

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۱۱۳۷۸

به نام خدا

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین

دانشکده پزشکی شهید بابایی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای پزشکی

نقش استافیلوکوک کوآگولاز منفی در عفونت خون نوزادان بستری در

بیمارستان قدس قزوین از تاریخ ۸۵/۷/۱ لغایت ۸۵/۱۰/۱

۱۳۸۸ / ۲ / ۱۵

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر قاسم قریشی

نگارش:

حمزه شاه علی - آزاده امیر آبادی

۱۱۱۳۷۸

وزارت بهداشت و درمان
تهران

سپاس فراوان خداوند منان را

که توفیق کسب علم به ما عطا فرمود

با تقدیر و تشکر فروان از

اساتید محترم و گرامی بیمارستان قدس قزوین

که در تمام مراحل انجام پژوهش ما را از راهنمایی‌های ارزشمند خود

بهره‌مند نمودند.

تقدیم به آنان که در آغوش پر مهرشان درس ایثار و محبت آموختم و

در سایه دستهای پر تلاششان درس زندگی و ایستادگی

پدر و مادر عزیزمان

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول:
۱	بیان مسأله
۱	اهداف
۲	زمینه
	فصل دوم:
۳	بررسی متون
	فصل سوم:
۲۲	روش تحقیق
	فصل چهارم:
۲۳	یافته‌ها
	فصل پنجم:
۲۷	بحث و بررسی
۲۷	پیشنهادات
	پیوست‌ها:
۳۲	پرسشنامه

جداول ۳۴

نمودارها ۴۲

فهرست منابع و مأخذ

فصل اول

بیان مسأله

بیان مسأله:

عفونت یکی از علل شیوع مهم مرگ و میر و ناخوشی در دوره نوزادی است.

۲٪ جنین‌ها در رحم دچار عفونت می‌شوند و تا ۱۰٪ طی ماه اول زندگی مبتلا می‌شوند تعداد زیادی از میکروارگانیسم‌ها شامل باکتریها، ویروسها، قارچها، تک یاخته‌ها و مایکوپلاسما جزء عوامل ایجاد کننده عفونت نوزادی هستند.

با توجه به اهمیت عفونت استافیلوکوک کوآگولاز منفی در نوزادان و با توجه به اینکه اکثر عفونت‌های حقیقی با ارگانیسم به اشتباه آلودگی تصور شده و به سادگی از آن گذشته می‌شود و با توجه به این که کاهش مرگ و میر دوران نوزادی یکی از اهداف مهم برنامه‌های بهداشتی درمانی کشورمان می‌باشد انجام این بررسی و تعیین عوامل مساعد کننده به عفونت و پیشگیری از عفونت و همچنین تشخیص به موقع عفونت خونی می‌تواند کمک مؤثری در درمان و کاهش مرگ و میر ناشی از آن باشد.

اهداف

هدف کلی: بررسی نقش استافیلوکوک کوآگولاز منفی در عفونت خون نوزادان

اهداف اختصاصی:

- ❖ تعیین میزان شیوع عفونت خون در نوزادان
- ❖ تعیین سوش‌های شایع عفونت خون نوزادان
- ❖ تعیین میزان شیوع عفونت خون ناشی از استافیلوکوک کوآگولاز منفی در نوزادان

❖ بررسی عوامل زمینه‌ای در نوزادان مبتلا به عفونت خون ناشی از استافیلوکوک کوآگولاز

منفی

❖ تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی استافیلوکوک‌های کوآگولاز منفی

❖ تعیین میزان احتمال آلودگی نمونه‌های خون نوزادان

* اهداف کاربردی: * یافتن راه‌حل‌های مناسب به منظور کاهش بروز عفونت خون در

نوزادان

* کاهش مرگ و میر ناشی از عفون خون با استافیلوکوک کوآگولاز منفی

با تشخیص و درمان به موقع

زمینه:

با توجه به شیوع قابل توجه عفونت‌های نوزادان اطلاع از میزان شیوع میکروارگانیسم‌های مسئول

عفونت خون و نقش عوامل زمینه‌ای در ایجاد این عفونت‌ها اهمیت دارد.

