکوک اورئوس قادر به لخته نمودن پلاسما بوده و استافیلوکوک ساپروفیتیکوس به نوبیوسین مقاوم بوده است). در صورت مشاهده شدن باسیل گرم منفی بر روی لام رنگ آمیزی شده، جهت تشخیص جنس و گونه آنتروباکتریاسه ها، گرم منفی ها و غیرتخمیریها از کیت تشخیص میکروبی API 20E استفاده شد. پس از تهیه سوسپانسیون باکتریایی با سمپلر میکروتیوپ های حاوی محیط های افتراقی تلقیح شدند و پس از قرار گیری در انکوباتور به مدت ۱۸ تا ۲۴ ساعت تغییر رنگ های به وجود آمده در برگه گزارش بصورت مثبت و منفی وارد گردید و کد ۷ رقمی حاصل، وارد نرم افزار این کیت گشته و نوع باکتری بدست آمد. پس از مخلوط نمودن باکتری با سرم فیزیولوژی جهت تهیه کدورت آن مطابق استاندارد نیم مک فارلند، یک سوآپ از سوسپانسیون باکتری تهیه شده روی پلیت مولر هینتون آگار تلقیح شد و سپس دیسک های آنتی بیوتیک با فاصله مناسب از هم قرار داده شدند و پس از انکوباسیون به مدت

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.6.8.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.6.64]

۲۲-۱۸ ساعت قطر هاله عدم رشد اندازه گیری شده و نتایج مطابق جدول استاندارد CLSI (Clinical Laboratory Standard Institute) مقاوم، حساس و نیمه حساس بودن باکتری مشخص گردید (۱۱). هم چنین پرسش نامه ای برای نوزادان مشکوک بع سپسیس دیررس با متغیرهای سن، جنس، وزن، سن حاملگی (کمتر از ۳۸ هفته یا بیشتر از ۳۸ هفته)، نوع زایمان (سزارین یا طبیعی)، پاره بودن کیسه آب بیشتر از ۱۸ ساعت (پارگی زودرس کیسه آمنیوتیک قبل از ۳۷ هفته در مادر که بیش از ۱۸ ساعت طول کشیده باشد و معاینه توسط متخصص زنان در پرونده مامایی مادر ثبت شده باشد) تائید گردید (۱۲).یافته های بالینی نوزادان بستری شده شامل زردی نوزادی با توجه به تفسیر مقدار بیلی روبین توتال سرم بر اساس منحنی تفسیر بیلی روبین بر اساس ساعت تولد که توسط فوق تخصص نوزادان تشخیص داده شد، سیانوز که یا بر اساس کبودی بالینی مشاهده شده در مخاط لب و دهان و یا درصد اشباع اکسیژن کمتر از ۸۵درصد در پالس اکسیمتری، تاکی پنه و دیسترس تنفسی (تعداد تنفس بالاتر از ۶۰ در دقیقه و علائمی نظیر توکشیدگی قفسه سینه و پرش پره های بینی) که در نوزادان نارس بر اساس یافته های گرافی قفسه سینه و گازهای خونی تشخیص سندرم دیسترس تنفسی بدلیل نقص سورفاکتانت و یا تاکی پنه گذرای نوزادی بدلیل عدم تخلیه مایع ریه ها، هیپو گلیسمی که با قند پلاسمای کمتر از ۴۰ میلی گرم در دسی لیتر تعریف گردید، ثبت شد(۱۲). داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS۱۸ و آزمون آماری Chi-Square تجزیه و تحلیل شدند و $p<۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی داری تلقی گردید.

