

دارای رتبه علمی-پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

مقاومت آنتی بیوتیکی عوامل بیماری زای واژن و رکتوم خانم های باردار و ارتباط بین استقرار ارگانسیم های جدا شده با عفونت زودرس نوزادی

چکیده

زمینه و هدف: سببیس نوزادی عامل مهم مرگ، بیماری زایی، عوارض نوزادی و پری ناتال می باشد. استرپتوکوک گروه B (*Group B Streptococcus*) (GBS) عامل بیماری تهاجمی اولیه در نوزادان و زنان باردار می باشد. هدف مطالعه تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی عوامل بیماری زای واژن و رکتوم خانم های باردار و ارتباط بین استقرار ارگانسیم های جدا شده با عفونت زودرس نوزادی در مراجعه کنندگان به زایشگاه بود..

روش بررسی: این مطالعه همگروهی آینده نگر روی ۲۸۲ مادر باردار انجام شد. حساسیت باکتری ها به آمپی سیلین، سفازولین، اریترومايسين، وانکومايسين، جنتامایسین، آمیکاسین سنجیده شد. رابطه استقرار میکروبی واژن و رکتوم مادران با عفونت زودرس نوزادی ارزیابی شد.

یافته ها: از ۹۸ کشت رکتال مثبت، ۴۹ (۵۰٪) کوکسی گرم مثبت و ۴۹ (۵۰٪) اشرشیا کلی (*E.coli*) مثبت بودند. از ۱۴۳ کشت واژینال مثبت، ۱۳۶ (۹۵/۱٪) کوکسی گرم مثبت و ۷ (۴/۹٪) *E.coli* مثبت بودند. ۲ کشت مثبت واژینال GBS بود. سببیس نوزادی قطعی مشاهده شد. بین سابقه عفونت ادراری و کشت رکتال مثبت مادر ارتباط آماری معنی داری وجود داشت ($P=0/03$).

نتیجه گیری: کشت رکتال مثبت در ایجاد سببیس بالینی نوزادان مؤثر است ($P=0/001$). کشت واژینال مثبت *E.coli* در ایجاد سببیس مشکوک نوزادان مؤثر است ($P=0/007$). کوکسی های گرم مثبت به آمپی سیلین و جنتامایسین مقاومند. *E.Coli* نیز به آمپی سیلین، اریترومايسين و وانکومايسين مقاوم بود. به دلیل مقاومت به آمپی سیلین، سفازولین با توجه به ایمنی در بارداری و حساس بودن ارگانسیم ها توصیه می شود.

واژه های کلیدی: عوامل آنتی باکتریال، اشرشیا کلی، کوکسی گرم مثبت، نوزاد، سببیس

سعیده قره جه

فوق تخصص نازایی، پژوهشی، درمانی شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

آرزو نوذری

دستیار تخصصی زنان و زایمان، مرکز آموزشی-درمانی صیاد شیرازی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

رامین آذرهوش

متخصص پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

مهناز فولادی نژاد

فوق تخصص نوزادان، مرکز آموزشی-درمانی طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

نعمت الله نعمت اللهی

متخصص رادیولوژی، مرکز آموزشی-درمانی آذر، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

محمد آریانی

کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

نویسنده مسئول: آرزو نوذری

پست الکترونیک: Drnowzari@Yahoo.Co

تلفن: ۰۹۱۱۱۵۵۱۳۴۵

آدرس: مرکز آموزشی-درمانی صیاد شیرازی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

دریافت: ۹۳/۵/۲۱

ویرایش پایانی: ۹۳/۶/۱

پذیرش: ۹۳/۶/۵

آدرس مقاله

قره جه س، نوذری آ، آذرهوش ر، فولادی نژاد م، نعمت اللهی ن، آریانی م "مقاومت آنتی بیوتیکی عوامل بیماری زای واژن و رکتوم خانم های باردار و ارتباط بین استقرار ارگانسیم های جدا شده با عفونت زودرس نوزادی" مجله علوم آزمایشگاهی، خرداد و

تیر ۹۴، دوره نهم (شماره ۲): ۶۹-۶۱

مقدمه

سپسیس نوزادی عامل مهم مرگ، بیماری زایی و عوارض نوزادی می باشد. شناخت شایع ترین پاتوژن های استقرار یافته واژن و رکتوم مادران باردار، مقاومت میکروبی و تشخیص عوامل مساعد کننده سپسیس از اهمیت به سزائی برخوردار است (۲،۱). عوامل میکروبی استقرار یافته در واژن و رکتوم خانم های باردار شامل: *استافیلوکوک اپیدرمیدیس* و سایر *استافیلوکوک ها*، *E. coli*، *استرپتوکوک ها* مانند *GBS*، *کلبسیلا*، *سودوموناس* و ... می باشند (۱). *GBS* کوکسی گرم مثبت هوازی و کپسولدار عامل بیماری تهاجمی اولیه در نوزادان، زنان باردار و بزرگسالان می باشد (۳). *GBS* به عنوان یک عامل میکروبی خطرناک به شدت مورد توجه بوده است (۵،۴). شیوع آن در مطالعات مختلف بین ۴۰-۵ درصد متغیر است (۷،۶،۱). علت آن تفاوت های نژادی، سنی، جغرافیائی، وضعیت تأهل و شرایط اقتصادی- اجتماعی است (۹،۸). زنان باردار بر پایه غربالگری انجام شده با کشت میکروبی در سه ماهه سوم بارداری یا وجود عوامل خطر تحت درمان قرار می گیرند (۹،۱-۱۱). درمان باید براساس نیاز میکروبیولوژیک و ناحیه جغرافیایی صورت گیرد. تداوم نقص اطلاعاتی در زمینه شیوع ارگانسیم ها شانس بروز پیامد های ناگوار زمان حاملگی در مادر و جنین را افزایش می دهد (۱۲-۱۴). پنی سیلین G به عنوان درمان انتخابی *GBS* در نوزاد و مادر پیشنهاد شده است و آمپی سیلین جایگزین در پیشگیری و درمان *GBS* می باشد (۹). سپسیس نوزادی یعنی عفونت باکتریایی توسط کشت خون در ماه اول زندگی به اثبات برسد (۱). ابتلا در نوزادان کوچکتر از ۷ روز، زودرس بوده و منشاء آن ارگانسیم های دستگاه تناسلی مادری است (۲). در سال های اخیر *E. coli* شایع تر شده و تغییراتی در الگوهای سپسیس نوزادی و پاسخ درمانی به آنتی بیوتیک های شایع رخ داده است (۱۲، ۲-۱۴). سپسیس سه دسته است: ثابت شده (Proven)، مشکوک (Suspected) و بالینی (Clinical) یا احتمالی (Probable) دارد (۴،۳). سپسیس بالینی یا احتمالی: علائم بالینی سپسیس همراه با کشت خون منفی و CRP منفی یا داشتن >2 آزمایش خون مثبت (۴،۳). عوامل میکروبی مولد سپسیس نوزادی در دو دسته باسیل های گرم منفی و کوکسی