فصل دوم:

بررسی متون

بررسی متون

سپسیس در نوزادان:

سپسیس نوزادی یکی از دلایل شاخص و مهم موربیدیتی و مورتالیتی نوزادان است.

در هر نوزادی که حال عمومی وی خوب نیست (not doing well) و با کشت خون مثبت

مشخص می شود.

ریسک فاکتورها:

(A) ریسک فاکتورهای مادری

(۱) پارگی زودرس کیسه آب (PROM) < 18 ساعت

(۲) عفونت‌های حول و حوش زایمان مادر

(کوریو آمینونیت: پره ترم لیبر / تب $< 38^{\circ}C$ / ترشحات واژینال /

لکوسیتوز $< 15000/mm^3$

(۳) درد زایمانی زودرس $> 37 W$

(۴) آسفیکسی حین زایمان

(۵) عفونت ادراری (UTI) مادر

(B) ریسک فاکتورهای نوزاد

❖ نارس بودن و وزن کم زمان تولد

❖ نوزادان با لوله‌های اندوتراکئال یا اتصال به دستگاه‌های تهویه مکانیکی

❖ جنس مذکر

❖ نقائص مادرزادی که نوزاد را مستعد سپسیس می‌کند: مانند مننگومیلوسل

(C) ریسک فاکتورهای محیطی

(۱) تجهیزات و محیط اتاق Delivery

(۲) تجهیزات و محیط پرستاری (عفونت‌های بیمارستانی)

پاتوژن‌باکتریال:

سپسیس زودرس (در ۷ روز اول تولد، معمولاً > 3 روز)

(early-onset sepsis)

❖ استرپتوکوک گروه B (GBS)

❖ باکتریهای گرم منفی (Ecoli- klebsiella)

سپسیس دیررس روز (۲۸- تا ۸) Late-onset sepsis

❖ استافیلوکوک

❖ باکتریهای گرم منفی (کلبسیلا- Ecoli)

و

لسیتریامنوسیتوزن / پسودوموناس / هموفیلوس آنفلوآنزا

کلامیدیا / میکوپلازما

علائم بالینی:

علائم عمومی:

Not doing well / لتارزی / Poor feeding / گریه ضعیف / تب / هیپوترمی

سیستم تنفسی:

آپنه / تاکی پنه / رترکسیون / flaring / گرانتینگ / سیانوزیس

سیستم قلبی - عروقی:

cold clammy / mottling / Pallor / تاکیکاردی / هایپوتانسیون / برادیکاردی / تأخیر در پر

شدن زمان مویرگی

سیستم کلیوی: الیگوری

سیستم معده‌ای - روده‌ای (گوارشی):

دستانسیون شکمی / عدم تخلیه کامل معده / استفراغ / اسهال / ایلئوس / افزایش حجم مدفوع

سیستم هماتولوژیک:

زردی / رنگ پریدگی / پتشی / پورپورا / خونریزی / هیپاتومگالی / اسپلنومگالی

سیستم عصبی مرکزی:

تحریک پذیری / لتارژی / ترمور / تشنج / هیپورفلکس / هیپوتونیا /

عدم وجود رفلکس مورو / گریهٔ high pitched / سفتی گردن / فونتانل فرورفته

عفونت‌های فوکال:

مننژیت / پنومونی / پیلونفریت / استئومیلیت / آرتریت سپتیک / سلولیت / امفالیت /

کوئژنکیتویت / انتروکولیت نکروزان

(این عفونت‌ها ممکن است به عنوان منشأ یا از عوارض پستی سمی باشند.)

I) Definitive:

کشت خون / CSF / ادرار

II) روش غیر مستقیم

*WBS (total & differential)

$5000/mm^3 < \text{لکوپنی}$

فقط با ارزش در Sepsis دیررس $12000/mm^3 > \text{لکوسیتوز}$

* $1500/mm^3 < \text{نوتروپتی}$

فقط با ارزش در Sepsis دیررس $7000/mm^3 > \text{نوتروفیلی}$

* $I / T \text{ ratio} > 0.18$

* $100/000/mm^3 < \text{ترومبوستوپنی}$

* CRP (C- reactive protein) $\oplus > 6 \text{ mg/L}$

* ESR (or micro ESR) در ۲ هفته اول زندگی

* \oplus رنگ آمیزی گرم اسپیراسیون معده

(اگر < 5 تا نوتروفیل در هر میدان دید میکروسکوپی یا تعداد زیادی باکتری دیده شود.)

