



١٤١٥/١٢



دانشگاه آزاد اسلامی
واحد پزشکی تهران

پایان نامه :

جهت دریافت دکترای پزشکی

موضوع :

بررسی میکروب های واژینال در زنان باردار مراجعه کننده جهت زایمان به بیمارستان جواهری و رابطه آن با سپسیس زودرس در نوزادان ترم از مرداد ماه 1386 تا مرداد ماه 1387.

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر پروین امامی

نگارش:

مصطفی امینی

شماره پایان نامه : 4397

سال تحصیلی : 1388

۱۳۸۹/۶/۲

برای اطلاعات بزرگ منی بیا
تیم بزرگ

ب

۱۴۱۰۱۲

تقدیم به

پدر و مادر مهربانم که وجودم برایشان همیشه رنج و وجودشان برایم مهر بود
آنانکه با گذشت خود راه رسیدن به مقصود را برایم هموار ساختند.

تقدیم به

پدر عزیز و مادر مهربان همسرم

تقدیم به

همسر عزیزم

که اگر نگویم بیش از من

بی شک به اندازه من

سختی های این راه را چشید.

با تشکر از اساتید ارجمند سرکار خانم دکتر امامی و سرکار خانم دکتر طادی ؛

که با راهنماییها و نظرات خود مرا در طی این مسیر همراهی کردند و بدون یاری ایشان انجام این تحقیق میسر نبود.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
1	چکیده فارسی
3	مقدمه
33	روش مطالعه
36	یافته ها
61	بحث و نتیجه گیری
65	فهرست منابع فارسی
66	فهرست منابع انگلیسی
67	چکیده انگلیسی

فهرست جداول

صفحه	عنوان
36	جدول 1- گروه های مطالعه
37	جدول 2- میکروارگانیزم های کشت شده
39	جدول 3- ابتلا به سپسیس نوزادان متولدشده
41	جدول 4- ارتباط میکروارگانیزم ها با ابتلا به سپسیس
43	جدول 5- علائم کلینیکی
45	جدول 6- علائم پاراکلینیکی
47	جدول 7- میانگین وزن نوزادان
48	جدول 8- وزن نوزادان
50	جدول 9- ارتباط وزن نوزادان با ابتلا به سپسیس
51	جدول 10- T-Test وزن نوزادان
52	جدول 11- نوع زایمان
53	جدول 12- ارتباط نوع زایمان با ابتلا به سپسیس
55	جدول 13- جنسیت نوزاد
57	جدول 14- ارتباط جنسیت نوزاد با ابتلا به سپسیس
59	جدول 15- وزن مادران

فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
36	نمودار 1- گروه های مطالعه
38	نمودار 2- میکروارگانیزم های کشت شده
40	نمودار 3- ابتلا به سپسیس نوزادان متولدشده
42	نمودار 4- ارتباط میکروارگانیزم ها با ابتلا به سپسیس
44	نمودار 5- علائم کلینیکی
46	نمودار 6- علائم پاراکلینیکی
47	نمودار 7- میانگین وزن نوزادان
49	نمودار 8- وزن نوزادان
51	نمودار 9- ارتباط وزن نوزادان با ابتلا به سپسیس
52	نمودار 10- نوع زایمان
54	نمودار 11- ارتباط نوع زایمان با ابتلا به سپسیس
56	نمودار 12- جنسیت نوزاد
58	نمودار 13- ارتباط جنسیت نوزاد با ابتلا به سپسیس
59	نمودار 14- وزن مادران

بررسی میکروب های واژینال در زنان باردار مراجعه کننده جهت زایمان به بیمارستان جواهری و رابطه آن با سپسیس زودرس در نوزادان ترم از مرداد ماه 1386 تا مرداد ماه 1387.

استاد راهنما : دکتر امامی

دانشجو : مصطفی امینی

تاریخ دفاع: 138/9/8 شماره پایان نامه: 4397 کد شناسایی پایان نامه: 13610101862058

هدف: این مطالعه با هدف تعیین رابطه میکروب های واژینال در زنان باردار مراجعه کننده جهت زایمان به بیمارستان جواهری با سپسیس زودرس در نوزادان ترم از مرداد ماه 1386 تا مرداد ماه 1387 انجام شده است.

روش مطالعه: این مطالعه از نوع *Analytic cross sectional study* بوده است. در این مطالعه پرونده زنان باردار مراجعه کننده با سن حاملگی بیش از 37 هفته که در این مدت از نظر عفونت واژینال مورد بررسی قرار گرفته اند و همچنین پرونده تمام نوزادان ترم متولد شده از نظر کلینیکی و پاراکلینیکی سپسیس در 7 روز اول تولد مورد بررسی قرار گرفت. معیارهای ورود به مطالعه شامل کلیه زنان باردار مراجعه کننده جهت زایمان به بیمارستان جواهری که برای شرکت در مطالعه رضایت داده اند و از آنها نمونه ترشحات واژن جهت مطالعات آزمایشگاهی گرفته شده است. معیارهای خروج از مطالعه شامل عفونت واضح مادر به هر دلیل (مثلا تب مادر)، پارگی کیسه آب بیشتر از 6 ساعت، به هر دلیلی که آزمایشگاه نمونه را مورد آزمایش قرار نداده است، نوزادان پره ترم، نوزادانی که در بدو تولد نیاز به احیاء پیدا کرده اند.