های گرم مثبت طبقه بندی می شوند: *GBS*، سایر *استرپتوکوک ها*، *E. coli*، *استافیلوکوک اورئوس*، *استافیلوکوک اپیدرمیدیس* و *لیستریا منوسیتوزن*. در نوزادان نارس *استافیلوکوک های کوآگولاز منفی*، *استرپتوکوک گروه D*، *پسودوموناس کلبسیلا* می باشند (۱۵-۱۷). هدف مطالعه تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی دو دسته میکروبی استقرار یافته واژن و رکتوم خانم های باردار و ارتباط آنها با عفونت زودرس نوزادی در مراجعه کنندگان به زایشگاه بود.

روش بررسی

مطالعه هم گروهی، آینده نگر (Cohort) روی ۲۸۲ مادر باردار که به زایشگاه بیمارستان صیاد شیرازی گرگاندر سال ۹۲ مراجعه کردند، انجام گرفت. حجم نمونه براساس فرمول آماری مناسب با توجه به شیوع تقریبی *GBS* و نوع مطالعه محاسبه شد. معیارهای ورود: خانم های باردار که ۳۵ هفته، کیسه آب سالم، عدم شواهد بالینی کوریوآمینویت، در یک هفته اخیر آنتی بیوتیک دریافت نکرده باشند، از دوش واژینال استفاده نکرده باشند، معاینه واژینال یا رکتال انجام نشده باشد، داروی ایمونوساپرسیو: استفاده نکرده باشند و مدت حاملگی توسط سونوگرافی سه ماهه اول تأیید شده باشد (۱۲، ۱۸). معیارهای خروج، پارگی پیش از موعد پرده های جنینی، خونریزی واژینال، بیماری های مادری - جنینی که ادامه حاملگی خطرناک باشد (شامل مدارک بالینی دال بر عفونت داخل آمیون یا پیلونفریت، ...) (۱۲). مادران باردار بعد از توضیح هدف و نحوه انجام کار و کسب رضایت نامه کتبی تدریجی (Sequential) وارد مطالعه شدند (۸). قبل از شروع مطالعه، پرسشنامه اطلاعات دموگرافیک [سن مادر، پاریته، سن حاملگی در زمان مراجعه، بیماری زمینه ای (دیابت، ...)، وزن، قد، BMI و ...] توسط پژوهشگر و همکاران تکمیل شد. در وضعیت دورسال لیتوتومی، بعد از شستن پرینه با سالیین با سواب استریل ۲Cm به رکتوم وارد شده و ۳۶۰^o چرخانده و نمونه گیری انجام شد. از یک سوم تحتانی واژن نیز نمونه واژینال بدست آمد (۱۲، ۱۵). کشت در محیط اختصاصی Mc Conkey agar برای گرم منفی ها (خصوصاً *E. coli*)، Todd Hewith Broth برای گرم

۹۵ درصد و $P > ۰/۰۵$ برای معنی دار بودن نتایج در نظر گرفته شد.

یافته ها

در مطالعه ۸۳ نفر (۲۹/۴٪) ۲۵-۲۱ ساله و ۷۵ (۲۶/۶٪) ۳۰-۲۶ ساله بودند. ۵۸ نفر (۵۶٪)، حاملگی اول بودند. بین نوبت حاملگی با کشت واژینال و رکتال مثبت مادران باردار ارتباط آماری معنی داری وجود نداشت ($P=۰/۲۲۸$) و ($P=۰/۸۸۵$). ۱۴۹ نفر (۵۲/۸٪) فارس و ۷۲ نفر (۲۵/۵٪) سیستانی بودند. بیشترین روش جلوگیری از بارداری، مقاربت منقطع ۱۱۹ (۴۲/۲٪) بود. ۵۴ نفر (۱۹/۱٪) جلوگیری نداشتند. ۴۶ (۱۶/۳٪) قرص، ۴۲ (۱۴/۹٪) کاندوم، ۱۹ (۶/۷٪) DMPA سه ماه یکبار و ۲ نفر (۰/۷٪) IUD بکار می بردند. ۱۶۰ نفر (۵۶/۷٪) ساکن و ۲۶۳ نفر (۹۳/۳٪) خانه دار بودند. ۹۸ مادر باردار (۳۴/۷۵٪) زایمان سزارین داشتند. علل باکتریال استقرار یافته واژن و رکتوم خانم های باردار به ۲ گروه اصلی کوکسی گرم مثبت و باسیل گرم منفی (اکثریت قریب به اتفاق موارد، *E. Coli*) تقسیم شدند. ۹۸ (۳۴/۸٪) کشت رکتال مثبت و ۱۴۵ (۵۱/۴٪) کشت واژینال مثبت داشتند. از ۹۸ کشت رکتال مثبت، ۴۹ نفر (۵۰٪) کوکسی گرم مثبت (۲/۰۴٪) استافیلوکوک اورئوس، ۴۳ مورد (۴۳/۸۷٪) استافیلوکوک اپیدرمیدیس و ۵ مورد (۵/۱٪) استافیلوکوک ساپروفیتیکوس و ۴۹ (۵۰٪) *E.coli* بودند. از ۱۴۳ کشت واژینال مثبت، ۱۳۶ (۹۵/۱٪) کوکسی گرم مثبت: ۳ مورد (۰/۲۴٪) استافیلوکوک اورئوس، ۱۱۸ مورد (۸۶/۷٪) استافیلوکوک اپیدرمیدیس و ۱۵ مورد (۱۱٪) استافیلوکوک ساپروفیتیکوس و ۷ مورد (۴/۹٪) *E.coli* بودند. از ۲۸۲ کشت رکتال ۲ کلبسیلا (۰/۷٪)، ۲ پروتئوس (۰/۷٪)، ۱ سودوموناس (۰/۳۵٪) نیز جدایه گردید. از ۲۸۲ کشت واژینال ۲ (۰/۷٪) نایسریا گونه جدا شد. مواردی نیز وجود داشته که نمونه ای آلوده به چند باکتری بود. ۲ کشت مثبت واژینال با GBS وجود داشت. ۱۶ (۵/۷٪) سپسیس مشکوک و ۱۸ (۶/۴٪) سپسیس بالینی داشتیم. ۱۳ (۱۳/۳٪) سپسیس بالینی از ۹۸ مادر با کشت رکتال مثبت تشخیص داده شد که در مقایسه با ۵ مورد (۲/۷٪) از ۱۸۴ مادر با کشت رکتال منفی از لحاظ آماری