• Fibronectin assay

• Cytokines assay

Interleukin- 1 (IL- 1) / Soluble interleukin- 2 reseptor (Il- 6) / and
TNF (α)

* (برای GBS و ECK1) وجود Ag باکتریال

Latex particle agglutination (LPA)

Countercurrent immunoelectrophoresis (CIE)

* PCR

یک تکنیک جدید برای تشخیص DNA باکتری در خون است.

درمان:

درمان آنتی میکروبیال:

A) Early- onset sepsis:

پروپیلاکسی آنتی میکروبیال حین زایمان پیشنهاد می شود برای

1. Preterm labour < 37 wk gestation

2. Prom ≥ 18 h

3. $\geq 38^{\circ}\text{C}$ تب مادر حین زایمان

4. سابقه تولد نوزاد قبلی با علائم عفونت GBS

5. باکتریوری GBS مادری در حین حاملگی اخیر

1) نوزادانی که از مادران با دریافت پروپیلاکسی آنتی میکروبیال متولد شده اند:

گرفتن کشت ها و شروع آنتی بیوتیک ها

2) اگر نوزاد نشانه هایی از Sepsis را ندارد و ≥ 35 w است و مادر

حداقل ۲ دوز آنتی بیوتیک دریافت کرده است:

نوزاد تحت نظر باشد: کشت گرفته شود ولی آنتی بیوتیک شروع نشود.

3) اگر نوزاد هیچ نشانه ای از sepsis ندارد و < 35 w است و مادر فقط

یک دوز آنتی بیوتیک دریافت کرده است:

گرفتن کشت خون / GBC و CRP و تحت نظر گرفتن.

نیازی به شروع آنتی بیوتیک نیست.

4) نوزادانی با علائم بالینی مشکوک به Sepsis:

- ابتدا گرفتن کشت‌ها / CBC / CRP

- سپس شروع آنتی بیوتیک با آمپی سیلین / جنتامایسین (یا آمیکاسین / توبرامایسین / نتیل مایسین).

- نسل سوم سفالوسپورینها (سفوتاکسیم / سفتازیدیم / سفتریاکسون) ممکن است جایگزین جنتامایسین شود در صورت شک بالینی به مننژیت یا گزارش باسیل‌های گرم منفی.

B) Late – onset sepsis

شروع کردن آنتی بیوتیک (با ونکومایسین / متی سیلین یا اگزا سیلین + جنتامایسین یا سفالوسپورینهای نسل سوم

اگر به انتروکولیت نکرودان مشکوک شدیم ← شروع کلیندامایسین

(5 mg/kg/ 12hr)

در نوزادان با VILBW (وزن خیلی کم زمان تولد) با آنتی بیوتیک تراپی طولانی مدت و استفاده از تهویه مکانیکی و وجود نشانه‌های Sepsis با کشت منفی باید:

آمفوتریسین B (0/5 – 1 mg/kg/day)

+

5- Fluorocytosine (50- 100mg/ kg/ day)

Fluconazole (6 mg/kg/ day) یا

دوره درمانی آنتی میکروبیال:

روز ۱۴-۱۰ سپتی سمی

روز ۲۱ مننژیت

۳-۴ هفته استئومیلیت

۶-۴ هفته کاندیدیازیس سیستمیک

ایمونوتراپی:

ایمونوگلوبولین داخل وریدی IVIG

توصیه می شود برای:

- 1) عفونت سخت و زیاد
- 2) VLBW با سطح ایمونوگلوبولین پائین
- 3) نوزادان با نوتروپنی کامل

DOSE: 200- 500 mg/kg/ day

تا ۵ روز. اگر ضروری باشد ممکن است تکرار شود.

