

بررسی تجویز سفوتاکسیم در مقایسه با آمپی سیلین در مادران باردار دچار پارگی زودرس کیسه آب بر بروز عفونت در نوزادان

دکتر حسن بسکابادی^{۱*}، دکتر نفیسه ثقفی^۲، دکتر علی نجفی^۳

۱. دانشیار گروه نوزادان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. دانشیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات اختلالات تخمک گذاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. متخصص کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۸/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱/۲۰

خلاصه

مقدمه: پارگی زودرس کیسه آب می تواند مشکلات جدی برای مادر، جنین و نوزاد به همراه داشته باشد. تعیین نوع آنتی بیوتیک مصرفی در مادر دچار این مشکل با توجه به عوامل شایع کلونیزاسیون واژینال مادر متغیر می باشد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر سفوتاکسیم در مقابل آمپی سیلین بر روی بروز عفونت نوزادی ناشی از پارگی زودرس کیسه آب انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی در سال ۹۱-۱۳۸۹ بر روی ۲۰۰ زن مبتلا به پارگی زودرس کیسه آب که نیاز به آنتی بیوتیک داشتند در بیمارستان قائم (عج) مشهد انجام شد. افراد به صورت تصادفی در دو گروه A (درمان معمول با آمپی سیلین) و B (سفوتاکسیم) قرار گرفتند. وضعیت مادر و جنین تا تولد و سپس نوزاد در بخش نوزادان یا بخش مراقبت های ویژه نوزادان تا ترخیص یا فوت کنترل شد. وضعیت نوزاد متولد شده از نظر تعداد گلبول سفید، پلاکت، CRP، ESR، کشت خون، وضعیت مایع مغزی نخایی، کشت مایع مغزی نخایی و میزان مرگ و میر در دو گروه ثبت و مقایسه شدند. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۴/۵) و آزمون های کای دو، تی مستقل و من-ویتنی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: دو گروه از نظر میانگین مدت پارگی کیسه آب تا زمان زایمان ($p=0/78$)، تعداد دفعات بارداری ($p=0/46$)، سن بارداری ($p=0/150$)، وزن نوزاد ($p=0/147$) و جنس نوزاد ($p=0/431$) همگن بودند. عفونت قطعی ($p=0/034$)، ESR بالا ($p=0/003$)، CRP مثبت ($p=0/049$)، نیاز به بستری ($p=0/001$) و مرگ نوزاد ($p<0/05$) در گروه نوزادان دریافت کننده آمپی سیلین بیشتر بود.

نتیجه گیری: خطر بروز عفونت در نوزادان مادران دچار پارگی زودرس کیسه آب دریافت کننده سفوتاکسیم به طور واضحی کمتر از مادران دریافت کننده آمپی سیلین می باشد.

کلمات کلیدی: آمپی سیلین، پارگی زودرس کیسه آب، سفوتاکسیم، عفونت، نوزاد

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر حسن بسکابادی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱۱-۸۴۱۷۴۵۱؛ پست الکترونیک:

boskabadih@mums.ac.ir

مقدمه

پارگی پیش از موعد پرده های جنینی قبل از شروع زایمان (PROM)^۱ در ۳-۲ درصد زایمان ها و ۴۰-۲۵ درصد زایمان های پره ترم به خصوص زایمان های با نوزادان با وزن تولد بسیار کم (کمتر از ۱۵۰۰ گرم) مشاهده می شود و یکی از عوامل بسیار مهم در مرگ و میر پری ناتال محسوب می شود. زمانی که این واقعه بیش از ۱۸ ساعت مانده به زمان زایمان رخ دهد، به آن پارگی طول کشیده کیسه آب گفته می شود که خطر بروز عفونت نوزادان را تا ۱۰ برابر افزایش می دهد (۱). نژاد سیاه پوست، وضعیت اقتصادی پایین، استعمال سیگار، سابقه PROM در بارداری قبلی، خونریزی واژینال، پلی هیدروآمینوس، بارداری های متعدد، جفت سرراهی، تروما، کنده شدن جفت، کمبود تغذیه ای، نارسایی سرویکس، ناهنجاری های ژنتیکی و آنزیمی از جمله عوامل مستعد کننده این اختلال می باشند (۲-۴).