یافته ها

نتایج حاصل نشان داده از مجموع این ۱۰۰ نوزاد، ۶۳ مورد پسر و ۳۷ مورد دختر بودند. از میان این ۱۰۰ مورد نوزاد بستری در بخش، ۲۰ مورد کشت خون مثبت داشته اند. در نوزادانی که کشت خون مثبت داشته اند، ۳ مورد دختر (۸/۱٪) و ۱۷ مورد پسر (۲۶/۹٪) بودند. فراوانی باکتری های شایع در کشت خون های مثبت، استافیلوکوک اورئوس (۷ مورد، ۳۵٪)، اشرشیاکلای و کلبسیلا پنومونیه (۴ مورد،۲۰٪)، استافیلوکوک کوآگولاز منفی (۲ مورد، ۱۰٪)، آسینتوباکترهمولیتیک، کلبسیلا اکسی توکا و پسودوموناس آئروژینوزا (۱مورد، ۵٪) بوده اند. از نظر سن حاملگی، ۲ زیر گروه کمتر از ۳۸ هفته (۲۷ مورد) و برابر یا بیشتر از ۳۸ هفته (۷۳ مورد) بودند. در طبقه بندی نوزادان بر حسب وزن، ۲۰ نوزاد وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم داشته که ۱۰٪ آن ها کشت خون مثبت داشته و از ۸۰ نوزاد با وزن برابر یا بیشتر از ۲۵۰۰ گرم، ۲۲/۵٪ کشت خون مثبت داشته اند. در بررسی سالم بودن یا پاره بودن کیسه آب مادر حین زایمان، ۹۴ مادر دارای کیسه آب سالم و ۶ مادر دارای کیسه آب پاره بوده اند. ۸۶ مادر زایمان سزارین و ۱۴ مادر زایمان طبیعی داشته اند (جدول۱). به ترتیب سن حاملگی، وزن نوزاد، نوع زایمان و پارگی کیسه آب مادران تاثیر معنی داری بر کشت خون مثبت نداشته اند. کمترین وزن نوزادی ۱۲۷۰ گرم و بیشترین وزن مربوط به یک نوزاد ۴۵۱۰ گرمی بود. کمترین سن نوزاد هنگام بستری، مربوط به نوزاد ۷ روزه و بیشترین سن مربوط به نوزاد ۳۱ روزه بوده است. شایعترین علائم بالینی سپسیس دیررس به ترتیب ایکتر (۱۷ مورد)، سرفه (۱۱ مورد)، تشنج (۸ مورد)، هیپوگلایسمی و سندرم زجر تنفسی (۷ مورد) بوده است (جدول ۲).

جدول ۱. توزیع فراوانی سن حاملگی، وزن نوزادان و مشخصات بارداری مادران در نوزادان

متغیر	فراوانی از کل	فراوانی در بین خون کشت مثبت تعداد (٪)	p-value
سن حاملگی			
<۳۸	۲۷	(۲۲/۲)۶	۰/۴۳۶
≥۳۸	۷۳	(۱۹/۱)۱۴	
وزن نوزاد بستری شده(گرم)			
<۲۵۰۰	۲۰	۲ مورد(۱۰)	۰/۵۳۲
≥۲۵۰۰	۸۰	۱۸ مورد (۲۲/۵)	
کیسه آب			
سالم	۹۴	۱۸ مورد (۱۹/۱)	۰/۴۳۱
پاره	۶	۲ مورد (۳۳/۳)	
نوع زایمان			
سزارین	۸۶	۱۶مورد (۱۸/۶)	۰/۴۵۲
طبیعی	۱۴	۲ مورد (۲۸/۵)	

جدول ۲. یافته های بالینی نوزادان بستری شده مشکوک به سپسیس

یافته های بالینی	تعداد
ایکتر	۱۷
سرفه	۱۱
تشنج	۸
هیپوگلایسمی	۷
سندرم زجر تنفسی	۷
تاکی پنه	۶
پنومونی	۵
تاکی پنه گذرا نوزادی	۵
دیسترس تنفسی	۵
سیانوز	۵
ضایعات پوستی	۴
هیپوتونی و کاهش رفلکسی	۳
تب	۵
استفراغ	۳
آپنه	۴
سپتیک آرتریت	۲
اسهال	۳

