

خصوصیات، عوامل خطر و پیامدهای پنومونی ناشی از ونتیلاتور، در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان

چکیده

مهدی مرادی، فیروزه نیلی*

فاطمه نیری، الهه امینی

طاهره اسماعیل نیا

گروه نوزادان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۷/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۲/۲۳

زمینه و هدف: پنومونی ناشی از ونتیلاتور (Ventilator Associated Pneumonia (VAP) در بیمارانی که حداقل ۴۸ ساعت زیر تنفس مصنوعی بوده‌اند بروز کرده، دومین عفونت شایع بیمارستانی است. بنابراین بررسی عوامل خطر مرتبط با آن در نوزادان اهمیت به‌سزایی دارد. این مطالعه با هدف بررسی خصوصیات، عوامل خطر و پیامدهای پنومونی ناشی از ونتیلاتور در نوزادان انجام شد.

روش بررسی: نوزادانی که طی یک‌سال در واحد مراقبت‌های ویژه نوزادان (NICU) بستری شده و برای بیش از ۴۸ ساعت به تنفس مصنوعی نیاز داشتند وارد مطالعه شدند. برای تشخیص نوع میکروب عامل VAP از بررسی نیمه کمی آسپیره اندوتراکئال استفاده شد. 10^5 CFU/ml از آسپیره درون نای، عدد تمایز بین میکروب مسئول VAP و کلونیزاسیون در نظر گرفته شد. معیار سنجش اولیه (Primary outcome) میزان ایجاد VAP و معیار سنجش ثانویه طول مدت تنفس مصنوعی، طول دوره بستری در NICU، هزینه بیمارستان و مرگ بود.

یافته‌ها: ۳۸ بیمار (۵۸٪ پسر و ۴۲٪ دختر) وارد مطالعه شدند. ۴۲٪ از نوزادان دچار VAP شدند. شایع‌ترین ارگانیسم جدا شده *Acinetobacter baumannii* (۴۳٪) بود. در آنالیز رگرسیون، مدت تهویه مکانیکی با VAP ارتباط داشت ($P=0/00$). بیماران دچار VAP، نیاز طولانی‌تر به تنفس مصنوعی (متوسط ۱۸/۷ روز در مقابل شش روز)، مدت بستری بیش‌تر در NICU (متوسط ۳۹ روز در مقابل ۲۱/۵ روز) و هزینه بستری بالاتر (متوسط ۷۹/۵ میلیون ریال در مقابل ۴۲ میلیون ریال) نسبت به بیماران بدون VAP داشتند. میزان مرگ و میر در دو گروه بیمار تفاوت معناداری نداشت. **نتیجه‌گیری:** بیماران مبتلا به VAP نیاز بیش‌تر به تهویه مکانیکی، اقامت طولانی‌تر در NICU و هزینه بستری بالاتر داشتند. تهویه مکانیکی طولانی‌تر با افزایش خطر ایجاد VAP در این بیماران همراه بود. ایجاد VAP سبب افزایش مرگ در بیماران نشد.

کلمات کلیدی: کودک، نوزاد، عفونت اکتسابی بیمارستان، پیامد، عوامل خطر، پنومونی ناشی از ونتیلاتور، هزینه بستری.

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام‌خیمینی، بیمارستان ولیعصر، گروه کودکان
تلفن: ۰۲۱-۶۱۱۹۲۴۰۷
E-mail: fnili@sina.tums.ac.ir

مقدمه

یابنده در افراد دارای یک شیوه کمک تنفسی از طریق لوله داخل نای، ۴۸ ساعت قبل از آغاز عفونت، تعریف می‌شود.^۱

پنومونی اکتسابی در بیمارستان (VAP)، سالانه ۲۵۰۰۰۰ بیمار را در ایالات متحده آمریکا درگیر می‌کند.^۲ VAP، یک پنومونی بیمارستانی است که در بیمارانی که حداقل ۴۸ ساعت تحت

پنومونی ناشی از ونتیلاتور (Ventilator Associated Pneumonia (VAP) توسط مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (Centers for Disease Control and Prevention CDC) به‌عنوان پنومونی بروز