عوارض جنینی و نوزادی مرتبط با PROM شامل: نارسی نوزاد، سپسیس نوزادی، سندرم زجر تنفسی نوزاد (RDS)^۲، خونریزی داخل بطنی، خطر مرگ و میر جنین و نوزاد و افزایش خطر عفونت در جنین و نوزاد می باشد (۲، ۵). از آنجایی که بیشتر عوارض نوزادی مرتبط با پارگی زودرس کیسه آب، ناشی از زایمان پیش از موعد می باشد، طولانی کردن مرحله تأخیری بین پارگی پرده ها و وقوع زایمان ممکن است باعث کاهش عوارض نوزادی شود. نحوه اداره PROM همچنان مورد بحث است. برخی درمان انتظاری همراه با کورتون و آنتی بیوتیک را در بارداری PROM زیر ۳۴ هفته مطرح کرده اند ولی این مطالعات نتایج متفاوتی را از بی اثر بودن مطلق تا فقط طولانی کردن دوران بارداری نشان داده اند (۶-۷). نوع آنتی بیوتیک مورد نیاز در مادر بسته به میکروب های کلونیزه در واژن مادر متفاوت می باشد. در مطالعه بسکابادی و همکاران (۲۰۱۱) در ایران، کلبسیلا، ای کلای و استافیلوکوکوس اپیدرمیس، میکروارگانیزم های دخیل در بروز سپسیس در نوزادان متولد شده از مادران مبتلا

به PROM بودند و درمان با آمپی سیلین، عوارض نوزادی را کاهش نداد (۲) در حالی که در مطالعات دیگر، استرپتوکوکسی های گروه B از عوامل ایجاد کننده سپسیس بودند. از این رو استفاده از آمپی سیلین در جمعیت ایران، به دلیل متفاوت بودن میکروارگانیزم های ایجاد کننده این اختلال، باید مورد بازنگری قرار گرفته و آنتی بیوتیک هایی علیه باکتری های گرم منفی برای پیشگیری از عوارض این بیماری مورد استفاده قرار گیرند. توصیه مصرف آمپی سیلین در کتب مرجع به دلیل پوشش مناسب آن روی استرپتوکوک گروه B می باشد. به دلیل اختلاف در نوع آنتی بیوتیک مورد استفاده و نوع باکتری ایجاد کننده این اختلال در مطالعات مختلف و با توجه به نتیجه مطالعه ای که در ایران در زمینه نوع باکتری ایجاد کننده این اختلال (ای کلای و کلبسیلا) انجام شد، به نظر می رسد الگوبرداری بدون بررسی شرایط اپیدمیولوژی ما، برای مادران و نوزادان مناسب نباشد. لذا با توجه به افزایش احتمال عفونت در نوزادان متولد شده از مادران دچار PROM و دریافت کننده آمپی سیلین و با توجه به نتایج ضد و نقیض مطالعات مختلف در مورد نوع آنتی بیوتیک مناسب و همچنین متفاوت بودن میکروارگانیزم های ایجاد کننده این اختلال در جمعیت ایران، مطالعه حاضر با هدف مقایسه نتایج نوزادی مصرف دو نوع آنتی بیوتیک سفوتاکسیم و آمپی سیلین در مادران مبتلا به PROM انجام شد.

روش کار

این مطالعه بالینی از بهمن ماه سال ۱۳۸۹ تا آذر ماه سال ۱۳۹۱ در بخش زنان و مامایی و NICU بیمارستان قائم (عج) مشهد بر روی ۲۰۰ مادر مراجعه کننده به بیمارستان قائم که دچار پارگی زودرس کیسه آب بوده، سن بارداری بالای ۲۶ هفته و نیاز به آنتی بیوتیک داشتند، انجام شد. تمام مادران بارداری که با آبریزش مراجعه می کردند، در بخش زایشگاه بیمارستان توسط همکاران زنان و مامایی مورد بررسی قرار گرفته و در صورتی که ابتلاء آنها به PROM و نیاز به آنتی بیوتیک (۱۲ ساعت از پارگی کیسه آب گذشته باشد)