یافته ها: در طول دوره مطالعه با توجه به معیارهای ورود به مطالعه و خروج از مطالعه 220 نمونه به دست آوردیم که 172 نمونه (78.2%) دارای کشت یا اسمیر مثبت بودند و 48 نمونه (21.8%) دارای کشت یا اسمیر منفی بودند. از 220 نوزاد ترم متولد شده 12 نوزاد (5.5%) علائم سپسیس را داشتند. در این مطالعه رابطه بین عفونت واژینال و ابتلا به سپسیس نوزادی زودرس معنادار شد ($P\text{-Value} = 0.050$).

از بین 126 نوزاد که به روش سزارین متولد شده بودند 3 نفر علائم سپسیس را نشان دادند (2.4%) و از بین 93 نوزادی که به روش طبیعی متولد شدند 9 نفر علائم سپسیس را نشان دادند (9.8%) که در نتیجه با $P\text{-Value} = 0.018$ رابطه NVD و ابتلا به سپسیس معنی دار می باشد. در مطالعه ما ابتلا به سپسیس در دخترها بیش از پسرها بوده ولی رابطه معنی داری بین جنس و ابتلا به سپسیس مشاهده نشده است. رابطه معنی داری بین وزن نوزاد و ابتلا به سپسیس مشاهده نشد.

نتیجه گیری: نتیجه اینکه نوزادانی که از مادران دارای اسمیر یا کشت واژینال مثبت به دنیا آمدند در معرض خطر ابتلا به سپسیس زودرس نوزادی قرار دارند و فرزندان مبتلا به سپسیس بیشتر از مادرانی که از نظر استرپتوکوک گروه B مثبت بوده اند به دنیا آمده اند. همچنین رابطه بین ابتلا به سپسیس نوزادان و NVD معنادار بود. ولی رابطه معنی داری بین جنسیت نوزاد و وزن نوزاد مشاهده نشد.

واژه های کلیدی: سپسیس زودرس نوزادی/عفونت واژینال/استرپتوکوک گروه NVD/B

فصل اول

مقدمه

سپسیس نوزادی

بسیاری از محققان آستانه کمتر از 72 ساعت زندگی را به عنوان سازگارترین عامل با اکتساب حین زایمانی عفونت مورد استفاده قرار می دهند. در بسیاری از نوزادان سپتی سمی شامل علائم بیماری خطیر است که معمولا 6-12 ساعت پس از تولد بروز می کنند. این علائم عبارتند از: دیسترس تنفسی، آپنه و شوک. بنابراین در شروع باید عفونت نوزادی را از سندرم تنفس نوزادان با علت ناشناخته افتراق داد. میزان مرگ و میر بیماری با شروع زود هنگام به حدود 4% افت کرده است.

سپسیس نوزادی در سه دوره ظهور می نماید سپسیس زودرس اغلب در رحم مادر آغاز می شود و معمولا علت آن عفونت دستگاه تناسلی ادراری مادر است. ارگانیزم های مربوط به سپسیس عبارتند از استرپتوکوک گروه B، E.coli، کلبسیلا، لیستریا مونوسیتوزن و هموفیلوس آنفولانزا طبقه بندی نشده.

بیشتر نوزادان مبتلا زودرسند و نشانه های غیر اختصاصی دستگاه قلبی - ریوی مانند ناله کردن، تاکی پنه و سیانوز را در زمان تولد از خود نشان می دهند.

عوامل خطر ساز در سپسیس زودرس شامل تجمع استرپتوکوک گروه B در واژن، پاره شدن طول کشیده کیسه آب (بیشتر از 24 ساعت)، آمنیوتیت، تب یا لکوسیتوز مادر، تاکیکاردی جنین و تولد زودرس می باشد. نژاد سیاه و جنس مذکر عوامل خطر ساز غیر قابل توجهی برای سپسیس نوزادی به شمار می آیند.

سپسیس زودرس نوزادی (از تولد تا روز هفتم) بیماری چند سیستمی شدیدی است که اغلب به صورت نارسای تنفسی شوک مننژیت (در 30 درصد موارد) DIC نکرز حاد توبولی و گانگرن قرینه محیطی تظاهر می کند تظاهرات زودرس، ناله کردن، تغذیه ضعیف، رنگ پریدگی، آپنه، ضعف، هیپوترمی با یک گریه غیر طبیعی ممکن است غیر اختصاصی باشند نوتروپنی شدید، هیپوکسی و هیپوتانسیون ممکن است در مقابل درمان با آنتی بیوتیک های وسیع الطیف تهویه مکانیکی و تنگ کننده های عروقی مانند دوپامین و دوبوتامین مقاوم باشند در مراحل ابتدایی سپتی سمی زودرس در نوزاد پره ترم اغلب افتراق بین سپسیس و RDS کاملا دشوار است به علت این مسئله بیشتر نوزادان پره ترم مبتلا به RDS آنتی بیوتیک های وسیع الطیف دریافت می کنند.