مثبت ها (از جمله GBS) انجام شد (۱۲،۶،۹). بعد از ۲۴ ساعت رنگ آمیزی گرم صورت گرفت و در مورد ارگانسیم های گرم مثبت، تست کاتالاز انجام شد. تست Christie CAMP (Atkins Munch-Petersen test) جهت تشخیص اختصاصی GBS استفاده شد. آنتی بیوگرام با روش نفوذ در آگار (diffusion) با دیسک های آنتی بیوتیکی آمپی سیلین، سفازولین، اریترومیسین، وانکومایسین، جنتامایسین، آمیکاسین (ساخت شرکت بهارافشان، ایران) با رعایت فواصل استاندارد انجام شد (۱۹-۲۳). نوزادان مشکوک به سپسیس پیگیری و در سه دسته ثابت شده، مشکوک و بالینی طبقه بندی شدند (۱۸،۳). مقدار کمی CRP مثبت با کیت CRP-LIA (C-Reactive Protein-Latex Immunoturbidimetric Assay) Bionik آزمایش کمی آگلوتیناسیون لاتکس ساخت شرکت ایران تعیین شد. تست Complete Blood Count (CBC) (ترومبوسیتوپنی، تعیین درصد نوتروفیل نارس به توتال و وجود توکسیک گرانیولیشن، لکوپنی و نوتروپنی) برای تمامی نوزادان انجام گردید. از نوزادان دو نمونه کشت خون گرفته شد و در محیط های Blood agar، Chocolate agar و TSB) Tryptase Soy Broth (۱۲) قرار گرفتند و کشت در محیط اختصاصی Todd Hewith Broth و Mc Conkey agar انجام گرفت. نوزادان به صورت تجربی آمپی سیلین و یک آمینوگلیکوزید (جنتامایسین یا آمیکاسین) دریافت کردند (۲۵،۲۴). سپس سایر اطلاعات: سن حاملگی، زمان پارگی کیسه آب، سابقه پیلوفریت و... در مادر و دیسترس تنفسی، تب یا هیپوترمی نوزاد و... از پرونده مادر و نوزاد استخراج گردید (۱۲،۶،۵). توزیع فراوانی ارگانسیم ها واژن و رکتوم مادران بررسی شد. در نوزادان نیز وجود عوامل خطر بررسی شد. نتایج جهت تعیین وجود رابطه استقرار میکروبی واژن و رکتوم مادران با علل باکتریال شایع عفونت زودرس نوزادی و مقاومت میکروبی بررسی شد. داده ها، توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ تجزیه و تحلیل شد. جداول فراوانی برای توصیف داده ها، T-test برای متغیرهای کمی و آزمون Chi-square برای بررسی متغیرهای کیفی جهت مقایسه ارگانسیم های واژن و رکتوم استفاده شدند. ضریب اطمینان

استقرار میکروبی با سن مادر، BMI، نوبت حاملگی، قومیت، سطح تحصیلات، شغل، روش جلوگیری از بارداری، سابقه عفونت ادراری، سابقه واژینیت مادر، سابقه زایمان زودرس، ابتلاء مادر به بیماری زمینه ای (دیابت)، سن حاملگی در زمان زایمان و آپگار پایین در نوزاد متولد شده ارتباط آماری معنی داری وجود نداشت ($P < 0.05$). ۱۷۲ نوزاد دارای علائم سپسیس بودند (جدول ۴). تعداد گلبول های سفید خون کمتر از ۵۰۰۰ در ۷ مورد (۲/۵٪) بدست آمد. CRP مثبت < ۶mg/dl در ۱۶ نوزاد (۵/۷٪) وجود داشت. CRP مثبت < ۶mg/dl و ترومبوسیتوپنی با تعداد پلاکت > ۱۵۰۰۰ در ۱۱ نوزاد (۳/۹٪) وجود داشت و در صدر علائم آزمایشگاهی و پاراکلینیکی در نوزادان مورد مطالعه بود. یافته های آزمایشگاهی و پاراکلینیکی ارتباط معنی دار آماری با سپسیس زودرس نوزادی نداشتند ($P < 0.05$). (جدول ۴).