¹ Premature Rupture Of Membrane

² Respiratory Distress Syndrome

مورد تأیید قرار می‌گرفت، وارد مطالعه می‌شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: مادران با پارگی زودرس کیسه آب، نیاز مادران به آنتی بیوتیک، زنده بودن جنین و رضایت والدین جهت ورود به مطالعه بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: زایمان کمتر از ۶ ساعت از زمان دریافت آنتی بیوتیک، ناهنجاری مادرزادی و مادرانی که به دلایل دیگری نظیر عفونت های ادراری یا واژینال یا کوریوآمینیوتیت، همزمان نیاز به شروع آنتی بیوتیک داشتند. با توجه به اینکه مطالعه حاضر برای اولین بار انجام می‌شد، مطالعه به صورت پایلوت بوده و مبنای تعیین حجم نمونه، امکانات پژوهشگر (مسائل بودجه، زمان و تعداد بیمار) و نظرات کارشناسی بر اساس نوع مطالعات مشابه بود. بر همین اساس، حجم نمونه، ۹۰ بیمار در هر گروه مورد و شاهد در نظر گرفته شد. گردآوری اطلاعات به روش پرسشنامه ای و ابزار گردآوری داده ها به روش مشاهده ای بود. اطلاعات مربوط به مطالعه از طریق پرسشنامه پژوهشگر ساخته، پس از بررسی و مطالعه متون تخصصی طراحی شد و روایی محتوای این پرسشنامه از طریق بررسی نظر صاحب نظران مورد تأیید قرار گرفت. این پرسشنامه شامل اطلاعات فردی مادری، نوزادی و معاینه کامل نوزاد و بررسی آزمایشات بود. مادران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. نمونه گیری به روش تصادفی آسان انجام شد. اولین بیمار بر اساس قانون شیر- خط در گروه درمان با آمپی سیلین قرار گرفت و پس از آن، به ترتیب نمونه ها به صورت یکی در میان در گروه ها قرار گرفتند.

پس از کسب رضایت از زنان باردار، پرسشنامه اولیه برای هر بیمار تکمیل شد. در این پرسشنامه، سن، تعداد دفعات بارداری، تعداد سقط، شغل، گروه خون مادر، ابتلاء به دیابت بارداری، اختلالات تیروئیدی، فشار خون بارداری، اکلامپسی، سابقه PROM در بارداری های قبلی، ابتلاء به عفونت مادر، ارزیابی وضعیت مایع آمنیوتیک مادر، دریافت یا عدم دریافت کورتون همراه با آنتی بیوتیک مورد نظر، نحوه زایمان و مدت زمان پارگی کیسه آب تا زمان زایمان ثبت شد. در این مطالعه برای مادران گروه شاهد، بر اساس منابع زنان و

مامایی، آمپول آمپی سیلین ۲ گرم به صورت وریدی هر ۶ ساعت شروع شد و تا ۲۴ ساعت پس از زایمان ادامه پیدا کرد. برای مادران گروه مورد، آمپول سفوتاکسیم ۱ گرم به صورت وریدی هر ۸ ساعت شروع شد و تا ۲۴ ساعت پس از زایمان ادامه یافت. در صورتی که نوزاد به دلیل نامناسب بودن وضعیت سلامت به بخش مراقبت های ویژه نوزادان منتقل می‌شد، ادامه بررسی آنها در NICU انجام می‌گرفت. در NICU، نوزاد از نظر عفونت نوزادی (سپسیس، مننژیت کشت مثبت، مننژیت با طرح CSF مثبت، عفونت ادراری و عفونت بالینی (شواهد بالینی و آزمایشگاهی عفونت بدون کشت مثبت) بررسی می‌شد. روش تعیین سن حاملگی بر اساس معیارهای بالارد و یا اطلاعات سونوگرافی سه ماهه اول بارداری تعیین شد.

آزمایشات پاراکلینیک انجام شده در دوره بستری نوزاد در NICU شامل: ESR، گازومتری وریدی، CRP، شمارش پلاکت، هموگلوبین، هماتوکریت، شمارش گلبول های سفید، کشت ادراری و کشت خون به منظور ارزیابی وضعیت ابتلاء به عفونت بود. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۴/۵) انجام شد. برای توصیف مشخصات واحدهای پژوهش از شاخص های آماری توصیفی شامل جداول توزیع فراوانی، میانگین و انحراف معیار استفاده شد. همچنین جهت همگن بودن دو گروه از نظر متغیرهای کیفی از آزمون کای دو و برای متغیرهای کمی نرمال از آزمون تی مستقل و برای غیر نرمال ها از تست من- ویتنی استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۱۸۷ زن بارداری که به دلیل پارگی زودرس کیسه آب نیاز به آنتی بیوتیک داشتند، وارد مطالعه شدند. میانگین سنی زنان در گروه درمان با سفوتاکسیم $27/2 \pm 5/7$ سال و در گروه تحت درمان با آمپی سیلین $27/1 \pm 5/5$ سال بود. مدت زمان مصرف کورتون قبل از زایمان در گروه دریافت کننده سفوتاکسیم $21/3 \pm 5/6$ ساعت و در گروه تحت درمان