نوزادان مبتلا به سپسیس زودرس باید از نظر خون و مایع مغزی نخاعی CSF توسط رنگ آمیزی CSF به روش گرم، شمارش سلولی و سطح پروتئین و گلوکز ارزیابی بشوند. رنگ آمیزی Buffy coat یا آبی متیلین نیز ممکن است در شناسایی باکتری کمک کننده باشد. نوزادان طبیعی عموما پروتئین CSF بالایی دارند (100-150 mg/dl) و ممکن است تا 25 تا 30 گلبول سفید داشته باشند (متوسط 9/mm³) که 75 درصد آن لنفوسیت است البته بدون آنکه عفونتی در کار باشد. برخی نوزادان مبتلا به مننژیت نوزادی که ناشی از استرپتوکوک گروه B است افزایشی در شمارش لکوسیتی CSF ندارند اما با رنگ آمیزی

گرم در مایع نخاعی آنها میکروارگانیزم دیده می شود. علاوه بر کشت روش های دیگر برای شناسایی باکتری های بیماری زا عبارتند از تعیین آنتی ژن باکتری ها در نمونه خون ، ادرار یا مایع نخاعی . در مورد مننژیت نوزادی ، نسبت گلوکز CSF به گلوکز خون معمولا کمتر از 50% است. تست PCR به صورت اولیه برای تعیین عفونت های ویروسی استفاده می شود. شمارش کامل سلول های خونی باید مرتبا تکرار بشوند تا نوتروپنی ، افزایش نوتروفیل های نارس (باند) و ترومبوسیتوپنی مشخص بشوند. سطح CRP اغلب در نوزادان مبتلا به سپسیس نوزادی بالا است.

برای ارزیابی وجود پنومونی باید رادیوگرافی ریه بعمل آید. علاوه بر ارگانیزم های بیماری زای معمول پنومونی در نوزادان VLBW ممکن است نتیجه میکوپلاسمای دستگاه تناسلی مادر باشد (به طور مثال اوروپلازما اوره لیتیکوم یا میکوپلازما هومینیس) بررسی گازهای خون شریانی برای بررسی وجود هیپوکسمی و اسیدوز متابولیک که ممکن است به دلیل هیپوکسی ، شوک یا هر دو باشد لازم است.

فشارخون، برون ده ادراری و خونرسانی محیطی باید مکررا تعیین بشوند تا بتوان شوک سپتیک را با مایعات و داروهای تنگ کننده عروق درمان کرد. هدف اصلی درمان سپسیس و مننژیت درمان آنتی بیوتیکی است. آنتی بیوتیک ها برای مهار رشد باکتری ها استفاده می شوند و امکان فرصت کافی برای پاسخ به مکانیزم های دفاعی نوزاد می دهند. به علاوه اقدامات حمایتی مانند تهویه کمکی و حمایت قلبی عروقی به همان نسبت در رویکرد به نوزاد حائز اهمیت است.

سپسیس دیررس (28-8 روزگی) معمولا در نوزادان سالم فول ترم که با سلامت کامل از بخش نوزادان مرخص شده اند به وجود می آید. تظاهرات بالینی ممکن است شامل ضعف ، تغذیه ضعیف ، هیپوتونی ، بی تفاوتی ، تشنج ، فونتانل برجسته ، تب و هیپر بیلی روبینمی مستقیم باشد. علاوه بر باکتریی انتشار از راه خون می تواند به عفونت های کانونی مانند مننژیت (در 75 درصد موارد) استنومیلیت (استرپتوکوک گروه B ، استافیلوکوک طلایی) آرتریت (گونوکوک ، استافیلوکوک طلایی ، کاندیدا آلبیکنس ، باکتری های گرم منفی) و عفونت دستگاه ادراری (باکتری های گرم منفی) منجر شود.

ارزیابی نوزادان مبتلا به سپسیس دیررس مشابه نوزادان مبتلا به سپسیس زودرس است به علاوه باید در معاینه فیزیکی استخوان ها دقت خاصی به عمل آید (نوزادان مبتلا به استنومیلیت ممکن است دچار شبه فلج باشند) و نیز در امتحان آزمایشگاهی و کشت ادرار که از طریق اسپیراسیون استریل سوپراپوبیک یا کاتتریزاسیون ممانه گرفته شده باشد. سپسیس بیمارستانی (روز هشتم تا هنگام ترخیص) بیشتر در نوزادان پره ترم در NICU دیده می شود بیماری بیشتر در این نوزادان ناشی از باکتریهای است که به چندین دارو مقاومند و در NICU وجود دارند.

درمان های مکرر سپسیس با آنتی بیوتیک های وسیع الطیف و با کاتترهای ثابت شونده داخل وریدی ، لوله های آندوتراکئال ، کاتترهای عروق نافی و ابزارهای مانیتورینگ الکترونیکی خطر این نوع عفونت های باکتریایی جدی را افزایش می دهند. همه گیری سپسیس باکتریایی یا ویروسی ، مننژیت باکتریایی یا اسپتیک ، عفونت های استافیلوکوکی تاول زای پوستی ، سلولیت ، پنومونی (باکتریایی یا آدنوویروس یا

ویروس سن سیشال تنفسی) اومفالیت (به علت استافیلوکوک طلایی یا باسیل های گرم منفی) و اسهال) استافیلوکوکی ، انتروویروسی یا به علت روتاویروس یا E.coli انتروپاتوژنیک (در NICU یا حتی در بخش نوزادان سالم شایع هستند.