موثرترین آنتی بیوتیک ها بر روی گرم مثبت ها ونکومایسین، و بر روی گرم منفی ها ایمی پنم بود (۱۰۰٪ حساسیت). ۱۰۰٪ از باکتری های گرم مثبت به اگزاسیلین مقاوم بوده اند، ۷۷/۷٪ به سفالوتین و کلیندامایسین. همچنین مقاومت رو به رشدی نسبت به باکتری های گرم منفی نسبت به سفالوسپورین ها مشاهده شده است. مقاومت آن ها به سفتازیدیم، سفوتاکسیم، سفتی زوکسیم، سفتریاکسون، به ترتیب ۷۲/۷٪، ۵۴/۵٪، ۵۴/۵٪، ۶۰٪ بوده است (جداول ۴و۳).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.6.8.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.6.64]

جدول ۳. فراوانی مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری های گرم مثبت در سپسیس نوزادی دیررس

آنتی بیوگرام / نوع جرم	استافیلوکوک اورئوس تعداد (٪)		استافیلوکوک کوآگولاز منفی تعداد (٪)	
	مقاوم	حساس	مقاوم	حساس
اگزاسیلین	۷ (۱۰۰٪)	–	۲(۱۰۰٪)	–
سفالوتین	۵(۷۱/۴٪)	۲	۲(۱۰۰٪)	–
کلیندامایسین	۵(۷۱/۴٪)	۲	۲(۱۰۰٪)	–
ونکومایسین	–	۷	–	۲

جدول ۴. فراوانی مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری های گرم منفی در سپسیس نوزادی دیررس

آنتی بیوگرام / نوع جرم	آسینتوباکتر همولیتیک تعداد (٪)		کلبسیلا پنومونیه تعداد(٪)		کلبسیلا اکسی توکا تعداد (٪)		اشرشیاکلای تعداد (٪)		پسودوموناس آئروژینوزا تعداد (٪)	
	مقاوم	حساس	مقاوم	حساس	مقاوم	حساس	مقاوم	حساس	مقاوم	حساس
آمیکاسین	۱(۱۰۰)	–	۲(۵۰)	۲	–	۱	۱(۲۵)	۳	–	۱
آمپی سیلین	–	۱	۴(۱۰۰)	–	–	۱	۴(۱۰۰)	–	–	۱
سفوتاکسیم	۱(۱۰۰)	–	۴(۱۰۰)	–	۱(۱۰۰)	–	–	۴	–	۱
سفتازیدیم	۱(۱۰۰)	–	۴(۱۰۰)	–	۱(۱۰۰)	–	۱(۲۵)	۳	۱(۱۰۰)	–
سفتی زوکسیم	۱(۱۰۰)	–	۴(۱۰۰)	–	–	۱	۱(۲۵)	۳	–	۱
سفتریاکسون	۱(۱۰۰)	–	۴(۱۰۰)	–	۱(۱۰۰)	–	–	۴	–	–
سیپروفلوکساسین	۱(۱۰۰)	–	۴(۱۰۰)	–	۱(۱۰۰)	–	۱(۲۵)	۳	–	۱
کوتریماکسازول	–	۱	۴(۱۰۰)	–	۱(۱۰۰)	–	۱(۲۵)	۳	–	۱
جنتامایسین	۱(۱۰۰)	–	۴(۱۰۰)	–	۱(۱۰۰)	–	–	۴	–	۱
توبرامایسین	۱(۱۰۰)	–	۴(۱۰۰)	–	۱(۱۰۰)	–	۱(۲۵)	۳	–	۱
ایمی پنم	–	۱	–	۴	–	۱	–	۴	–	۱

بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه بیانگر شیوع بیشتر استافیلکوک اورئوس در نوزادان مبتلا به سپسیس دیررس در مقایسه با سایر سوش ها و هم چنین مقاومت رو به رشد باکتری های گرم منفی نسبت به سفالوسپورین ها است. در مطالعه صورت گرفته، میزان کشت خون مثبت ۲۰ مورد (۲۰٪) بوده که این میزان در مطالعات مختلف، متفاوت گزارش شده است. شیوع سپسیس دیررس با کشت خون مثبت در مطالعه Shyva ۲۵٪، در مطالعه Samaie ۴۱٪ و در مطالعه Hosseini در زاهدان ۲/۲٪ گزارش شده است (۱۵-۱۳). در مطالعه ای در مشهد، از ۱۷۵ نوزاد، ۱۸٪ کشت خون مثبت داشته اند که ۱۱/۴٪ مربوط به سپتی سمی دیررس بوده است (۱۶). در مطالعه Bashar و همکارانش از ۱۰۲ مورد کشت خون مثبت، ۵۰٪ مربوط به سپتی سمی دیررس بوده است. نوزادان مذکر ۲/۱۷٪ بیشتر از نوزادان دختر به سپتی سمی دیررس مبتلا گشته اند (۱۷). در تحقیق حاضر مشخص گردید که نوزادان پسر ۱/۷ برابر بیشتر از نوزادان دختر به سپسیس مبتلا شدند، که این موضوع با نتایج سایر مطالعات هماهنگی دارد(۲۰-۱۸). براساس یافته ها، جنس مذکر از عوامل خطرساز سپسیس نوزادی می باشند که با سایر مطالعات مطابقت دارند (۲۰و۱۸). سپتی سمی نوزادی در پسرها بیشتر از دخترها دیده می شود که علت این امر به ژن های وابسته به جنس دخیل در سیستم ایمنی نسبت داده می شود (۲۲و۲۱). نوزادان مشکوک به سپسیس از نظر پاره بودن کیسه آب (۶٪)، زایمان زودرس (۲۷٪) و زایمان طبیعی (۱۴٪)، تعداد محدودی را شامل شده اند که در این صورت تاثیر معنی داری در بروز سپسیس دیررس نوزادی نداشته اند. در این مطالعه، اکثر نوزادان به لحاظ سن حاملگی و وزن طبیعی بوده اند و ۳۰٪ و ۱۰٪ از موارد کشت خون مثبت، ۲۷٪ و ۲۰٪ از مجموع کل نوزادان مشکوک به سپسیس دیررس به ترتیب مربوط به سن حاملگی زیر ۳۸ هفته و وزن زیر ۲۵۰۰ گرم بوده است که این دو متغیر تاثیر معنی داری در بروز سپسیس دیررس نداشته اند. نتایج مطالعه حاضر، حاکی از آن است که ارگانیسم های گرم مثبت (استافیلوکوک اورئوس) با شیوع ۳۵٪ و در درجه بعد ارگانیسم های گرم منفی (کلبسیلا پنومونیه و اشرشیا کلای) با شیوع ۲۰٪ از عوامل مهم ایجادکننده سپسیس نوزادان در بیمارستان بوعلی سینا شهرستان ساری می باشند. در کشورهای توسعه یافته شایع ترین ارگانیسم های ایجادکننده سپسیس دیررس

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.6.8.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.6.64]

نوزادی در ابتدا استافیلوکوک و استرپتوکوک و بعد از آن اشرشیاکولی و کلبسیلا بوده اند (۲۳). در کشورهای در حال توسعه گرم منفی ها نقش مهمی در بروز سپسیس دیررس نوزادی داشته اند. بعنوان مثال در هند، کلبسیلا و پسودوموناس، در بنگلادش، پاکستان و عربستان، اشرشیاکلای و کلبسیلا، شایع ترین ارگانیسم های مسبب سپسیس دیررس نوزادی بوده اند (۲۷-۲۴). در ایران نیز مطالعات متعددی در رابطه با تعیین ارگانیسم های مسبب سپسیس نوزادی صورت گرفته است. در مطالعه ای که در تهران صورت گرفت، کلبسیلا ٪۷۴ از موراد سپسیس دیررس نوزادی را تشکیل داده اند (۲۸). تحقیق دیگری که در کاشان صورت گرفت، شایع ترین ارگانیسم های مسئول سپسیس دیررس نوزادی کلبسیلا و پس از آن استافیلوکوک طلائی بوده است (۲۹).