با آمپی سیلین $22/4 \pm 8/5$ ساعت بود ($p=0/78$). سن بارداری در گروه دریافت کننده سفوتاکسیم $35/5 \pm 2/51$ هفته و در گروه تحت درمان با آمپی سیلین $34/8 \pm 4/22$ هفته بود ($p=0/78$). همچنین مدت پارگی کیسه آب تا زمان زایمان در گروه دریافت کننده سفوتاکسیم $3/8 \pm 6/3$ روز و در گروه دریافت کننده آمپی سیلین $4/1 \pm 6/4$ روز بود ($p=0/85$). همچنین مادران از نظر تعداد دفعات بارداری ($p=0/46$) و مصرف سیگار ($p=0/16$) تفاوت آماری معنی دار نداشتند. دو گروه درمانی از نظر سابقه سقط در بارداری های قبلی

($p=0/29$)، ابتلاء به دیابت بارداری ($p=1$)، فشار خون بارداری ($p=0/79$)، اکلامپسی ($p=0/49$)، وضعیت تیروئید ($p=0/06$)، سابقه PROM قبلی ($p=0/56$)، سابقه تولد نوزاد نارس در بارداری های قبل ($p=0/62$)، ابتلاء به عفونت ادراری ($p=0/27$)، دکولمان جفت ($p=0/37$)، جفت سرراهی ($p=0/62$)، دیسترس جنینی ($p=0/21$)، تب ($p=0/65$) و خونریزی در دوران بارداری ($p=0/98$) تفاوت آماری معنی دار نداشتند. مشخصات نوزادان مورد مطالعه در جدول ۱ خلاصه شده است.

جدول ۱- مقایسه مشخصات بالینی و آز مایشگاهی نوزادان در دو گروه

متغیر	گروه شاهد (مصرف آمپی سیلین)	گروه کنترل (مصرف سفوتاکسیم)	سطح معنی داری
سن بارداری (هفته)	$34/8 \pm 4/22$	$35/5 \pm 2/51$	0/150
وزن نوزاد (گرم)	2248 ± 784	2398 ± 598	0/147
جنس نوزاد (دختر/پسر)	$54/43$	$42/48$	0/431*
نیاز به بستری بستری نشده/بستری شده	$21/69$	$43/47$	0/001*
تعداد روزهای بستری	$21/8 \pm 15/2$	$16/9 \pm 18/9$	0/26
ESR	$9/52 \pm 4/41$	$6/23 \pm 2/91$	0/003
CRP (positive/Negative)	$21/30$	$4/18$	0/049*
پلاکت	194786 ± 71328	190954 ± 106724	0/864
WBC	13485 ± 50203	15127 ± 10875	0/378
عفونت قطعی	$10/72$	$3/82$	0/034*

مقادیر برحسب میانگین \pm انحراف معیار و دامنه تغییرات یا تعداد می باشد. *آزمون کای اسکور، **آزمون من ویتنی، ***آزمون تی دانشجوی

جدول ۲- مقایسه وضعیت ابتلاء به عفونت نوزادان در NICU در دو گروه مداخله

گروه مورد	گروه شاهد	سطح معنی داری
سپسیس	۹	۱
مننژیت با طرح CSF مثبت	۱	۲
عفونت بالینی	۴	۰
R/O سپسیس	۲۵	۱۶

(۱ نفر) و کورینه باکتریوم (۱ نفر) بود (نمودار ۱) در حالی که در نوزادان مادران مصرف کننده سفیکسیم، یک مورد استافیلوکوک آرتوس گزارش شد.

در این مطالعه میکروب های علت سپسیس در نوزادان مادران مصرف کننده آمپی سیلین شامل کلبسیلا (۵ نفر)، استافیلوکوک کوآکولاز منفی (۲ نفر)، اشرشیا کلی



نمودار ۱- انواع میکروارگانیسم های علت سپسیس در نوزادان مادران دریافت کننده آمپی سیلین

بحث

نتایج این کارآزمایی بالینی نشان داد که مصرف آنتی بیوتیک سفوتاکسیم با توجه به شیوع بالای میکروب های گرم منفی در کشت های خون نوزادان بیمارستان قائم، در پیشگیری از عفونت نوزادان بسیار مؤثرتر از درمان رایج با آمپی سیلین می باشد.