اولین تظاهرات بالینی عفونت بیمارستانی در نوزاد پره ترم ممکن است جزئی باشد و عبارتند از آپنه و برادیکاردی ، ناپایدار بودن درجه حرارت بدن ، اتساع شکم و تغذیه ضعیف در مراحل بعدی. نشانه های عفونت عبارتند از شوک ، DIC ، بدتر شدن وضع تنفسی و واکنش های موضعی مانند : فعالیت ، ترشح چشمی ، اسهال و زردختم تاولی.

سپسیس نوزادی عبارت است از پاسخ سیستمیک به عفونت. بر همین اساس سپسیس ممکن است به عفونت باکتریایی ، کشت خون مثبت یا شدت ناخوشی محدود شود. در همین رابطه یک ترم کلی نیز وجود دارد که به آن SIRS یا Systemic Inflammatory Response Syndrome گفته می شود و آن در واقع یک سندرم بالینی است که حداقل 2 تا از این علائم را داشته باشد 1- تب یا هیپوترمی 2- تاکی کاردی 3- تاکی پنه 4- abnormal WBC یا افزایش فرم نابالغ WBC . اما SIRS می تواند در نتیجه تروما ، شوک هموراژیک ، سایر علل ایسکمی و پانکراتیت نیز بوجود آید و در صورتیکه SIRS در نتیجه عفونت ایجاد شود به آن سپسیس گفته می شود این بیماری به دو فرم با شروع زودرس و دیررس در طی ماه نخست زندگی تظاهر می یابد. عفونت با شروع زودرس بصورت اختلال در چند ارگان و بصورت کشنده در چند روز اول زندگی نمایان می شود در نوع زودرس باکتری عامل می تواند در کانال زایمان مستقر باشد. میزان مرگ و میر در این نوع بسیار بالاست و حدود 50%-15% متغیر است. اما نوع دیررس که بعد از هفته اول تشخیص داده می شود و عامل آن هم از مجرای ژنیتال مادر و هم ناشی از تماس با مواد و وسایل آلوده بعد از تولد می تواند باشد. میزان مرگ و میر آن هم حدود 20%-10% می باشد.

تعریف SIRS و سپسیس در کودکان بیمار

SIRS پاسخ التهابی سیستمیک به یک وارپته از بیماریهای بالینی بوده که با 2 یا چند حالت زیر مشخص می شود:

- ناپایداری درجه حرارت >25 یا <38.5 C

اختلال عملکرد تنفسی

تاکی پنه $<2SD$ از متوسط برای سن

هیپوکسمی ($PaO_2 >70$ mmHg در هوای اتاق)

- اختلال عملکرد قلب

تاکی کاردی $>2SD$ از متوسط برای سن

دیر پر شدن کاپیلاری <3 Sec

هیپوتانسیون $<2SD$ کمتر از متوسط برای سن

- اختلال پرفیوژن

الیگوری (برون ده ادراری کمتر از 0.5 ml/kg/hr)

اسیدوز لاکتیک (افزایش لاکتات پلاسما یا ph شریانی >7.25)

کاهش سطح هوشیاری

سپسیس: SIRS ناشی از یک فرآیند عفونی

عفونت های نوزادان به چند دلیل منحصر به فرد هستند (1) عفونت از مادر به جنین یا نوزاد از چند طریق امکان پذیر است. (2) پاسخ نوزادان به عفونت به جهت یک یا چند اختلال ایمنولوژیک کمتر از دیگران است. (3) اغلب مسائل دیگر همزمان، تشخیص و درمان عفونت های نوزادی را مشکل می نماید. (4) علائم عفونت های نوزادان متغیر بوده و ممکن است از نظر بالینی علائمی نداشته باشند یا علائم خفیف تا شدید، فوکال یا سیستمیک داشته باشند و به ندرت در صورت عفونت سه ماهه اول حاملگی دچار مالفورماسیونهای مادرزادی شوند. مسائلی که تظاهرات بیماری در جنین یا نوزاد را تحت تاثیر قرار می دهند عبارتند از زمان تماس، مقدار میکروبی که وارد شده، وضع ایمنی نوزاد و ویروالانس عامل عفونی. (5) عفونت مادر که منبع عفونت جنین از طریق جفت می شود اغلب تشخیص داده نمی شود چون یا مادر

علامتی نداشته است یا در زمان عفونت حاد ، علایم غیر اختصاصی داشته است. 6) عوامل عفونی زیادی از قبیل باکتری ، ویروس ، قارچ ، انگل و میکوپلاسما می توانند نوزاد را آلوده سازند. 7) با پیشرفت های مراقبت ویژه نوزادان نارس یا VLBV برای مدت های طولانی در بیمارستان زنده می مانند و این شرایط آنها را در معرض خطر بیشتر کسب عفونت قرار می دهد.

