

بررسی نتایج مصرف آنتی بیوتیک در سپتی سمی گرم منفی کودکان و نوزادان

دکتر سید حسین مجتبیایی* - دکتر اسماعیل نورصالحی**

* استادیار گروه اطفال - دانشگاه علوم پزشکی گیلان

** متخصص کودکان و نوزادان - بیمارستان هفده شهریور رشت

مقدمه

سپتی سمی یا باکتری می عامل شایع مرگ و میر و ناتوانی در مراکز پزشکی اطفال است که توسط طیف وسیعی از ارگانیسم های گرم مثبت و منفی ایجاد می گردد و از منابع مشخصی مثل سیستم گوارشی، تناسلی - ادراری، تنفسی، و پوست سرایت می نماید. ارگانیسم های گرم منفی در بیش از ۵۰٪ موارد در سنین اطفال مسئول بروز آن هستند (۱).

در کودکان نرمال (غیر از دوره نوزادی) پنوموکوک، هموفیلوس آنفولانزا و سالمونلا شایعترین ارگانیسم های جدا شده در مواردی هستند که بیمار با تب و لکوسیتوز مراجعه می کند و از نظر بالینی نیز مشکوک به باکتری می نیست. ولی در نوزادان عفونت گرم منفی روده ای و هم چنین استافیلوکوک ارئوس و اپیدرمیدیس و قارچ ها شایعترین ارگانیسم های جدا شده از خون را تشکیل می دهند که در این مورد وسائل داخل عروقی، کاتتر ادراری و لوله داخل نایی، شیمی درمانی و درمان با استروئیدها، زمینه را برای کاهش سیستم ایمنی و عفونت بیمارستانی مساعد می کنند (۱). سپسیس (Sepsis) یک رویداد کلینیکی عفونی است که همراه پاسخ التهابی سیستمیک می باشد و با دو یا بیشتر از حالات ذیل همراه است:

دمای بدن بالای ۳۸ یا کمتر از ۳۶ درجه سانتی گراد، تعداد نبض بیشتر از ۹۰ یا بالای دو انحراف معیار مناسب باسن، تنفس بیشتر از ۳۰ یا بالای دو انحراف معیار از حد نرمال،

PCO₂ کمتر از ۳۲ mmHg، تعداد WBC بالاتر از ۱۵ هزار یا کمتر از ۵ هزار در mm³ و تعداد باندسل بیشتر از ۱۰٪ کل سلولهای پلی مورفونوکلئار (۲). شوک سپتیک به مواردی اطلاق می شود که علائم فوق همراه کاهش پرفوزیون بافتی و افت فشارخون باشد (مخصوصاً اگر این کاهش فشار به مایع درمانی و احیاء پاسخ ندهد) (۱).

بررسی تشخیص و درمانی انجام شده جهت معلوم نمودن سپتی سمی گرم منفی در بیمارستان کودکان هفده شهریور رشت، پیدا نمودن عوامل همراه با آن و نهایتاً انتخاب آنتی بیوتیک مناسب (چه در مرحله اولیه و تجربی و چه پس از مشخص شدن نتیجه حساسیت آنتی بیوتیکی) هدف اصلی مشاهدات ما را تشکیل داده است. فرض ما در این تحقیق براین اساس بوده که آنتی بیوتیک های مختلف بر روی انواع مختلف باکتری های گرم منفی تأثیرات متفاوتی دارند، پس نتیجه اطلاعات استخراج شده می تواند راهنمای مفیدی در درمان بیماران این مرکز باشد. بدین نحو که شایعترین عامل عفونی احتمالی مسئول سپتی سمی گرم منفی و حساسترین آنتی بیوتیک انتخابی در هنگام بستری تعیین و تجویز گردد (یعنی قبل از دریافت جواب حساسیت آنتی بیوتیکی گزارش شده توسط آزمایشگاه). علاوه بر آن به طور اختصاصی تأثیر داروی سفالوسپورین نسل سوم بر روی درمان این