در یک مطالعه در همدان طی بررسی ۶۲۰ نوزاد مبتلا به سپتی سمی، ۱۰۴ مورد کشت خون مثبت مشاهده شد که شایعترین عوامل باکتریال به ترتیب پسودوموناس، کلبسیلا، استاف طلایی، اشرشیاکلای و استاف اپیدرمیس بوده که تقریبا مشابه نتایج این مطالعه می باشد (۳۰) با توجه به موارد فوق، نتایج مطالعه ما با بسیاری از مطالعات انجام شده در کشورهای در حال توسعه و ایران مطابقت دارد تفاوت نتایج مطالعه ما با سایر مطالعات این است که استافیلوکوک اورئوس در اکثر مطالعات ۱٪ از ارگانیسم های نسبتاً شایع بوده، اما در مطالعه حاضر ۳۵٪ ارگانیسم های مسئول سپسیس نوزادی را تشکیل داده است که با بعضی از مطالعات انجام شده در کشورهای آسیایی مانند هند مشابهت دارد (۲۷). درحالیکه برخلاف گزارشات مشهد، همدان و تهران شیوع پسودوموناس و استافیلوکوک کوآگولاز منفی از درصد پایینی برخوردار بوده است (به ترتیب ۵٪ و ۱۰٪)، کلبسیلا پنومونیه و اشرشیاکلای دومین ارگانیسم شایع مسئول سپسیس نوزادان بوده است که این ارگانیسم در سپسیس دیررس نوزادان معمول می باشد (۳۱و۲۹و۲۸). بنابراین فراوانی پاتوژن ها در مراکز مختلف و کشورهای مختلف متفاوت می باشد و درمان اولیه باید براساس پاتوژن های رایج صورت گیرد. در مطالعه Mojtabaie و همکاران در گیلان، شایع ترین عامل عفونی در سپتی سمی دیررس نوزادی اشرشیاکلای و کلبسیلا بوده است و بیشترین حساسیت آنتی بیوتیکی باسیل های گرم منفی به آمیکاسین تعیین گردید (۳۲).

در مطالعه Gharebaghy و همکاران مقاومت آنتی بیوتیکی کلبسیلا به سفتی زوکسیم ۲۰٪، جنتامایسین ۷۷٪ آمیکاسین ۸۸٪، آمپی سیلین۸۸٪، کوتریماکسازول ۱۸٪ و استاف کوآگولاز منفی به سفتی زوکسیم ۲۵٪، جنتامایسین ۵۰٪، آمیکاسین ۳۰٪ سفالوتین ۶۰٪ بوده است (۱۶). در مطالعه Bashar و همکاران، در مواردی که در کشت خون کلبسیلا وجود داشت، مقاومت به آمپی سیلین ۱۰۰٪، مقاومت به سفالوتین ۹۰٪، جنتامایسین۸۰٪، کوتریماکسازول۷۰٪ و به آمیکاسین ۳٪ گزارش شده است. اشرشیاکلای در ۳۸٪ موارد به جنتامایسین مقاوم بوده، ولی مقاومت به آمیکاسین وجود نداشت. درصد مقاومت پسودوموناس به سفالوتین ۱۰۰٪، جنتامایسین ۶۷٪ و کوتریماکسازول ۱۰۰٪ بوده است. انتروباکتر ۵۰٪ به سفالوتین، جنتامایسین و کوتریماکسازول مقاوم بوده است (۱۷). در مطالعه ای که توسط Mathur و همکارانش انجام گرفت ۹۵ تا ۹۷ درصد گرم منفی ها و ۷۵درصد گرم مثبت ها نسبت به آمپی سیلین مقاوم بودند (۳۳). هم چنین در مطالعه ای که در تبریز انجام گرفت بالاترین مقاومت آنتی بیوتیکی به آمپی سیلین ۱۰۰٪ ذکر شده است (۳۴). مطابقت این مطالعات با مطالعه ما گواه این مسئله است که چون آمپی سیلین و سفالوسپورین ها، آنتی بیوتیک های وسیع الطیف در درمان گرم مثبت ها و گرم منفی ها هستند بصورت بی رویه و بدون توجه به افزایش مقاومت از جانب پزشکان تجویز می گردند.