عفونت های باکتریایی

استرپتوکوک گروه A

امروزه عفونت ناشی از استرپتوکوک پیوژن به ندرت دیده می شود. فقط 0/06 مورد در هر 1000 تولد ، یعنی 220 مورد در سال گزارش شده اند (چانگ و همکاران 2002). استرپتوکوک پیوژن تعدادی توکسین و آنزیم تولید می کند و عفونت ها ، به ویژه عفونت های ناشی از سویه های M3 شدید هستند (بوس و همکاران 2004). شایع ترین علائم عفونت استرپتوکوکی گروه A مهاجم پس از زایمان ، باکتری می فاقد کانون عفونی (46%) ، متریت (28%) ، پریتونیت (8%) و سقط عفونی (7%) هستند. کلونیزاسیون مادر نیز می تواند در عفونت پس از زایمان نقش داشته باشد (برانهام و ویتمن 2001- دیویس و همکاران 1996). سپسیس نفاسی به دنبال تشخیص استرپتوکوک گروه A طی آزمایش بررسی استرپتوکوک گروه B گزارش شده است (استفونک و همکاران 2001). استرپتوکوک پیوژن سندرمی مشابه شوک توکسیک تولید می کند که اغلب کشنده است (براون 2004). میزان موارد مرگ در عفونت پس از زایمان با استرپتوکوک گروه A ، 3-4 درصد است (چانگ و همکاران 2002). در یک سری ، میزان موارد مرگ 73% گزارش شده است (آداگوا و همکاران 1999). از 3 مورد موجود در بیمارستان پارلکند در سال 1992 ، 2 مورد مرگ مادر روی داد (ناتا و همکاران 1993). گاهی ممکن است درمان سریع با پنی سیلین همراه با دبریدمان جراحی جان بیمار را نجات دهد.

استرپتوکوک گروه B

انتقال بدون علامت استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه B (استرپتوکوک آگلالتیه) به ویژه در واژن و رکتوم ، شایع است. در گزارش شرگ و همکاران (2002 و 2003) میزان کلونیزاسیون در یک کوهورت ملی نمونه گیری شده در میانگین 35 هفته ، 20-30 درصد گزارش شد. در مطالعه 1995 بیمارستان پارلکند ، وندل و همکاران (2002) انتقال استرپتوکوک گروه B در 15% از 8536 زن را در مرحله لیبر تشخیص دادند. در تمام دوران بارداری کلونیزاسیون می تواند زودگذر ، متناوب یا مزمن باشد. طیفی از عفونت های GBS مادری و جنینی از کلونیزاسیون بدون علامت تا سپسیس وجود دارد. استرپتوکوک گالاکتیه در پیامدهای نامطلوب بارداری شامل لیبر پره ترم ، پارگی زودرس پرده ها ، کوریوآمنیوتیت بالینی و تحت بالینی و عفونت های جنینی و نوزادی دخالت دارد. باکتری می تواند باکتریوری ، پیلونفریت و متریت پس از زایمان را نیز سبب شود. استئومیلیت و ماستیت مادر ، پس از زایمان (ناشی از عفونت GBS) نیز ذکر شده اند (پاربوسا - سسینک و همکاران ، 2003 ؛ برکوویتز و مک کافری 1990).

لیستریوز

لیستریا منوسیتوژنز یکی از علل ناشایع سپسیس نوزادی است ولی ممکن است کمتر از میزان واقعی تشخیص داده شود. CDC (2001) برآورد کرد که سالانه حدود 2500 نفر در ایالت متحده دچار لیستریوز می شوند و بیش از 500 نفر آنها می میرند.

عفونت های لیستریایی در افراد بسیار مسن یا کم سن و سال ، زنان باردار و بیماران دچار ضعف ایمنی شایع تر است. به دلیل نقش مهم ایمنی سلولی در دفاع بر ضد لیستریا ، بعضی از مولفان استعداد بیشتر زنان باردار در ابتلای به این عفونت را ناشی از کاهش ایمنی می دانند (وینگ و گریگوری 2002).

لیستریوز ممکن است طی بارداری بدون علامت باشد یا بیماری تب داری ایجاد کند که با آنفولانزا ، پیلونفریت یا مننژیت اشتباه شود. تشخیص معمولاً تا زمان گزارش نتیجه کشت خون روشن نمی شود.

لیسترمی مادر موجب عفونت جنین می شود که وجه مشخصه آن ایجاد ضایعات گرانولوماتو منتشر همراه با میکروآبسه است (توپالوفسکی و همکاران 1993). کوریوآمنیونیت در عفونت مادر شایع است و ممکن است ضایعات جفتی ایجاد شوند. در بازنگری 222 مورد به وسیله میلوناکیس و همکاران (2002) عفونت در 20% موارد منجر به سقط یا مرده زایی و در 68% موارد باعث سپسیس نوزادی نوزادان زنده شده بود. دو نوع عفونت نوزادی بسیار شبیه به سپسیس GBS وجود دارد: یکی عفونت با شروع زود هنگام ، که طی 5-7 روز ایجاد می شود و معمولاً با بیماری مادر همراه است و با دیسترس تنفسی و تب یا اختلالات عصبی یا هر دو تظاهر می یابد و اکثر نوزادان در زمان تولد پره ترم و علامت دار هستند و دیگری عفونت با شروع دیررس است که 5-7 روز پس از تولد و معمولاً به شکل مننژیت بروز می کند و ممکن است با انتقال بیمارستانی همراه باشد. میزان کلی مرگ و میر نوزادان در اثر لیستریوز حدود 25% در موارد گزارش شده بوده است.