تفاوت معنی دار بود ($P = 0.001$). بیشترین مقاومت آنتی بیوتیکی کوکسی گرم مثبت رکتوم، نسبت به آمپی سیلین ۴۵ مورد (۹۷/۸٪) بود. *E.coli* رکتوم بیشترین مقاومت را نسبت به وانکومايسين (۱۰۰٪) داشت. بیشترین مقاومت آنتی بیوتیکی کوکسی گرم مثبت واژن به آمپی سیلین ۶۶ (۷۹/۵٪) بود. در *E.coli* واژن بیشترین مقاومت به آمپی سیلین و اریترومايسين ۷ (۱۰۰٪) بود (جدول ۲). نوع آنتی بیوتیک هایی که نسبت به آنها مقاومت نشان داده شده بود مشابه با آنتی بیوتیک های مورد مقاومت رکتوم بودند (جدول ۱). در رکتوم کوکسی گرم مثبت به وانکومايسين و *E.coli* به جنتامایسین حساستر بودند. در واژن کوکسی گرم مثبت به جنتامایسین و سفازولین و *E.coli* به آمپی سیلین حساستر بود. مقایسه توزیع فراوانی مقاومت چند دارویی در دو گروه کشت رکتال مثبت و واژینال مثبت در جدول ۳ نمایش داده شده است. بین نوع

جدول ۱- توزیع فراوانی مقاومت آنتی بیوتیکی در کوکسی گرم مثبت و اشرشیا کلی در مادران با کشت رکتال مثبت

کشت رکتال مادر	مقاومت به آنتی بیوتیک	(درصد) فراوانی
کوکسی گرم مثبت	AM	۳۴ (۷۳/۹)
	GM	۱ (۲/۲)
	AM, GM	۱۱ (۲۳/۹)
<i>E.coli</i>	جمع کل	۴۶ (۱۰۰)
	V	۲ (۴/۹)
	V, E, AM, CZ	۱۵ (۳۶/۶)
	V, AM	۱ (۲/۴)
	V, AM, E	۱۵ (۳۶/۶)
	V, E	۸ (۱۹/۵)
جمع کل	۴۱ (۱۰۰)	

توضیحات: v = وانکومايسين، e = اریترومايسين، cz = سفازولین، gm = جنتامایسین، am = آمپی سیلین، an = آمیکاسین

جدول ۲- توزیع فراوانی مقاومت آنتی بیوتیکی در کوکسی گرم مثبت و اشرشیا کلی در مادران با کشت واژینال مثبت

کشت واژینال مادر	مقاومت به آنتی بیوتیک	(درصد) فراوانی
کوکسی گرم مثبت	AM	۶۰ (۷۲/۳)
	GM	۱۷ (۲۰/۵)
	AM, CZ, E	۳ (۳/۶)
	AM, CZ, E, V	۳ (۳/۶)
<i>E.coli</i>	جمع کل	۸۳ (۱۰۰)
	AM, CZ, E	۱ (۱۴/۳)
	AM, CZ, E, V	۳ (۴۲/۹)
	AM, V, E	۳ (۴۲/۹)
	جمع کل	۷ (۱۰۰)

توضیحات: v = وانکومايسين، e = اریترومايسين، cz = سفازولین، gm = جنتامایسین، am = آمپی سیلین، an = آمیکاسین.

جدول ۳-مقایسه توزیع فراوانی مقاومت چند دارویی در ۲ گروه کشت رکمال مثبت و واژینال مثبت

کشت واژینال مثبت		کشت رکمال مثبت	
مقاومت به آنتی بیوتیک	(درصد) فراوانی	مقاومت به آنتی بیوتیک	(درصد) فراوانی
am,cz,e	۳(۳/۶)	am, gm	۱۱(۲۳/۹)
am, cz, e, v	۳(۳/۶)	جمع کل	۴۶(۱۰۰)
جمع کل	۸۳(۱۰۰)	am, cz, e, v	۱۵(۳۶/۶)
am, cz, e, v	۳(۴۲/۹)	v, am, e	۱۵(۳۶/۶)
v, am, e	۳(۴۲/۹)	v, am	۱(۲/۴)
am,cz,e	۱(۱۴/۳)	v, e	۸(۱۹/۵)
جمع کل	۷(۱۰۰)	جمع کل	۴۱(۱۰۰)

کوکسی گرم مثبت

E.coli

جدول ۴-توزیع فراوانی علائم بالینی، آزمایشگاهی و پاراکلینیکی در نوزادان مورد مطالعه

علائم بالینی	(درصد) تعداد نوزادان دارای علائم	تست آزمایشگاهی و پاراکلینیکی	(درصد) تعداد نوزادان با تست مثبت
سندرم زجر تنفسی در نوزاد	۵۱(۱۸/۱)	کاهش تعداد گلبولهای سفید خون کمتر از ۵۰۰۰	۷(۲/۵)
تب < ۳۸ درجه یا افت دمای بدن > ۳۸ درجه	۱(۰/۴)	کاهش تعداد نوتروفیل ها کمتر از ۱۵۰۰	۲(۰/۷)
خوب شیر نخوردن	۲۳(۸/۲)	تغییرات دژنراتیو برجسته در نوتروفیل ها	۰(۰)
بیحالی یا بیقراری	۳۰(۱۰/۶)	کاهش تعداد پلاکت > ۱۵۰۰۰	۱۱(۳/۹)
کاهش واکنشهای نوزادی	۱۹(۶/۷)	CRP مثبت < ۱mg/dl	۱۶(۵/۷)
رتگ پریدگی	۷(۲/۵)	طبیعی	۲۴۷(۸۷/۶)
کبودی پوست یا سیانوز	۸(۲/۸)	CXR ^۱ RDS ^۲	۲۸(۹/۹)
زردی	۵۴(۱۹/۱)	پنومونی	۷(۲/۵)
تشنج	۴(۱/۴)	کشت CSF ^۳ مثبت	۰(۰)
خونریزی از نقاط مختلف بدن	۰(۰)	کشت ادرار مثبت	۰(۰)
پر یا برجسته بودن ملاح	۱(۰/۴)	کشت خون مثبت	۰(۰)

توضیحات: ۱-CRP: پروتئین واکنش دهنده-C، ۲-CXR: گرافی ساده قفسه سینه، ۳-RDS: سندرم زجر تنفسی، ۴-CSF: مایع مغزی- نخاعی.