عفونت‌ها بررسی گردد. زیرا اخیراً استفاده از این دارو در بخش‌های نوزادان و کودکان با سن بالا رایج شده است تا در مجموع اپیدمیولوژی و حساسیت فلورمیکروبی به آنتی‌بیوتیک‌ها تا حد زیادی معلوم گردد. محدودیت‌هایی در این تحقیق وجود داشت از جمله گاهی نمونه در شرایط استریل تهیه نگردید و نتیجتاً آلودگی محیط خارجی در نمونه کشت بروز نمود که این مسئله به دو شکل رشد پلی میکروبیال در نمونه کشت خون و گاهی رشد تک میکروبی ولی حال بالینی مساعد بیمار (بدون دریافت درمان) همراه بوده است که موارد فوق به عنوان آلودگی در نظر گرفته نشد و لذا جزو نمونه‌ها آورده نشد و فقط مواردی به عنوان سپتی سمی انتخاب شدند که علاوه بر کشت خون مثبت تک میکروبی، تطبیق بالینی با حال عمومی بیمار از نظر سپتی سمی نیز وجود داشته است.

مواد و روش‌ها

این تحقیق به صورت آینده‌نگر و توصیفی در طی مدت یک سال (از شهریور سال ۸۱ تا ۸۲) در بیمارستان کودکان هفده شهریور انجام گرفته است. حال بالینی بیماران از نظر علائم سپتی سمی و کشت خون و ریدی راهنمای اصلی در این بررسی بوده است. با ویزیت روزانه بیماران در بخش و انجام کشت خون در یک بطری هوازی و در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد و بازدید روزانه یکبار از نظر رشد باکتری توسط کارشناس آزمایشگاه به این هدف نائل آمدیم. ضمناً حساسیت آنتی‌بیوتیکی توسط دیسکهای آنتی‌بیوگرام برای پنج نوع آنتی‌بیوتیک آمپی سیلین، جنتامایسین، آمیکاسین، سفتری زوکسیم و سفالوتین انتخاب گردید.

کل موارد پذیرش شده در طی این مدت حدود ۴۴۰۰ نفر بوده است که از همه موارد پذیرش شده ۲۵٪ نوزادان، ۲۱٪ یکماه تا ۲ سال، ۱۸٪ ۲ تا ۵ سال و ۳۶٪ بالای ۵ سال بوده‌اند. چون میکروب‌های متفاوت گرم منفی که قادر به

ایجاد علائم سپتی سمی بودند حساسیت‌های آنتی‌بیوتیکی متفاوتی داشتند لذا مشخص نمودن این حساسیت آنتی‌بیوتیکی (هم به صورت آزمایشگاهی و هم به صورت تأثیر بالینی) هدف اصلی کار قرار گرفت. همراه آن سن شیوع، میکروب شایع در هر سن نیز در گروه‌های چهارگانه صفر - یک‌ماه، ۱ ماه - ۲ سال، ۲ - ۵ سال، و بالای ۵ سال نیز بررسی گردید. عوامل مساعد کننده یا بیماری زمینه‌ای با عنوان عوامل همراه با سپتی سمی گرم منفی تا حد امکان مشخص شد.

نمونه‌ها از بیماران بدحال بستری شده در بخش‌ها تهیه گردید و بدیهی‌ست که از همه بیماران کشت خون مثبت به دست نیامد. بنابراین فقط مواردی انتخاب شدند که علاوه بر حال عمومی بد (مطابق با سپتی سمی) کشت خون مثبت نیز پیدا کرده باشند و مجموعاً ۵۰ مورد به عنوان سپتی سمی واقعی با باکتری گرم منفی به دست آمد. البته تعداد کشت‌های مثبت بیشتر از این تعداد بوده است ولی ناشی از میکروب‌های گرم مثبت (۳٪) بوده و یا این که کشت خون مثبت با حال بالینی تطبیقی نداشته است (مخصوصاً در نوزادان) و لذا آلودگی قلمداد نگردید و از شمارش نمونه‌ها حذف گردید.