راههای انتقال و پاتوژنز

پاتوژنز عفونت داخل رحمی : عفونت داخل رحمی ناشی از عفونت کلینیکی ، سباب کلینیکی مادر توسط عوامل متنوعی (مثل CMV ، توکسوپلازما گوندی ، تریپونما پالیدوم ، ویروس سرخجه ، ویروس واریسلا زوستر ، پاروویروس B19) یا ناشی از انتقال هماتوژن از جفت به جنین است . عفونت از طریق جفت هر زمانی از رشد داخل رحمی ممکن است به وقوع بپیوندد و علائم ممکن است موقع تولد وجود داشته باشد یا ماهها و سالها به تاخیر بیفتد. عفونت ممکن است باعث سقط زودرس ، مالفورماسیون مادرزادی ، محدودیت رشد داخل رحمی ، زایمان نارس ، مرده زایی ، بیماری حاد نوزادی یا عفونت پایدار با عوارض دیررس شود ، در بعضی موارد ، هیچ اثر واضحی بر نوزاد مشاهده نمی شود.

زمان عفونت داخل رحمی در پیش آگهی آن تاثیر دارد. عفونت های سه ماهه اول می توانند در امبریوژنز تاثیر کرده و موجب مالفورماسیونهای مادرزادی (سرخجه مادرزادی) شوند. عفونت های سه ماهه سوم غالبا موجب عفونت فعال در زمان تولد (توکسوپلاسموز ، سیفلیس) می شوند. حتی ممکن است عفونت های اواخر زندگی داخل رحمی موجب تاخیر در علائم بالینی تا مدت زمانی بعد از تولد شود (سیفلیس).

لازم است قبل از عفونت از طریق جفت، عفونت مادری موجود باشد . در مورد بعضی عفونتها ، ایمنی مادر موثر بوده و آنتی بادی آن برای جنین هم محافظت ایجاد می کند (سرخجه) . برای بعضی عوامل دیگر ، آنتی بادی مادر ممکن است عفونت را از بین برده یا تاثیری نداشته باشد (CMV). حتی اگر مادر هم آنتی بادی نداشته باشد ، انتقال عفونت از طریق جفت متغیر بوده ، و غالبا جفت به عنوان یک سد موثری عمل می نماید.

پاتوژنز عفونت باکتریال بالارونده : در بیشتر موارد ، تا وقتی کیسه آب پاره نشده و نوزاد از کانال زایمان عبور نکرده و وارد دنیای رحم نشده است ، نوزاد تماسی با عوامل پاتوژن بالقوه ندارد. کانال زایمانی مادر حاوی میکروبیهای هوازی و بی هوازی است که ممکن است سبب عفونت بالارونده مایع آمنیوتیک و یا کلونیزاسیون نوزاد در زمان تولد شود. انتقال عمودی عوامل باکتریایی که مایع آمنیوتیک و یا کانال واژینال مادر را آلوده می کنند ممکن است داخل رحم اتفاق بیفتد ، ولی بیشتر در زمان زایمان یا تولد نوزاد رخ می دهد. کوریوآمنیوتیت، ناشی از تهاجم میکروب به مایع آمنیوتیک می باشد که معمولا در اثر پارگی طولانی مدت غشاهای کوریوآمنیوتیک می باشد. گاهی هم عفونت مایع آمنیوتیک علی رغم غشاهای سالم یا در پارگی نسبتا کوتاه مدت هم ایجاد می شود. اصطلاح کوریوآمنیوتیت به سندرم بالینی عفونت داخل رحمی گفته می شود که شامل تب مادر ، با یا بدون علائم موضعی یا سیستمیک کوریوآمنیوتیت (تدرنس رحمی ، بوی بد مایع آمنیوتیک یا واژن ، لکوسیتوز مادر و تاکی کاردی در مادر و یا جنین) می شود. کوریوآمنیوتیت می تواند بدون علامت هم باشد و فقط با آزمایش مایع آمنیوتیک و امتحان پاتولوژیک جفت تشخیص داده شود. کوریوآمنیوتیت بافتی نسبت عکس با سن حاملگی و ارتباط مستقیم با مدت پارگی کیسه ها دارد. قبلا ، پارگی بیش از 24 ساعت کیسه آب طولانی تلقی می شد چون

شواهد میکروسکوپیک التهاب غشاها وقتی پارگی بیش از 24 ساعت طول می کشید واضحا ایجاد می شد. ولی در پارگی کیسه آب پس از 18 ساعت ، احتمال بیماری زودرس GBS به طور قابل ملاحظه ای افزایش می یابد. زایمان تروماتیک یا مشکل و همچنین زودرس هم احتمال عفونت نوزادی را افزایش می دهد.