در این کارآزمایی بالینی، دو گروه مورد مطالعه از نظر عوامل مستعد کننده جهت ابتلاء به PROM (مصرف سیگار، تعداد دفعات بارداری، سابقه سقط، ابتلاء به دیابت بارداری، فشار خون بارداری، اکلامپسی، وضعیت تیروئید، سابقه PROM قبلی، سابقه تولد نوزاد نارس در بارداری های قبلی، ابتلاء به عفونت ژنیتال، ابتلاء به عفونت ادراری، دکولمان جفت، جفت سرراهی، دیسترس جنینی، میزان مایع آمنیوتیک) همگن بودند. علت PROM، مولتی فاکتریال می باشد. عوامل متعددی مانند نژاد سیاه، سطح اجتماعی - اقتصادی پایین مادر، مصرف سیگار در بارداری، سابقه PROM قبلی، خونریزی واژینال، چند قلوبی و پلی هیدروآمینوس می توانند عوامل مستعد کننده PROM باشند (۸).

مکانیسم بروز پارگی زودرس کیسه آب، التهاب و عفونت کوریودسیدوا ذکر شده است. کاهش در کلاژن ممبران جنینی به عنوان عامل مستعد کننده پارگی

زودرس پرده ها مطرح می باشد. در مطالعه بسکابادی و همکاران (۲۰۱۱) عوامل خطر مادری شامل: PROM قبلی (۱۰٪)، اعتیاد مادر (۸٪)، عفونت های مجاری ادراری فوقانی (۳/۵٪)، دیابت (۷/۴٪) و جداسدگی زودرس جفت (۷/۴٪) بود (۲)، در مطالعه ما دو گروه از نظر این عوامل همگن بودند. شاخص های سن بارداری و وزن نوزادان بین دو گروه همگن بود که با توجه به اینکه سن بارداری و وزن نوزاد، از جمله شاخص های مهم تعیین پیش آگهی نوزاد و بروز مشکلات روزهای اول عمر می باشند، همگن بودن این دو عامل در دو گروه، تأثیر آنها را در نتایج به دست آمده حذف می کند. در مطالعه حاضر ۳۶٪ نوزادان به طور کلی به NICU منتقل شدند. در مطالعه بسکابادی و همکاران (۲۰۱۱)، ۳/۶۵٪ نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به PROM، به بخش مراقبت های ویژه منتقل شدند که همگی نوزادان علامت دار بودند (۲). همچنین مطالعه تانیر و همکاران (۲۰۰۳) نشان داد ۸/۷۵٪ از نوزادانی که از مادران مبتلا به PROM متولد می شوند، بعد از تولد به NICU فرستاده می شوند (۹). در مطالعه حاضر ۸/۴۷٪ از نوزادان گروه آمپی سیلین و ۳/۲۳٪ از نوزادان گروه سفوتاکسیم به NICU منتقل شدند که تعداد موارد انتقالی از گروه سفوتاکسیم به طور معنی

داری کمتر از گروه آمپی سیلین بود. علت کمتر بودن درصد نوزادان منتقل شده به NICU در این مطالعه در مقایسه با مطالعات گذشته، احتمالاً استفاده از آنتی بیوتیک سفوتاکسیم و کاهش عوارض نوزادی و همچنین مصرف آنتی بیوتیک در تمام نوزادان و تفاوت نحوه انتخاب بیماران و سن بارداری بالاتر نوزادان مورد بررسی ما نسبت به سایر مطالعات می باشد.

در مطالعه حاضر میزان بروز سپسیس در نوزادانی که مادرانشان آمپی سیلین دریافت کرده بودند، ۹ برابر نوزادانی بود که مادرانشان سفوتاکسیم دریافت کرده بودند. در مطالعه سگل و همکاران (۲۰۰۳) که به منظور مقایسه مصرف ۳ روز آمپی سیلین در مقابل مصرف ۷ روز آن بر طول مدت بارداری ۴۸ مادر PPRM انجام شد، تفاوتی بین طول مدت بارداری در ۲ گروه مشاهده نشد. همچنین تفاوت آماری معنی داری بین میزان کوریوآمنیونیت، آندومتريت و موربیدیتی نوزادان مشاهده نشد و در نهایت مشخص شد که طول مدت آنتی بیوتیک بر روی مشکلات مادری و موربیدیتی نوزادان مؤثر نیست (۱۰). در مطالعه احسانپور و همکاران (۲۰۰۸)، مصرف آمپی سیلین - سولباکتام با اریترومايسين + سفازولین بر روی ۱۴۷ مادر دچار PROM مقایسه شد و مشاهده گردید که اریترومايسين + سفازولین یا سفالکسین، یک رژیم مؤثر آنتی بیوتیکی می باشد و از طرفی مصرف آمپی سیلین - سولباکتام خطر انتروکولیت نکرزانت^۱ را در نوزاد افزایش نمی دهد (۱۱).