* ترانسنفوزیون گرانولوسیت

برای نوزادان سپتیک با نوتروپنی و تهی بودن ذخیره نوتروفیل توصیه می شود.

درمان حمایتی:

- مانیتورینگ مایعات / الکترولیت ها و گلوکز

- تشخیص به موقع شوک / اسیدوز متابولیک و Hypoxia

- و درمان با مایعات اینوتروپیک و تهویه مکانیکی کمکی
- هایپوکسی و شوک مقاوم به درمان ممکن است به ECMO نیاز پیدا کند.
- هایپرپلی رویینی باید با ترانسفوزیون درمان شود.
- درمان DIC با FFP، ترانسفوزیون پلاکت یا whole blood

اپیدمیولوژی:

میزان حمله عفونت‌های باکتریایی نوزادی برحسب منطقه جغرافیایی، بسته به شیوع ارگانیزم‌ها در جامعه فرق می‌کند.

فاکتورهای دیگر عبارتند از وضعیت اقتصادی اجتماعی، سن مادر، نژاد و ... که بر شیوع تعدادی از عفونت‌های مادر تأثیر می‌گذارند.

بروز سپسیس نوزادی مطابق تعریف از ۴-۱ در ۱۰۰۰ تولد نوزاد در کشورهای توسعه یافته متغیر است و احتمال آن در جنس مذکر دو برابر مؤنث است که این مسأله احتمال وجود یک فاکتور وابسته به جنس را در حساسیت میزبان تداعی می‌کند.

میزان حملات سپسیس نوزادی در نوزادان با وزن زایمان پایین، در صورت ابتلاء مادر به کوریو آمینونیت و نقایص ایمنی مادرزادی، گالاکتوزومیا، فقدان طحال و ناهنجاریهای که منجر به ورود مقدار زیادی باکتری می‌گردد افزایش می‌یابد.

مهمترین فاکتور نوزادی مستعد کننده به عفونت پره ماچوریتی و LBW است. این دسته از نوزادان دارای بروز عفونت و سپسیس در حدود ۱۰-۳ برابر نوزادان ترم یا وزن زایمان طبیعی-

اند. از جمله علل دخیل می‌توان به مواردی از جمله همزمانی با عفونت دستگاه تناسلی مادر، ضعف سیستم ایمنی و استفاده از روش‌های تهاجمی در این دسته از نوزادان اشاره کرد.

اتیولوژی:

هر ارگانیسمی که ساکن واژن و یا بخش تحتانی GI می‌باشد می‌تواند باعث عفونت حین و پس از زایمان شود. شایع‌ترین باکتریها عبارتند از GBS، ارگانیس‌های روده‌ای، گنوکوک و کلامیدیا.

فهرست ارگانیس‌هایی که باعث عفونت‌های بیمارستانی می‌شوند طولانی است علل شایع عبارتند از: استافیلوکوک کوآگولاز منفی، باسیل‌های گرم منفی، انتروباکتریا، سیتروباکتریا، پسودمونا، انتروکوک، استاف اورئوس و کاندیدا.

تظاهرات بالینی:

عفونت در نوزادان ممکن است محدود به یک ارگان منفرد باشد و یا ممکن است چندین ارگان را درگیر کند.

فقدان علائم بالینی در زمان معاینه فیزیکی اولیه وجود عفونت را رد نمی‌کند. برخی عفونت‌ها ممکن است بدون علامت نیز باقی بمانند. تظاهرات اولیه عفونت‌ها ممکن است به صورت غیر اختصاصی و جزئی و شامل ناتوانی در تحمل غذا، خوب شیر نخوردن، تحریک پذیری یا لتارژی باشد. تنها ۵۰٪ نوزادان دارای درجه حرارت بالای $37/8$ درجه سانتی‌گراد بوده و به علاوه در نوزادان، تب همیشه نشانه عفونت محسوب نمی‌شود. تب ممکن است در اثر افزایش درجه حرارت محیط، دهیدراتاسیون، هیپروئیدیسم و یا اختلال در عملکرد CNS باشد.