کلونیزاسیون باکتریال همیشه سبب بیماری نمی شود. عواملی که سبب می شود کلونیزاسیون موجب بیماری شوند هنوز به خوبی معلوم نیستند ولی شامل نارسی ، بیماری زمینه ای ، روش های تهاجمی ، میزان آلودگی ، ویرولانسان عامل عفونی ، و آنتی بادیهای مادر که از جفت عبور کرده است می شود. خوردن یا اسپیراسیون باکتری موجود در مایع آمنیوتیک می تواند موجب پنومونی مادرزادی یا عفونت سیستمیک شود که علائم آن قبل از تولد (دیسترس جنین ، تاکیکاردی) یا زمان زایمان (آسفیکسی حول و حوش تولد) ، یا بعد از دوره کمون چند ساعته (دیسترس تنفسی و شوک) ایجاد شود. خوردن یا اسپیراسیون باکتری در حین زایمان منجر به عفونت در فاصله 1-2 روز می شود.

احیاء زمان تولد ، خصوصا اگر همراه لوله گذاری داخل تراشه ، کاتتر داخل ناف یا هر دو باشد موجب افزایش احتمال عفونت باکتریال می شود. علت آن وجود عفونت در زمان تولد یا کسب آن در موقع انجام روش های تهاجمی به هنگام احیاء است.

پاتوژن عفونت های دیررس بعد از تولد : بعد از تولد ، نوزادان در تماس با عوامل عفونی موجود در بخش نوزادان یا اجتماع هستند. عفونت های بعد از تولد ممکن است مستقیما از طریق پرسنل بیمارستان ، مادر ، یا افراد دیگر خانواده ، از شیر مادر (CMV ، HIV) ، یا ناشی از منابع دیگری مثل وسایل آلوده باشد. شایعترین منبع عفونت بعد از تولد در نوزادان بستری ، آلودگی دست پرسنل می باشد.

بیشتر موارد مننژیت ، ناشی از انتشار هماتوژن می باشد. با احتمال کمتر ، مننژیت می تواند ناشی از انتشار مجاورتی در نتیجه اختلالات باز لوله عصبی ، سینوسهای مادرزادی ، یا زخم های باز پوست سر به علت نمونه گیری از پوست سر جنین یا مانیپولرهای الکتروکاردیوگرافیک جنین باشد. تولید آبسه و نتریکولیت ، انفارکتوس عفونی ، هیدروسفالی و ساب دورال افیوژن عوارض مننژیت می باشد که در دوره نوزادی بیشتر از بچه های بزرگتر دیده می شود.

اتیولوژی

تعدادی از عوامل ممکن است نوزاد را در داخل رحم ، حین زایمان یا بعد از آن آلوده نمایند. عفونت های داخل رحمی که از طریق جفت عبور کرده و برای جنین یا نوزاد اهمیت دارند عبارت از سیفلیس ، سرخچه ، CMV ، توکسوپلاسموزیس ، پاروویروس B19 و آبله مرغان می باشند. گرچه هرپس سیمپلکس ، HIV ، هپاتیت B (HBV) و C و توبرکلوز (TB) هم هر کدام می توانند از طریق جفت موجب عفونت شوند ، ولی بیشتر در حین زایمان یا تولد به علت عبور از کانال آلوده زایمان (HIV,HSV,HBV) یا به وسیله تماس بعد از تولد با مادر یا مراقبت آلوده (TB) مبتلا می شوند.

هر ارگانیزی که در دستگاه ادراری تناسلی یا قسمت تحتانی دستگاه گوارش باشد می تواند سبب عفونت حین یا بعد از زایمان شود. شایعترین باکتریها GBS ، ارگانیزم های روده ای ، گنوکوک و کلامیدیا هستند. ویروس های شایعتر HIV,HSV,CMV هستند. عواملی که عموماً سبب عفونت بیمارستانی می شوند ، استافیلوکوک طلایی کواگولاز منفی ، باسیل های گرم منفی (E.coli ، کلبسیلا پنومونیه ، سالمونلا ، انتروباکتر ، سیتروباکتر ، پسودومونا آئروژینوزا و سراتیا) ، انتروکوکسی ها ، استاف طلایی و کاندیدا می باشند. ویروسهایی که سبب عفونت بیمارستانی می شوند شامل انتروویروسها ، CMV ، هپاتیت A ، آدنوویروسها ، آنفولانزا ، ویروس سن سی تیال تنفسی ، رینوویروسها ، پارانفولانزا ، HSV و روتاویروس هستند. پاتوژنهای کسب شده از محیط مثل استرپتوکوک پنومونیه هم ممکن است در نوزادی یا بعد از ترخیص از بیمارستان موجب عفونت شود.

پنومونی مادرزادی ممکن است به علت CMV ، ویروس سرخچه و تریپونما پالیدوم و با شیوع کمتر توسط عوامل دیگری که از طریق جفت عفونت می دهند ایجاد شود. میکروارگانیزم هایی که در طی زایمان یا تولد موجب پنومونی اکتسابی می شوند GBS ، میکوپلاسما ، کلامیدیا تراکوماتیس ، گرم منفی های هوازی روده ای ، لیستریا منوسیتوزنز ، CMV ، HSV و کاندیدا هستند.