بحث

در این مطالعه، مشابه مطالعه شمسی زاده و همکاران در اهواز، سپسیس نوزادی قطعی وجود نداشت (۲). تنها ۲ کشت مثبت واژینال GBS وجود داشت ولی در مطالعه نوحی در ۲۵۰ خانم باردار ۵۱/۶ درصد GBS استقرار یافته بود. در ۴/۴ درصد از نوزادانی که از مادران استقرار یافته متولد شده بودند، نیز GBS استقرار داشت (۲۶). شیوع GBS و حساسیت به پنی سیلین در مطالعه ما و جاهد بزرگان کم بود (۱۰) و افزایش شیوع استاف ایپیدرمیدیس می تواند مانع از رشد استاف اورئوس و GBS شده باشد (۱۲). در مطالعه Tameliene استقرار میکروبی واژینال مادر با E.coli (۱۹/۹٪) و E.coli نوزاد (۱۴/۴٪) بود. برخلاف مطالعه ما، مقاومت E.coli واژن به آمپی سیلین (۲۲/۷٪) بود (۷). در هند کشت واژینال مادران و نوزادان مبتلا به سپسیس، با استافیلوکوک مقاوم به آمپی سیلین مثبت بود. E.Coli به وانکومایسین و آمیکاسین حساسیت داشت (۲۷). بیشترین مقاومت کوکسی گرم مثبت واژن و رکتوم، به آمپی سیلین و جنتامایسین بود. بیشترین مقاومت E.coli واژن به آمپی سیلین، اریترومایسین و وانکومایسین بود که برخلاف نتایج مطالعه حبیب زاده می باشد (۸). Devi و همکاران، از ۲۴۶ باردار ۴۰ مورد E.Coli از واژن جدایه کردند. ۳۴ مورد (۸۵٪) E.Coli حداقل به یک آنتی بیوتیک مقاوم بود. بیشترین مقاومت (۶۰٪) به سفوتاکسیم بود. ۱۲ جدایه (۳۰٪) نیز مقاومت به چند داروی آنتی بیوتیک (≤ ۳ دارو) داشتند. در آرژانتین مقاومت به آمپی سیلین ۴۸/۶٪ بود و کمترین مقاومت به سفالوسپورینها دیده شد (۲۸). پروفیلاکسی در مادران باردار تنها در مراکزی که مرگ و میر بالای نوزادی گزارش می شود، سپسیس نوزادی

در این مطالعه، مشابه مطالعه شمسی زاده و همکاران در اهواز، سپسیس نوزادی قطعی وجود نداشت (۲). تنها ۲ کشت مثبت واژینال GBS وجود داشت ولی در مطالعه نوحی در ۲۵۰ خانم باردار ۵۱/۶ درصد GBS استقرار یافته بود. در ۴/۴ درصد از نوزادانی که از مادران استقرار یافته متولد شده بودند، نیز GBS استقرار داشت (۲۶). شیوع GBS و حساسیت به پنی سیلین در مطالعه ما و جاهد بزرگان کم بود (۱۰) و افزایش شیوع استاف ایپیدرمیدیس می تواند مانع از رشد استاف اورئوس و GBS شده باشد (۱۲). در مطالعه Tameliene استقرار میکروبی واژینال مادر با E.coli (۱۹/۹٪) و E.coli نوزاد (۱۴/۴٪) بود. برخلاف مطالعه ما، مقاومت E.coli واژن به آمپی سیلین (۲۲/۷٪) بود (۷). در هند کشت واژینال مادران و نوزادان مبتلا به سپسیس، با استافیلوکوک مقاوم به آمپی سیلین مثبت بود. E.Coli به وانکومایسین و آمیکاسین حساسیت داشت (۲۷). بیشترین مقاومت کوکسی گرم مثبت واژن و رکتوم، به آمپی سیلین و جنتامایسین بود. بیشترین مقاومت E.coli واژن به آمپی سیلین، اریترومایسین و وانکومایسین بود که برخلاف نتایج مطالعه حبیب زاده می باشد (۸). Devi و همکاران، از ۲۴۶ باردار ۴۰ مورد E.Coli از واژن جدایه کردند. ۳۴ مورد (۸۵٪) E.Coli حداقل به یک آنتی بیوتیک مقاوم بود. بیشترین مقاومت (۶۰٪) به سفوتاکسیم بود. ۱۲ جدایه (۳۰٪) نیز مقاومت به چند داروی آنتی بیوتیک (≤ ۳ دارو) داشتند. در آرژانتین مقاومت به آمپی سیلین ۴۸/۶٪ بود و کمترین مقاومت به سفالوسپورینها دیده شد (۲۸). پروفیلاکسی در مادران باردار تنها در مراکزی که مرگ و میر بالای نوزادی گزارش می شود، سپسیس نوزادی