در مطالعه متآنالیز لامونت (۲۰۰۸) تأثیر آنتی بیوتیک در زایمان پره ترم با PROM و بدون PROM بررسی شد. در این مطالعه تأکید شد که کلونیزاسیون واژینال باید به عنوان یک معیار انتخاب نوع آنتی بیوتیک مصرفی لحاظ گردد و در مناطقی از دنیا که GBS شایعترین جرم کلونیزه واژینال می باشد، آمپی سیلین داروی مناسبی می باشد (۱۲). اما در این مطالعه به مناطقی که ژرم های دیگر شایع تر هستند؛ مانند ایران که گرم منفی ها ژرم شایع تر می باشند، پرداخته نشد. با توجه به اهمیت کلونیزاسیون واژینال در

انتخاب نوع آنتی بیوتیک، احتمالاً نوع آنتی بیوتیک ما مناسب نمی باشد.

از آنجایی که در مطالعه حاضر از سفوتاکسیم به جای آمپی سیلین استفاده شد، مشخص کردن این موضوع که آیا سفوتاکسیم، گونه های استرپتوکوک گروه B را پوشش خواهد داد یا نه؟ خیلی مهم است. در مطالعه موریکاووا و همکاران (۲۰۰۳) که در بیمارستان yodogawa Christian در شهر اوساکا انجام شد، از ۱۱۷ گونه استرپتوکوک گروه B جدا شده، فقط ۶ گونه نسبت به سفوتاکسیم مقاوم بودند (۱۳). در مطالعه دیگری که رئوسس و همکاران در دانشگاه فرایبورگ از سال ۱۹۹۳ تا ۱۹۹۹ انجام دادند، تعداد ۱۹۰ گونه استرپتوکوک گروه B از نوزادان و تعداد ۱۵۰ گونه از زنان بزرگسال جدا شد که تمامی گونه ها به پنی سیلین و آمپی سیلین و سفوتاکسیم به تنهایی حساس بودند (۱۴). در مطالعه ای که گروه موتلووا و استراکووا در سال ۲۰۰۳ در جمهوری چک انجام دادند، از ۵۸۶ زن باردار مورد مطالعه، ۱۷۲ مورد GBS مثبت بودند که در آنتی بیوگرام آنها تمام سروتیپ های جدا شده به آمپی سیلین و سفوتاکسیم هر کدام به تنهایی حساس بودند (۱۵). در مطالعه لپرک و همکاران (۲۰۰۹) در پاریس مشخص گردید که اشرشیا کلی در کشت های به عمل آمده از ناحیه رکتوواژینال زنان باردار به وفور مشاهده شده است و از طرفی گونه های مقاوم به آمپی سیلین اشرشیاکولی در سپسیس زودرس دوره نوزادی افزایش یافته اند و مصرف پروفیلاکسی سفوتاکسیم در مادران باردار کیسه آب پاره، سطح قابل قبولی از دارو در بند ناف جنین را ایجاد کرده است (۱۶).

در این مطالعه میکروب های علت سپسیس در نوزادان مادران مصرف کننده آمپی سیلین غالباً باکتری های گرم منفی بودند در حالی که در نوزادان مادران مصرف کننده سفوتاکسیم، یک مورد استافیلوکوک آرنوس گزارش شد. در مطالعه بسکابادی و همکاران (۲۰۱۱)، از ۱۵۰ نوزاد مادر PROM که وارد مطالعه شدند، ۱۲ نفر عفونت قطعی داشتند. عوارض نوزادی PROM شامل نارس بودن (۳/۶۷٪)، سندروم دیسترس تنفسی (۲۲/۶٪)، آسفیکسی (۸/۶٪)، سپسیس (۴٪)، منژیت

¹ Necrotizing Enterocolitis

(۰.۵/۲) و مرگ (۰.۴/۶) بود. کشت خون در ۶ مورد مثبت گزارش شد که ۳ مورد کلبیسلا، ۲ مورد اکولی و در یک نوزاد استافیلوکوک اپیدرمیس گزارش شد (۲). همانطور که ملاحظه می شود، هر دو مطالعه نشان دادند که میکروب شایع در سپسیس نوزادان ناشی از پارگی زودرس کیسه آب از نوع گرم منفی می باشد و GBS گزارش نشده است، لذا منطقی به نظر می رسد که آنتی بیوتیک مصرفی در مادران نیز انتخابی برای گرم منفی ها باشد و نتایج مطالعه حاضر این احتمال را تأیید می کند.