نتایج

ارگانیسم‌های شایع به ترتیب شامل E-coli، کلبسیلا و در مراحل بعدی آنتروباکتر سودوموناس بوده است. با در نظر گرفتن تفکیک گروه‌های سنی برای هر یک از میکروب‌های گرم منفی مشخص شد که E-coli (۴۶٪) و کلبسیلا (۲۷٪) شایعترین عوامل عفونی دوران نوزادی بوده‌اند که ارجحیت نیز با E-coli بوده است ولی در سنین پس از نوزادی سودوموناس و سالمونلا شایعترین مواد بوده‌اند.

درمورد باکتری‌می با هرپاتوزن در هر گروه سنی بدین ترتیب مشخص شد که در گروه سنی صفر - یک ماه (نوزادان) از سایر رده‌های سنی شایع‌تر بوده است (۸۶٪)

پس از آن در گروه بالای ۵ سال (۱۰٪) و بالاخره در سایر رده‌های سنی (بالای یک ماه تا ۵ سال) شیوع سپتی سمی خیلی کمتر (۳٪) بوده است. حساسیت آنتی‌بیوتیکی نسبت به این چهار میکروارگانیسم مشخص گردید بیشترین حساسیت مربوط به آمیکاسین بوده. تغییرات چشمگیری در نحوه پاسخ E-coli نسبت به جرم‌های دیگر در پاسخ به حساسیت آنتی‌بیوتیکی مشاهده گردید به این معنی که پاسخ آزمایشگاهی E-coli (Invitro) نسبت به آمینوگلیکوزید (آمیکاسین) و سفالوسپورین نسل سوم تقریباً مساوی بوده است. (E.Coli ۶۰٪ حساسیت به آمیکاسین و سفالوسپورین نسل سوم داشت). در مورد کلبسیلا مقاومت بیشتری نسبت به سفالوسپورین نسل سوم وجود داشت (۶۰٪) ولی در عوض حساسیت زیاد نسبت به آمیکاسین مشاهده شده است (۱۰۰٪). در صورتی که همین عامل عفونی حساسیت خیلی کمی به آمینوگلیکوزید دیگری یعنی جنتامایسین (۱۶٪) داشته است. هر دو عامل عفونی (E-coli و کلبسیلا) تقریباً نزدیک به ۱۰۰٪ نسبت به آمپی سیلین و سفالوسپورین نسل اول مقاوم بودند.

در مورد سودوموناس آئروژنیوزا نیز حساسیت به آمیکاسین بسیار بهتر از نسل سوم بوده است. (۱۰۰٪ در مقابل ۱۶٪) البته سفالوسپورین نسل سوم سفتازیدیم که تأثیر مناسبی روی این میکروب دارد در دسترس نبوده است واز سفتی زوکسیم استفاده شده است. ضمناً پاسخ به جنتامایسین نیز در (۶۶٪) موارد وجود داشته است. در مورد آنتروباکتر نیز اگرچه حساسیت به آمیکاسین به اندازه کلبسیلا نبوده ولی در مقایسه با نسل سوم بیشتر بوده است (۷۰٪ در مقابل ۲۰٪) و پاسخ متوسطی نیز به جنتامایسین وجود داشته است (۳۰٪).

بررسی ریسک فاکتورهای سپتی سمی در ۳۷ بیمار نشان داد که سابقه‌ی تعویض خون و داشتن کاتتر ورید نافی از بقیه موارد شیوع بیشتری داشته (۱۲٪) و پس از آن همراهی عفونت ادراری قرار داشته است (۱۰/۵٪) و در