در گزارشاتی از نقاط مختلف اروپا هم مقاومت به اگزاسیلین در انواع استافیلوکوک کوآگولاز منفی بین ۷۰ تا ۸۰ درصد بوده و درصد های مشابه بالایی از مقاومت هم در ایالات متحده کانادا و آمریکای لاتین گزارش شده است (۳۵). حساسیت بالای گرم منفی ها و گرم مثبت ها به سفالوسپورین های نسل سوم بویژه در مورد سفوتاکسیم و فلوروکینولون ها (سیپروفلوکساسین) وجود دارد. در مطالعه ای که توسط Gupta و همکاران انجام شده، حساسیت بالای پاتوژن ها به سفالوسپورین های نسل سوم بویژه سفوتاکسیم ثابت شده است (۳۶).

سفالوسپورین های نسل سوم بیشتر در درمان عفونت های گرم منفی بکار می روند و چون از ورود آن ها به عرصه پزشکی مدت زمان زیادی نمی گذرد، ولی نسبت به آن ها مقاومت هایی گزارش شده است. بنابراین برای جلوگیری از مقاومت بیشتر، بهتر است با احتیاط در درمان عفونت های جدی مورد استفاده قرار گیرند. در درمان نوزادانی که دچار سپسیس دیررس می باشند قبل از حصول نتایج کشت و آنتی بیوگرام انتخاب داروها باید به گونه ای باشد که باسیل های گرم مثبت از جمله استاف طلایی و باسیل های گرم منفی از جمله کلبسیلا و اشرشیاکلای پوشش داده شود. در حال حاضر توصیه می شود، ونکومایسین جهت باکتری های گرم مثبت و ایمی پنم جهت باکتریهای گرم منفی در درمان سپسیس دیررس نوزادی به کار برده شوند. علاوه بر درمان آنتی بیوتیکی، در برخی موارد درمان های نگهدارنده با تامین کالری، پروتئین، مایعات و الکترولیت داخل وریدی، اکسیژناسیون، تزریق خون، پلاسما و پلاکت انجام شود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از تمام کسانی که ما را در انجام این پروژه یاری کردند تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.6.8.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.6.64]

Determination of Frequency and Antibiotic Resistance of Common Bacteria in Late Onset Sepsis at the Neonatal Ward in Booali-Sina Hospital of Sari, Iran

M.R. Rafati (PhD) [1], R. Farhadi (MD) [2], E. Nemati-Hevelai (MSc) [3], A. Chabra (Pharm D) [1*]

1. Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
2. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
3. Microbiology Laboratory of Booali-Sina Hospital, Sari, Iran

J Babol Univ Med Sci; 16(6); Jun 2014; pp: 64-71

Received: Nov 5th 2013, Revised: Jan 5th 2014, Accepted: Mar 6th 2014.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Neonatal sepsis is a major cause of death in neonates in developing countries. In empiric treatment, antibiotic therapy is usually started before pathogen identification. The purpose of this study was to determine the frequency and antibiotic resistance of common bacteria in late onset sepsis at the neonatal ward in Booali-Sina hospital of Sari, Iran.

METHODS: In this cross-sectional and descriptive study, a total of 100 neonates with clinical diagnosis of late onset septicemia were admitted. Two blood samples were taken before antibiotic therapy and transferred to the bacterial medium. After 72 hour incubation, the samples were analyzed to determine bacteria isolates and antibiotic susceptibility test was performed by disk diffusion technique.

FINDINGS: Among 100 neonates with suspected to late onset sepsis, 20 neonates had positive blood culture. Staphylococcus aureus (35%), klebseilla pneumonia (20%) and Escherichia coli (20%) were the major etiological agents. The percentage of the antibiotic resistance of the gram negative bacteria to ceftazidime, ceftizoxime, cefotaxime and ceftriaxone were 72.7%, 54.5%, 54.5% and 60%, respectively. The gram positive bacteria (100%) were resistant to oxacillin, and 77.7% were resistant to cefalotin and clindamycin. Vancomycin and imipenem were considered as the most potent antibiotic against gram positive and negative bacteria (sensitivity 100%).