با توجه به شیوع بالای عفونت باکتریال در نوزادان مادران مصرف کننده آمپی سیلین و با توجه به شیوع بالای میکروب های گرم منفی در این نوزادان، به نظر می رسد آمپی سیلین، آنتی بیوتیک مناسبی برای مادران باردار دچار PROM نباشد و بر اساس شواهد موجود در این مطالعه، سفوتاکسیم احتمالاً آنتی بیوتیک مناسبی است. در این مطالعه میزان مرگ و میر نوزادان در مجموع ۴/۴ درصد بود که ۸ نفر (۰.۱۸/۶) از نوزادان متولد شده از گروه آمپی سیلین پس از تولد فوت کردند، در حالی که در گروه دریافت کننده سفوتاکسیم هیچ موردی از مرگ نوزادان مشاهده نشد. میزان مرگ و میر گزارش شده در مطالعات پیشین ۴-۱۱ درصد بود. همچنین تاثیر میزان مرگ و میر نوزادان پس از PROM را ۱۹ درصد گزارش کرد (۹). این تفاوت ها ناشی از این است که دیگر مطالعات، نتایج تجویز و عدم تجویز آنتی بیوتیک را با هم مقایسه کردند در حالی که در مطالعه حاضر، آنتی بیوتیک در هر دو گروه درمانی استفاده شد که همین امر باعث کاهش موارد مرگ و میر شد. در مطالعه بسکابادی، میزان مرگ و میر نوزادان ناشی از زایمان زودرس به دلیل PROM، ۰.۴/۶٪ گزارش شد (۲).

در مطالعه لاپوینت و همکاران (۱۹۸۴) که به منظور مقایسه نتایج درمانی دو ترکیب آنتی بیوتیکی آمپی سیلین+ سفوتاکسیم و آمپی سیلین+ کلرامفنیکل بر روی ۵۵ بیمار بالای ۲ ماه مبتلا به مننژیت انجام شد، وضعیت بهبودی در گروه دریافت کننده ترکیب سفوتاکسیم بیشتر از گروه دریافت کننده ترکیب

کلرامفنیکل بود (۱۷). در مطالعه بسکابادی، میزان بروز سپسیس در نوزادان متولد شده از مادران دریافت کننده آمپی سیلین کاهش یافت ولی میزان بروز مننژیت و پنومونی افزایش یافت (۲). ترکیب نتایج این دو مطالعه با مطالعه حاضر، نشان می دهد که آنتی بیوتیک سفوتاکسیم، آنتی بیوتیک مناسب علیه مننژیت و پنومونی و سپسیس می باشد.

در مطالعه ما فاکتورهای التهابی ESR و CRP نیز در نوزادان گروه شاهد بالاتر بودند. CRP یک پروتئین فاز حاد است که معمولاً طی ۱۸-۶ ساعت پس از شروع پروسه التهابی افزایش می یابد، ولی اختصاصی عفونت نمی باشد و در سایر پروسه های التهابی مانند آسفیکسی و ترومای هنگام زایمان نیز افزایش می یابد (۱۸). این یافته های مطالعه ما نشان می دهد که احتمالاً مصرف آمپی سیلین در مادر نتوانست در کنترل پروسه التهابی ناشی از عفونت در نوزاد مؤثر باشد و موارد بیشتری از نوزادان علائم عفونت را نشان دادند در حالی که در نوزادان گروه مورد، موارد بسیار کمتری فاکتورهای التهابی در دامنه پاتولوژیک بود که می تواند مؤید عبور خوب سفوتاکسیم از جفت و کنترل مناسب پروسه عفونی در نوزاد باشد.

نقطه قوت مطالعه حاضر همانگونه که از نتایج بر می آید، بررسی یک موضوع مهم در مادر و نوزاد و بازبینی درمان های مرسوم بود و نقطه ضعف مطالعه حاضر، عدم بررسی کلونیزاسیون همزمان مادری نوزادان بود که توصیه می شود در مطالعات آینده مدنظر قرار گیرد.

نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد که کنترل بیماران مبتلا به PROM با سفوتاکسیم باعث کاهش نیاز نوزادان به بستری در NICU، کاهش میزان ابتلاء به عفونت، کاهش فاکتورهای التهابی و همچنین کاهش میزان مرگ و میر نوزادان در مقایسه با آمپی سیلین می شود لذا بنظر میرسد سفوتاکسیم می تواند آنتی بیوتیک تجویزی مناسب پس از بروز PROM به منظور کاهش عوارض زوادی باشد.