مراحل بعد نارسایی و بیماری‌های مادرزادی قلبی شیوع داشتند (۵-۴٪) بدخیمی و حالت‌های پس از جراحی (اکثراً جراحی شکم) و پارگی کیسه آب مادر نیز شیوع کمتری داشته‌اند (۲ مورد پارگی کیسه آب وجود داشت). در بیشتر موارد علت و منبع عفونت ناشناخته ماند ولی در ۴۰٪ موارد علائم عفونت موضعی وجود داشته است که شایعتر از همه UTI و سپس عفونت تنفسی تحتانی و در مراحل بعد عفونت GI و سایر مناطق مثل پوست و عفونت‌های مفصلی - استخوانی بوده است. E-coli شایعترین جرم به دست آمده در عفونت‌های ادراری و تناسلی بود ولی در عفونت‌های شکمی و پوستی ارجحیت با سایر میکروب‌ها مثل سالمونلا، آنتروباکتر و سودوموناس بوده است. شوک سپتیک و نارسایی تنفسی جزو عوارض بودند (۶٪).

کل موارد مرگ و میر ۸٪ بوده است که از آن میان نارسایی در نوزادان و بدخیمی در سنین بالاترین شایعترین عوامل همراه با مرگ و میر بودند.

بحث و نتیجه گیری

در سپتی سمی لازم است پس از انجام آزمایشات و برداشت نمونه‌های لازم و قبل از آماده شدن جواب کشت خون و حساسیت آنتی‌بیوتیکی، درمان آنتی‌بیوتیکی اولیه به طور تجربی شروع گردد. با توجه به این که میکروب‌های دخیل در سپتی سمی در مناطق مختلف جهان متفاوت هستند لذا لازم است میکروب‌های شایع و مشخصات اپیدمیولوژیک سپتی سمی در هر منطقه جداگانه بررسی شود (۲).

در این مطالعه E-coli شایعترین ارگانیسم جدا شده در سپتی سمی گرم منفی این بیمارستان بوده است. در یک مطالعه از ۴۶۸۶ عفونت بیمارستانی در اطفال E-coli شایعترین ارگانیسم بوده و سپس سودوموناس، کلبسیلا و آنتروباکتر در مراحل بعد شیوع داشته‌اند (۵ و ۳)

حساسیت آنتی بیوتیکی زیادی برای کلبسیلا و سودومونا نسبت به آمیکاسین وجود داشت که در مقایسه این حساسیت نسبت به نسل سوم سفالوسپورین کمتر بوده است. آنتروباکتر نیز تقریباً همین نسبت حساسیت را در دو گروه آنتی بیوتیکی دارا بود ولی در مورد E-coli وضع متفاوت بود و تغییر چشمگیری در الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی مشاهده گردید. بدین ترتیب که پاسخ به آمینوگلیکوزید و نسل سوم سفالوسپورین مساوی بوده است. با توجه به اینکه E-coli شایعترین ارگانیسم در گروه سنی نوزادان بوده است که از حساسیت خوبی نیز نسبت به سفالوسپورین نسل سوم برخوردار می باشد (۶۸٪) به نظر می رسد درمان با این نوع آنتی بیوتیک برای این عوامل عفونی مناسب باشد.

به نظر می رسد درمان تجربی (یعنی قبل از مشخص شدن جواب کشت خون) بهتر است شامل آمینوگلیکوزید (ترجیحاً آمیکاسین) باشد و سپس در صورت وجود E-coli در نمونه کشت خون و عدم جواب بالینی به درمان از درمان با سفالوسپورین نسل سوم استفاده شود. در عمل نیز ۶۰٪ بیماران در این بررسی با نسل سوم سفالوسپورین (سفتی زوکسیم و سفتریاکسون) و ۴۰٪ باقیمانده با آمینوگلیکوزید (آمیکاسین و جنتامایسین) درمان شدند.

مطالعه ما نسبت به مطالعه ذکر شده بوده باشد.

آمار مرگ و میر (۸٪) شبیه آمار سایر مطالعات است (۴).