باکتری هایی که علت بیشتر موارد پنومونی بیمارستانی هستند شامل انواع استاف ، گرم منفی های هوازی روده ای و گاهی پسودوموناها می باشند. در نوزادانی که طولانی مدت بستری می شوند ، قارچها از علل رو به افزایش عفونت های سیستمیک اکتسابی می باشند. بالاخره ، ویروسهای تنفسی موجب موارد ایزوله و اپیدمی پنومونی بیمارستانی می شود. این ویروسها ، که معمولاً در ماههای زمستان اندمیک بوده و از کارکنان آلوده بیمارستان یا ملاقات کنندگان بخش نوزادان کسب می شوند ، شامل ویروس سن سی شیال تنفسی ، ویروس پارا آنفولانزا ، ویروسهای آنفولانزا و آدنوویروس می باشد. ویروسهای تنفسی مهمترین علل پنومونی اکتسابی از جامعه می باشد که معمولاً هم از تماس خانگی با افراد آلوده ناشی می شوند.

شایعترین علل باکتریال مننژیت نوزادی GBS ، E.coli و لیستریا منوسیتوزنز می باشند ، ولی استرپ پنومونیه و استرپهای دیگر ، هموفیلوس آنفولانزای طبقه بندی نشده، استاف کواگولاز مثبت و منفی ، کلبسیلا ، انتروباکتر، پسودوموناس ، تریپونما پالیدوم و میکوباکتریوم توبرکلوزیس هم می توانند موجب مننژیت شوند. سیتروباکتر علت مهم آبسه مغزی می باشد.

اپیدمیولوژی عفونت های زودرس و دیررس نوزادی

انتقال عفونت در حین زایمان ، از مادر کلونیزه به جنین ، موجب بروز سپسیس نوزاد در کمی بعد از تولد می شود. (Williams 2005) اصطلاح زودرس و دیررس برای عفونت نوزادی به زمان شروع عفونت در نوزاد برمی گردد. ابتدائاً به طور دلخواه عفونتها به وقوع قبل و بعد از یک هفتهگی عمر تقسیم شده اند ، ولی بهتر است عفونت های زودرس و دیررس بر اساس پاتوژنز حول و حوش زایمان تقسیم شوند. عفونت های دیررس، بعد از زایمان یا در بخش نوزادان ، یا در NICU یا در اجتماع کسب می شوند. سن شروع بستگی به زمان انتقال عمودی آن و ویرولانسیس ارگانیزم عفونی دارد. عفونت های پیوژن مثل GBS معملاً در 24 ساعت اول عمر از لحاظ بالینی آشکار می شوند. عفونت های خیلی دیررس (بعد از یک ماهگی) هم خصوصاً در نوزادان نارس، VLBW یا نوزادان ترم نیازمند مراقبت ویژه طولانی نوزادی به علت سایر مشکلات مزمن گزارش شده است.

وقوع سپسیس باکتریال نوزادی متغیر و در کشورهای توسعه یافته 1-4/1000 نوزاد زنده متغیر بوده ، که در زمانها و مناطق جغرافیایی مختلف متفاوت می باشد.

میزان گزارش شده از سپسیس با وقوع زود هنگام ، از 3-2 مورد در هزار تولد زنده ، قبل از پیشگیری وسیع در تغییر بوده است. در حال حاضر در اکثر مراکز و کشورها افت در میزان موارد سپسیس نوزادی زودهنگام تا مقادیر زیر 2-1 در هزار تولد زنده دیده شده است. البته اکثر گزارش ها نشان می دهند تغییر یا افزایش متغیر در میزان ارگانیزم های غیر GBS ، مانند E.coli و سایر آنتروباکتریاسه ها وجود ندارد (بالتیمور ، 2003 ؛ هاید ، 2002 ؛ لوین ، 1999 ؛ مور ، 2003 ؛ تاورز و بریگس ، 2002 و همکاران آنها). شواهد نگران کننده ای مبنی بر اینکه ارتباط زیاد با پیشگیری جاری ضد میکروبی حین زایمان موجب افزایش سپسیس زود هنگام غیر GBS در پره ترم ، نوزادان با وزن کم هنگام تولد و به ویژه نوزادان با وزن بسیار کم هنگام تولد شده است وجود دارند (اشنباخ 2002 ؛ تاورز و بریگس ، 2002). برای مثال ، در حالی که استول و هانسن (2003) و استول و همکاران (2002a) کاهش چشمگیر در سپسیس گروه B را در این نوزادان پره ترم مشاهده کردند ، این موضوع با افزایش میزان سپسیس E.coli برابری می کند. سپسیس زود هنگام در نوزادان دارای وزن بسیار کم هنگام تولد با میزان بالاتری از دیسترس تنفسی ، خونریزی داخل بطنی توام با لکومالاسی اطراف بطن و دیسپلازی برونکوپولمونر همراه است. میزان مرگ در نوزادان مبتلا به عفونت زودهنگام 37% و در نوزادان عاری از عفونت 13% است. میزان مرگ در عفونت های گرم منفی 36% و در عفونت های گرم مثبت 11% بوده است. سپسیس GBS نوزادی با شروع دیررس به خوبی مشخص نشده است. میزان ذکر شده از 2-0.5 مورد در هزار تولد زنده متفاوت است و حدود 50% از بیماریهای ناشی از GBS نوزادان را تشکیل می دهد. میزان بروز بیماری با شروع دیررس با وجود استفاده از داروهای ضد میکروبی حین زایمان ثابت باقی