را کاهش می دهد(۲۹). در مطالعه جاهد بزرگان نیز ارتباطی بین سن، قومیت، سطح سواد، تعداد زایمان، وضعیت کیسه آب و تب مادر با کشت مثبت و منفی پیدا نشد(۱۰). ناظر نیز بین نتیجه مثبت کشت و سن بارداری، سابقه سقط، دیابت و فشار خون حاملگی ارتباطی نیافت، اما میزان استقرار میکروبی با پاریته بالاتر ارتباط معناداری داشت (۱۱). در مطالعه نامور جهرمی بین سن حاملگی، مدت پارگی کیسه آب و استقرار میکروبی مادران ارتباط وجود داشت (۱۶). در متاآنالیز Chan، تاکید بیشتری بر مداخلات زودرس در مادران شد(۳۰). بین سابقه عفونت ادراری مادر و کشت رکتال مثبت مادر ارتباط آماری وجود داشت ($P=0/03$) ولی عفونت ادراری با کشت واژینال مثبت ارتباطی نداشت ($P=0/156$). در موارد آپگار پایین کشت مثبت رکتال بیشتر از کشت مثبت واژینال بود ولی اختلاف معنی دار نبود ($P<0/05$). در مطالعه مشابه، سپسیس نوزادی *E. coli* بیشتر از *GBS* با آپگار دقیقه ۵، >7 ارتباط داشت. سپسیس زودرس *E. coli* با موربیدیت و مورتالیته بالاتری نسبت به *GBS* همراه بود (۳۱،۴). Simenson و همکاران نیز *E. coli* را شایعترین فاکتور مرگ و میر نوزادی گزارش کردند (۲۵). OCPs و کاندوم، کشت واژینال را بیشتر از رکتال مثبت می کردند ولی اختلاف معنی دار نبود ($P>0/05$). مشابه مطالعه خلیلی متین زاده سپسیس در نوزادان ترم (≤ 37 هفته) بیشتر بود که شاید به علت بیشتر بودن نوزادان ترم بستری شده باشد(۳۲،۳۱). زردی ($1/19/1$) ۵۴ نفر، RDS ($1/18/1$) ۵۱ در صدر علائم تشخیصی نوزادان بودند و ارتباط معنی داری با سپسیس بالینی و مشکوک داشتند ($0/05$). که شبیه سایر مطالعات بود(۳۱،۳۲). در مطالعه برنا RDS ($1/53$)، آپنه ($26/$)، پتشی و پوست لکه لکه ($47/$) در گروه سپسیس قطعی بیشتر مشاهده شد(۳۳). در مطالعه عرب ۷۴ درصد رفلکس های نوزادی کاهش یافته بود(۳۴). در اسپانیا شایعترین ارگانسیم ها طی سالهای ۱۹۷۷ تا ۱۹۹۱ کلبسیلا و استافیلیدر میدیس و در سالهای ۱۹۹۲ تا ۱۹۹۷ انتروباکتر گزارش شد. در دوره های متفاوت و هر بیمارستانی ممکن است ارگانسیم های شایع تغییر کند(۳۵). در برخی مطالعات کشت ادرار با کلبسیلا $57/8$ درصد و *E. coli* $21/5$

درصد مثبت بود(۳۱) ولی در این مطالعه کشت ادرار مثبت نوزاد نداشتیم که بدلائل آزمایشگاهی، نمونه گیری، مصرف زودرس آنتی بیوتیک در مادر و نوزاد، رعایت استریلیتی در واحد نوزادان و عدم ارتباط بین استقرار میکروبی واژن و رکتوم مادر با نوزاد است. CRP مثبت ($16/5/7$) بود که با مطالعه خلیلی متین زاده $6/8$ درصد تطابق داشت(۳۱). CRP به عنوان تست اولیه در سپسیس > 10 درصد تشخیص کمک می کند(۳۶،۳۲). $WBC > 5000$ در $7/2/5$ مشابه نتایج مطالعه خلیلی متین زاده ($0/7$) بود. در سپسیس زودرس $1/3$ درصد نوزادان WBC طبیعی و 5 درصد نوزادان کاهش تا 5000 و در تعدادی از مطالعات افزایش < 20000 داشتند (۳۸،۳۷،۳۱). در مطالعه برنا CRP مثبت و لکوسیتوز شایعترین یافته آزمایشگاهی در گروه سپسیس قطعی و مشکوک بود. اختلالات اسید و باز(۶۷/)، هیپوکلمی (۳۷/)، هیپو یا هیپرناترمی(۳۲/). در گروه سپسیس قطعی شایعتر بود(۳۳). مطالعه عرب ۲۲ درصد لکوپنی، ۲۸ درصد باندمی، ۳۶ درصد ترومبوسیتوپنی و ۴۶ درصد اختلالات انعقادی وجود داشت (۳۴). در مطالعه حاضر $11/3/9$ ترومبوسیتوپنی نسبت به مطالعه مشابه ($21/$) (۳۱)، کمتر بود و می تواند ناشی از تنوع در تظاهرات آزمایشگاهی سپسیس باشد. یافته های پاراکلینیک ارتباط معنی دار آماری با سپسیس زودرس نوزادی نداشتند ($P>0/05$). محدودیت های مطالعه حاضر عدم امکان استفاده از تجهیزات آزمایشگاهی جدیدتر PCR، مشابه بودن علائم بالینی و پاراکلینیک سپسیس با RDS، هیپوگلیسمی، زردی نوزادی و... بود. کشت خون، ادرار و CSF مثبت در نوزادان نداشتیم. در سپسیس نوزادی موارد واقعی کمتر از مشکوک است و آزمایشگاه نقش مهمی در این زمینه دارد(۳۹،۴۰).

نتیجه گیری

کشت رکتال مثبت در سپسیس بالینی مؤثر است. کشت واژینال مثبت با *E. coli* در ایجاد سپسیس مشکوک مؤثر است. کوکسی های گرم مثبت به آمپی سیلین و جنتامایسین مقاومند.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه دوره تخصص دکتر آرزو نوذری دستیار زنان و زایمان دانشکده پزشکی گرگان به شماره ثبت ۴۲ می باشد. بدینوسیله از کارکنان شریف آزمایش بیمارستان صیاد شیرازی سپاسگزاری می گردد.