تشکر و قدردانی

مامایی (سرکار خانم دادپور و یوسفی) و بخش نوزادان (خانم قویدل، اسکندری، محمودی) تشکر و قدردانی می شود.

مطالعه حاضر بر اساس طرح مصوب دانشگاه علوم پزشکی مشهد (با شماره ۸۸۰۹۹) و پایان نامه دانشجویی با کد ت-۲۵۹۸ تدوین شد. بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه و پرسنل محترم بخش

منابع

1. AL-Qa QK, AL-Awayshed F. Neonatal outcome and prenatal antibiotic treatment in premature rupture of membranes. *Pak J Med Sci* 2005;21(4):441-4.
2. Boskabadi H, Maamouri GA, Mafinejad S. Neonatal Complications Related with Prolonged Rupture of Membranes. *Macedonian J Med Sci* 2011 Mar 15;4(1):93-8.
3. Hamed A, Akhlaghi F, Seyedi SJ, Kharazmi A. Evaluation of group B Streptococci colonization rate in pregnant women and their newborn. *Acta Med Iran* 2012;50(12):805-8.
4. Lonky NM, Hayashi RH. A proposed mechanism for premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Surv* 1988 Jan;43(1):22-8.
5. Weissmann-Brenner A, O'Reilly-Green C, Ferber A, Divon MY. Values of amniotic fluid index in cases of preterm premature rupture of membranes. *J Perinat Med* 2009;37(3):232-5.
6. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet* 2001 Mar 31;357(9261):989-94.
7. Bahasadri Sh, Nateghi K. [Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membrane] [Article in Persian]. *Razi J Med Sci* 2006;13(52):59-65.
8. Silburn SR, Blair E, Griffin JA, Zubrick SR, Lawrence DM, Mitrou FG, et al. Developmental and environmental factors supporting the health and well-being of Aboriginal adolescents. *Int J Adolesc Med Health* 2007 Jul-Sep;19(3):345-54.
9. Tanir HM, Sener T, Tekin N, Aksit A, Ardic N. Preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome prior to 34 weeks of gestation. *Int J Gynaecol Obstet* 2003 Aug;82(2):167-72.
10. Segel SY, Miles AM, Clothier B, Parry S and Macones GA. Duration of antibiotic therapy after preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Sep;189(3):799-802.
11. Ehsanipoor RM, Chung JH, Clock CA, McNulty JA, Wing DA. A retrospective review of ampicillin-sulbactam and amoxicillin + clavulanate vs cefazolin/cephalexin and erythromycin in the setting of preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2008 May;198(5):e54-6.
12. Lamont RF. Antibiotics used in women at risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2008;196(7):583-4.
13. Morikawa Y, Kitazatu M, Katsukawa C, Tamaru A. Prevalence of cefotaxime resistance in group B streptococcus isolates from Osaka, Japan. *J Infect Chemother* 2003 Jun;9(2):131-3.
14. Ruess M, Muller U, Sandroer A, Berner R. Antimicrobial susceptibility patterns of streptococcus agalactiae in a German university hospital. *Scand J Infect Dis* 2000;32(6):623-6.
15. Motlova J, Strakova L, Urbaskova P, Sak P, Sever T. Vaginal & rectal carriage of streptococcus agalactiae in the Czech Republic: incidence, serotypes distribution & susceptibility to antibiotics. *Indian J Med Res* 2004 May;119 Suppl:84-7.
16. Lepereq J, Treluyer JM, Auger C, Raymond J, Rey E, Schmitz T, et al. Evaluation of cefotaxime and desacetylcefotaxime concentrations in cordblood after intrapartum prophylaxis with cefotaxime. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 Jun;53(6):2342-5.
17. Lapointe JR, Béliveau C, Chicoine L, Joncas JH. A comparison of ampicillin-cefotaxime and ampicillin-chloramphenicol in childhood bacterial meningitis: an experience in 55 patients. *J Antimicrob Chemother* 1984 Sep;14 Suppl B:167-80.
18. Boskabadi H, Maamouri GA, Tavakol Afshari J, Mafinejad S, Hosseini G, Mostafavi H, et al. Evaluation of serum interleukins-6, 8 and 10 levels as diagnostic markers of neonatal infection and possibility of mortality. *Iran J Basic Med Sci* 2013 Dec;16 (12):1232-7.