CONCLUSION: Gram negative bacteria developing resistance to cephalosporins was observed in this study. In conclusions, the empiric use of this drug should be associated with more attention.

KEY WORDS: *Sepsis, Neonates, Antibiotic resistance, Bacteria.*

Please cite this article as follows:

Rafati MR, Farhadi R, Nemati-Hevelai E, Chabra A. Determination of frequency and antibiotic resistance of common bacteria in late onset sepsis at the neonatal ward in Booali-Sina hospital of Sari, Iran. J Babol Univ Med Sci 2014;16(6):64-71.

* **Corresponding Author;**

Address: Pharmaceutical Sciences Research Center , Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, 18th Kilometer of Farah Abad Road, Sari, Iran

Tel: + 98 151 3543081

E-mail: Aroona_Chabra2@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.6.8.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.6.64]

References

1. Dear P. Infection in the newborn. In: Rennie JM, Rpberton NRC. Textbook of neonatology. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 1999; pp: 1109-27.

2. WHO. Perinatal mortality. Report No: WHO/FRH/MSM/967. Geneva: WHO 1996.

3. Bizzaro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. Pediatrics 2005; pp: 595-602.

4.Freedman RM, Ingram DL, Gross L, Ehrenkranz RA, Warshaw JB, Baltimore RS. A half century of neonatal sepsis at Yale: 1928 to 1978. Am Dis Child 1981;135(2):140-4.

5.Sanghvi KP, Tudenope DI. Neonatal bacterial sepsis in neonatal intensive care unit: a 5 year analysis. J Pediatr Child Health 1996;32(4):333-8.

6.Motara F, Ballot DE, Perovic O. Epidemiology of neonatal sepsis at Johannesburg hospital. South Afr J Epidemiol Infect 2005;20(3):90-3.

7.West BA, Tabansi PN. Prevalence of neonatal sepsis in the University of Teaching Hospital, Nigeria. Niger J Paed 2014;41(1):33-7.

8.Gomaa HA, Udo GE, Rajaram U. Neonatal septicemia in AL-Jahra hospital, Kuwait: Etiologic agents and antibiotic sensitivity patterns. Med Princ Pract 2001;10(3):145- 50.

9.Heydarian F, Lotfi N, Khakshour A, Hasanpour K, Hosseini SH. Clinical and laboratory evaluation of neonatal sepsis at Ghaem Hospital in Mashhad. J North Khorasan Uni Med Sci 2012;4(2): 193-9.

10.Baron EJ, Finegold SM. Bailey & Scott's diagnostic microbiology. 8th ed. Philadelphia: the CV Mosby 1990; pp: 197-211.

11.Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 5th informational supplement. CLSI/NCCLS M100-S15; 2013.

12.Richard J. Martin, Avroy A. Fanaroff, Michele C. Walsh. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 9th ed. St. Louis: Elsevier/Saunders Co 2011; pp: 102-5.

13.Shyva F. Clinical Symptoms in neonatal sepsis. Res in Med 1996;1:107-14. http://pejouhesh.sbmu.ac.ir/browse.php?a_code=A-10-1-215&slc_lang=fa&sid=fa. [in Persian]

14.Samaie H. Determination of antimicrobial resistance of bacterial in neonatal sepsis. J Med Council of Islamic Republic of Iran 1997;4:151-4. http://health.barakatkns.com/IRMEDEX/articles [in Persian]

15.Hosseini M. Final diagnosis of neonates with septicemia. GP thesis, Zahedan: Zahedan University of Medical Sciences 1998. [in Persian]

16.Gharebaghy M, Ma'amuri GH. Postnatal bacterial infections. Med J Tabriz Uni Med Sci Health Service 2007; 67:71-4. http://www.magiran.com/view.asp?Type=pdf&ID=510202&l=fa [in Persian]

17.Bashar HF, Gharebaghy M. Prevalence of antimicrobial resistance in neonatal septicemia. Med J Tabriz Uni Med Sci Health Service 2001; 52: 15-20. http://journals.prsid.com/ViewPaper.aspx?ID=13180. [in Persian]

18. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders Co 2004; pp: 633- 9.