References

- Cunningham FG, Leveno KG, Bloom SL, Has JC, Gillstrap LC, Wenstrom KD. William's Obstetrics. 22nd ed. New York: McGrawHill; 2010.
- Shamsizadeh A, Hayatdavoodi A, Parishan Sheida A, Samarbarf A, Dehdashtian M, Montazeri EA. Study of the bacterial agents of neonatal sepsis in hospitalized septic neonates in Ahvaz Abuzar and Imam Khomeini hospitals, 2005-2006. Journal of Ahvaz University of Medical Sciences. 2007; 7(3): 377-384. [Persian]
- Polin RA, the Committee on Fetus and Newborn. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis a clinical report. Pediatrics. 2012; 129(5); 1006-1018.
- Afjeii SA, Karimi A, Rafiee Tabatabaei S, Gul Nabi A, Fahimzadeh S AR. Evaluation of neonatal sepsis in Tehran Mehديه hospital with using the Bactec blood culture. Islamic Azad University of Medical Sciences Journal of Medicine. 2009; 19(2): 139-145. [Persian]
- Fatemi F, Pakzad P, Zeraati H, Talebi S, Asgari S, Akhondi MM, et al. Comparative molecular and microbiologic diagnosis of vaginal colonization by group B streptococcus in pregnant women during Labor. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2010; 13(4): 183-188.
- Nakhaei moghadam M. Recto-Vaginal colonization of group B streptococcus in pregnant women referred to a hospital in Iran and its effect on Lactobacillus Normal Flora. Journal of Biological Sciences. 2010; 10(2): 166-9.
- Tamelienè R, Barçaitè E, Stonienè D, Buinauskienè J, Markūnienè E, Kudrevičienè A and et al. Escherichia coli Colonization in Neonates: Prevalence, Perinatal Transmission, Antimicrobial Susceptibility, and Risk Factors. Medicina (Kaunas). 2012 Apr; 48(2):71-6.
- Habibzadeh SH, Arzanlou M, Jannati E, Asmar M, Azari M, Fardiazar Z. Maternal Carriage of Group B Streptococcus in Ardabil, Prevalence and Antimicrobial Resistance. Journal of Ardabil University of Medical Sciences. 2010; 10(1): 14-20. [Persian]
- Shahbazian N, Rajabzade A, Alavi M. Group B streptococcus prevalence of vagina and anorectum in pregnant women between 35-37 week gestations. Journal of Biological Sciences. 2007; 6(54): 294-8. [Persian]
- Jahed T, Khoshnood Shariati M, Zafarghandi A, Darabi P, Karimi A. Frequency of Group B Streptococcus colonization and antibiogram in women at 35-37 weeks of gestation visited in prenatal clinic of Mahdiah Hospital in 2008. Pejouhandeh. 2011; 16(3): 139-43. [Persian]
- Nazer MR, Rafiei Alavi E, Nazer E, Khamechi M. Prevalence of Group B Streptococcus Vaginal Colonization in The Third Trimester of Pregnancy. Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences. 2011; 19(1) Mar-Apr: 13-23. [Persian]

E.Coli نیز به آمپی سیلین، اریترومایسین و وانکومایسین مقاوم بود. با توجه به شایع نبودن GBS در منطقه، بهتر است در مورد پروفیلاکسی GBS در زنان باردار تجدید نظر شود. به دلیل مقاومت به آمپی سیلین، سفازولین با توجه به ایمنی در بارداری و حساس بودن ارگانسیم ها توصیه می شود.

- Nili F, Nayeri F, Borna S. Relationship 'Between' the Prevalent Microbial Organism involving Neonatal Sepsis and Microbial flora colonized in Vagina and Rectum of Pregnant Women. The Journal of Faculty of Medicine TUMS. 2006; 10: 859-68. [Persian]
- Hamed A, Akhlaghi F, Seyedi SJ and Kharazmi A. Evaluation of Group B Streptococci Colonization Rate in Pregnant Women and Their Newborn. Acta Medica Iranica. 2012; 50(12): 805-808.
- Dechen TC, Sumit K, Ranabir P. Correlates of vaginal colonization with group B streptococci among pregnant women. J Glob Infect Dis. 2010; 2(3): 236-41.
- Abdollahi Fard S, Ghotaslou R, Zafardoost S. Study on colonization of group B streptococcus and relationship with prenatal complication in pregnant women referred to Alzahra hospital. Journal of Biological Sciences. 2008; 7(3): 726-8.
- Namavar Jahromi B, Poorarian S, Poorbarfehee S. The prevalence and adverse effects of group B streptococcal colonization during pregnancy. Arch Iran Med. 2008; 11(6): 654-7.
- Kim EJ, Ki M, Oh KY, Song Y R, Kim MY, Yang JH, etal. Risk Factors for Group B Streptococcus Colonization among Pregnant Women in Korea. Epidemiology and Health 2011; 33: 1-7.
- Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010; 59: 1-36.
- Marconi C, Rocchetti TT, Rall VL, Carvalho LR, Borges VT, Silva MG. Detection of Streptococcus agalactiae colonization in pregnant women by using combined swab cultures: cross-sectional prevalence study. Sao Paulo Med J. 2010; 128(2): 60-2.
- Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clin Infect Dis. 2013 Aug 15; 57(4): 22-121.
- Shin YJ, Ki M, Foxman B. Epidemiology of neonatal sepsis in South Korea. Pediatr Int. 2009; 51(2): 225-232.
- Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. Pediatrics. 2008; 121(4): 689-692.