با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می رسد در این مرکز درمانی در موارد مشکوک به سپتی سمی گرم منفی توصیه ها و نکات زیر برای پزشکان مفید است:

۱- شیوع سوش های جدا شده در گروه های سنی مختلف متفاوت است. به طوری که در دوره نوزادی، شایعترین سوش گرم منفی جدا شده E-coli بوده که در ۸۲٪ موارد به جنتامایسین مقاوم است. (۵) ترکیب آمپی سیلین + جنتامایسین در مقایسه با آمپی سیلین + آمیکاسین برای درمان سپتی سمی گرم منفی بخش نوزادان (که در بیش از ۹۳٪ موارد شامل E-coli، کلبسیلا و آنتروباکتری می باشد)

بین حساسیت به درمان بطور In vitro و حساسیت بالینی یعنی بطور In vivo اختلافاتی موجود بود بدین نحو که: در ۱۴٪ موارد علی رغم حساسیت آزمایشگاهی به آمیکاسین درمان شروع شده با داروی نسل سوم (سفتریاکسون) ادامه یافت (به علت مساعد بودن حال بالینی بیمار علی رغم جواب آزمایشگاه) درمان تغییر داده نشد در ۱۹٪ موارد علی رغم مقاومت آزمایشگاهی به نسل سوم پاسخ بالینی مناسب بود و لذا باز هم درمان با نسل سوم سفالوسپورین ادامه داده شد بنابراین جواب بالینی به درمان نیز مهم است. به نظر می رسد پاسخ بالینی به درمان با نسل سوم سفالوسپورین در عفونت های گرم منفی این بیمارستان به مراتب بیش از پاسخ آزمایشگاهی گزارش شده می باشد.

در مورد بیماری زمینه ای و عوامل خطر که در ۷۱٪ موارد دیده شد نتایج مشابه سایر مطالعات انجام شده می باشد (در یک مطالعه ۶۸٪ موارد بیماری زمینه ای (۴) و ۷۳٪ عوامل زمینه ساز در مطالعه داپسون (۳) شایعترین علت همراه کاتتر ورید نافی و تعویض خون بوده است). آمار کمتر بدخیمی (در ۴٪ موارد) در مقایسه با مطالعه مشابه (۴) که ۳۲٪ بوده می تواند به دلیل تعداد زیادتر نوزادان در

ترکیب ضعیف تری می باشد و حداقل برای بیماران بدحال با شوک سپتیک یا مننژیت گرم منفی بهتر است از ابتدا آمیکاسین شروع گردد (به جای جنتامایسین)

۲- استفاده تنها از آمپی سیلین برای پوشش دادن

باکتری های گرم منفی در این بیمارستان توصیه نمی شود زیرا E-coli فقط در کمتر از ۱۰٪ موارد به آن حساس بوده و سه سوش شایع دیگر تقریباً از نظر آزمایشگاهی در همه موارد مقاوم بوده اند.

۳- نسل اول سفالوسپورین ها در تمام سوش های گرم منفی جدا شده از نظر آزمایشگاهی فقط در ۱۰٪ موارد مؤثر بوده است که اگر چه از آمپی سیلین بیشتر است ولی

(شایعترین جرم در دوره نوزادی در این تحقیق) بوده است. لذا استفاده تنها یا ترکیب آن با یک آمینوگلیکوزید برای دوره نوزادی کاملاً مناسب است ولی بعد از ۵ سالگی باید با احتیاط استفاده شود.

باز هم مصرف سفالوسپورین های نسل اول به تنهایی برای پوشش سپتی سمی گرم منفی کافی نمی باشد. ۴- بیشترین مقاومت به سفتی زوکسیم در مورد سودوموناس (شایعترین جرم پس از ۵ سالگی در این تحقیق) و کمترین مقاومت به آن در مورد E-coli

منابع

1. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 843.
2. Oski F, et al. Principles and Practice of Pediatric. London: Lippincott, 1999: 850.
3. Kaplan SL. Bacteremia and Septic Shock. In: feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric

- Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998:807.
4. Levy I, Leiborici L, Drucker M, Samraz, Konisberger H, Ashkenazi S. Schneider Children's Medical Center, Petah Tiqva Israel Levi 1996: 117:22.
 5. Buttery JP. Blood Culture in Newborn and Children. Archives of Disease in Childhood 2002: 87: 25.