19.Palazi LD, Klein JO, Baker CJ. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2006; pp: 247- 97.

20. Macones GA. Prematurity: cause and prevention. In: Avery's disease of the newborn. Taeusch, HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005; pp. 139-50.

21. Nuntnarumit P, Pinkaew O, Kitiwanwanich S. Predictive values of serial C- reactive protein in neonatal sepsis. J Med Assoc Thai 2002; 85(Suppl 4): S1151-8.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.6.8.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.6.64]

22.Freedman RM, Ingram DL, Gross L, Ehrenkranz RA, Warshaue JB, Baltimore RS. A half century of neonatal sepsis at Yale: 1928 to 1978. Am Dis Child 1981;135(2):140- 4.

23.Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Health PT. Neonatal sepsis: an international perspective. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;90(3):220-4.

24.Ohlsson A, Bailey T, Takieddine F. Changing etiology and outcome of neonatal septicemia in Riyadh, Saudi Arabia. Acta Paediatr Scand 1986;75(4):540- 4.

25.Saez- Lorens X, Cracken GH. Prenatal bacterial diseases. In: Feigin RD, Cherry JD, Demler GL, Keplan SL, eds. Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Saunders Co 2004; pp: 929-67.

26.Agnihotri N, Kaistha N, Gupta V. Antimicrobial susceptibility of isolated from neonatal septicemia. Jpn J Infect Dis 2004;57(6):273-5.

27.Ahmed AS, Chowdhury MA, Hoque M, Darmstadt GL. Clinical and bacteriological profile of neonatal septicemia in a tertiary level pediatric hospital in Bangeladesh. Indian Pediatr 2002;39(11):1034-9.

28.Nili F. Antimicrobial susceptibility patterns and distribution in neonates septicemia in Tehran Valia'asr hospital. J Med Council of Islamic Republic of IRAN 1999; 17(4): 308-12. http://sid.ir/fa/ViewPaperFa.asp? ID=43183&varStr=1 [in Persian]

29.Sharif M, Hosseinan M, Mousavi GH, Sharif A. Antimicrobial resistance among bacteria isolated from neonates admitted at Shahid Beheshti hospital from 1996 to 1997. Feyz J Kashan Uni Med Sci 1999;12:8 http://sid.ir/fa/ViewPaperFa.asp?ID=43183&varStr=1[in Persian] Accessed May 14, 2014.

30.Yousefi Mashoof R. Assessing the frequency of bacterial agents of newborn septicemia and detection of their resistance to antibiotics in Hamadan during 1998-99. J Babol Univ Med Sci 2000; 2(4):34-40 [in Persian].

31.Rashidi K, Bahmani N, Ghotbi N, Shahsavari S. Study of prevalence of neonatal Septicaemia and detection of antibiotic resistance in Besat Hospital in Sanandaj in. Scientific J Kurdistan Univ Med Sci 2006;10(4):26-32. [in Persian]

32.Mojtabaei SH, Noursalehi E. Survey on efficacy of antibiotics in gram negative septicemia in neonates and children. J Guilan Univ Med Sci 2004;13(50):39-44. [in Persian]

33.Mathur NB, Khalil A, Sarkar R, Puri RK. Mortality in neonatal septicemia with involvement of mother in management. Indian Pediatr 1991;28(11):1259-64.

34.Najafi Kia Y, Ghasemzadeh A. Septicemia in neonatal unit in Tabriz hospital; 2005-2006. Med J Tabriz Univ Med Sci Health Serv 2000; 47: 39-45. http://journals.prsid.com/ViewPaper.aspx?ID=29595. [in Persian]

35. Hanberger H, Diekema D, Fluit A, et al. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. J Hosp Infect 2001;48(3):161-76.

36.Gupta BL, Tahlan A, Dogra V, Ratlan, Bhujwala RA. Susceptibility of clinical isolates to cephalexin, cephazoline and cefatoxime. Indian Pediatr 1989;26(5):446-71.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.6.8.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.6.64]