23. Meyn LA, Kroh MA, Hillier ShL. *Rectal colonization by group B streptococcus as a predictor of vaginal colonization*. Am J Obstet Gynecol. 2009; 201(1): 1-76.
24. Busetti M, D'Agaro P, Campello C. *Group B streptococcus prevalence in pregnant women from North-Eastern Italy: advantages of a screening strategy based on direct plating plus broth enrichment*. J Clin Pathol. 2007; 60(10): 1140-1143.
25. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair ShF, Davies HD. *Early-Onset Neonatal Sepsis*. American Society for Microbiology. Clin Microbiol Rev. 2014; 27(1): 21-47.
26. Noohi AH, Mirfazeli A, Sedehi M, Najafi L. *GBS colonization in pregnant women and their newborns in Gorgan- North of Iran. Proceeding of the 23rd International Congress of pediatrics*. Neonatology Abstracts. Tehran University of Medical Sciences. 2011; 43. [Persian]
27. Basu S, Ingale SY, Potdar VR, Patil B, Aundhakar CD. *The Study of the Pattern of Maternal Vaginal Flora in Labour and Its Association with Neonatal Sepsis*. International Journal of Recent Trends in Science and Technology 2014; 10(1): 10-19.
28. Devi U, Barman N, Barua P, Malik V, Kumar Das J, Baruah P, et al. *Vaginal Carriage of Antibiotic Resistant Escherichia coli by Pregnant Women: A Concern for the Neonate*. Clinical Microbiology. 2014; 3(4): 153-157.
29. Chan GJ, Stuart EA, Zaman M, Mahmudi AA, Baqui AH, Black RE. *The effect of intrapartum antibiotics on early-onset neonatal sepsis in Dhaka, Bangladesh: a propensity score matched analysis*. BMC Pediatrics. 2014; 14:104-7.
30. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. *Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis*. PLoS Med. 2013; 10(8): 100-105.
31. Khalili matin zadeh Z, Amirsalari S, Kaveh Manesh Z, Afsharpeyman Sh, Torkaman M. *Evaluation of the most common clinical signs and laboratory findings of neonatal sepsis in in Baqyatallah and Najmie Hospitals from 1380 to 1384*. J Mil Med. 2007; 9(3): 233-240. [Persian]
32. Marcdante K, Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB. *Nelson Essentials of Pediatrics*. 2010; 6th ed, Elsevier Health Sciences, 2010.
33. Borna H, Zaeri F, Sabzi A. *Evaluation of clinical and laboratory in neonates suspected for sepsis*. Daneshvar. 2005. 12: 1-8. [Persian]
34. Arab Mohammad Hosseini A. *Clinical, laboratory findings and prognosis of neonatal sepsis: survey of 100 cases*. RJMS. 1996; 2(4): 248-253. [Persian]
35. Madzivhandila M, Adrian PV, Cutland CL, Kuwanda L, Schrag SJ, Madhi SA. *Serotype distribution and invasive potential of group B streptococcus isolates causing disease in infants and colonizing maternal-newborn dyads*. PLoS One. 2011; 6(3): 1-6.
36. Ventetuolo CE, Levy MM. *Biomarkers: diagnosis and risk assessment in sepsis*. Clin Chest Med. 2008; 29(4): 591-603.
37. Lemus-Varela Mde L, Alberto VS, Arriaga-Dávila Jde J. *Clinical and laboratory parameters in neonatal nosocomial sepsis*. Gac Med Mex. 2008; 144(5): 409-11.
38. Chiesa C, Panero A, Osborn J, Simonetti AF, Pacifico L. *Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Clinical and Laboratory Challenge*. Clinical Chemistry. 2004; 50(2): 279-287.
39. El Aila NA, Tency I, Claeys G, Saerens B, Cools P, Verstraelen H, et al. *Comparison of different sampling techniques and of different culture methods for detection of group B streptococcus carriage in pregnant women*. BMC Infect Dis. 2010; 29; 10: 285-292.
40. Chu YW, Tse C, Tsang GK, So DK, Fung JT, Lo JY. *Invasive group B Streptococcus isolates showing reduced susceptibility to penicillin in Hong Kong*. J Antimicrob Chemother. 2007; 60(6): 1407-9.

Relationship between Antimicrobial Resistance to Bacteria in the Vagina and Rectum of Pregnant Women and Early Neonatal Sepsis

Gharahjeh, S. (MD)

Infertility Speciality, Department of Obstetric & Gynecology, Shariati hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Nowzari, A. (MD)

Resident, Department of Obstetric & Gynecology, Sayad Shirazi hospital, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

Azarhoush, R. (PhD)

Associate professor of Pathology, Department of pathology, Panje Azar hospital, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

Fuladi nejad, M. (MD)

Associate professor of Pediatrics, Department of pediatrics, Taleqani hospital, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

Nematollahi, N. (PhD)

Assistant professor of Radiology, Department of radiology, Panje Azar hospital, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

Aryaei, M. (MSc)

MSc of Epidemiology, Deputy of Research & Tecnology, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

Corresponding Author: Noroozi, M.

Email: mnoroozi@ymail.com

Received: 12 Aug 2014

Revised: 23 Aug 2014

Accepted: 27 Aug 2014

Abstract

Background and Objective: Neonatal sepsis is a remarkable factor in mortality, morbidity, neonatal and perinatal complications. *Group B Streptococcus (GBS)* is the primary cause of invasive disease in infants and pregnant women. This study aimed to determine the relationship between antimicrobial resistance of the bacteria colonized in the vagina and rectum of pregnant women and early neonatal infection.

Material and Methods: In this prospective study conducted on 282 pregnant women, bacterial sensitivity to ampicillin, cefazolin, erythromycin, vancomycin, gentamicin, amikacin was measured. Furthermore, the relationship between rectal and vaginal colonization of mothers and early neonatal sepsis was evaluated.

Results: Of 98 positive rectal cultures, 49 (50%) were *Gram-positive cocci* and 49 (50%) *E.coli*. of 143 positive vaginal cultures, 136 (95.1%) were *Gram-positive cocci*, 7 (4.9%) were *E.coli* and two were positive *GBS*. We could find definitive neonatal sepsis. Significant correlation was found between a history of urinary tract infection and the mother's positive rectal culture ($P = 0.03$).

Conclusion: Clinical sepsis in neonates is correlated with positive rectal culture ($P = 0.001$) and the positive *E.coli* vaginal cultures is associated with suspected neonatal sepsis ($P = 0.007$). *Gram-positive cocci were resistance to ampicillin and gentamicin, and E.coli was resistant to ampicillin, erythromycin and vancomycin.* Because of resistance to ampicillin, we recommend cefazolin due to its sensitivity to organisms and safety in pregnancy.

Keywords: Antibacterial Agents, Escherichia Coli, Gram-Positive Cocci, Newborn, Sepsis