بیماری، انجام شیوه‌های تهاجمی، درمان با داروهای خنثی‌کننده اسید معده و مسدودکننده‌های گیرنده هیستامین تیپ ۲ از عوامل خطر ابتلا به این عارضه می‌باشد.^۵ بیماران واحدهای مراقبت ویژه کودکان نه تنها از نظر طیف سنی با بالغین تفاوت دارند بلکه از نظر اختلالات زمینه‌ای، وضعیت فیزیولوژیک و نیازهای درمانی نیز متفاوت هستند. در مطالعاتی که بر روی کودکان انجام شده، Low Birth Weight (LBW) (کمبود وزن تولد)،^{۱۴} مدت تنفس مصنوعی^{۱۵} لوله‌گذاری مجدد نای، درمان با مخدرها، تعداد ساکشن درون لوله نای^{۱۶} و سپتی‌سمی قبلی،^{۱۶} از عوامل خطر بروز VAP ذکر شده‌اند. گرچه روش‌های پیشگیری VAP در بالغین عموماً شامل: بالا بردن سر تخت، قطع موقت ضد دردها، ارزیابی آمادگی برای خارج کردن لوله نای و پیشگیری از زخم معده و ترومبوز وریدی عمقی است،^{۱۷} اما برای شناسایی تغییرات اپیدمیولوژیک، میکروبیولوژیک، روش‌های پیشگیری و درمان VAP در گروه سنی کودکان نیاز به انجام مطالعات بیش‌تری است.

به این منظور ما یک مطالعه مقطعی در یک بیمارستان دانشگاهی بر روی کودکانی که تحت تنفس مصنوعی قرار گرفته بودند طراحی نمودیم تا عوامل خطر و پیامدهای VAP را بررسی نماییم.

روش بررسی

این مطالعه مقطعی بر روی نوزادان بستری شده در NICU بیمارستان ولی عصر (عج) از مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) در فاصله زمانی دی‌ماه ۱۳۸۹ تا دی‌ماه ۱۳۹۰ انجام گرفت. روش نمونه‌گیری از نوع سرشماری بود و کلیه بیماران که در طول یک سال در بخش NICU بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. تمام نوزادانی که به مدت حداقل ۴۸ ساعت تحت تنفس مصنوعی قرار می‌گرفتند وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: تنفس مصنوعی کم‌تر از ۴۸ ساعت، موارد "نزدیک مرگ" یا "احیا نکنید" (DNR). نوع لوله‌گذاری داخل تراشه (اوروتراکیال) بوده و لوله وقتی تعویض می‌شد که انسداد پیدا کند یا خودبه‌خود خارج شود. نوع ونتیلاتور به‌کار رفته: Bear Cub 750 VS Infant Ventilator, Soma Technology, Inc., USA و نیز Christina Pediatric and Neonatal Ventilator, Instrimpep Group, Beijing.

ونتیلیسیون مکانیکی بوده‌اند و نشانه‌های یک عفونت جدید مجاری تنفسی تحتانی در آن‌ها بروز کرده است مطرح می‌شود.^۳ VAP زمانی بروز می‌کند که عوامل بیماری‌زای باکتریال، ویروسی، و قارچی وارد ناحیه استریل دستگاه تنفس تحتانی و پارانشیم ریه می‌شوند.^{۴،۵} استافیلوکوک آرتوس و میکروب‌های گرم منفی، شایع‌ترین عوامل مسئول VAP در بالغین و کودکان هستند.^۶ VAP دومین علت شایع عفونت بیمارستانی در بیماران واحد مراقبت‌های ویژه کودکان، در ایالت متحده است.^۷ کودکانی که دچار نقص ایمنی هستند و طولانی‌مدت لوله‌گذاری نای می‌شوند، خصوصاً در خطر بالا هستند. چرا که مکرراً نیازمند، لوله‌گذاری نای (به‌عنوان بخشی از روند احیاء)، تنفس مصنوعی طولانی‌مدت و استعداد به سایر عفونت‌های بیمارستانی هستند. علی‌رغم پیشرفت‌های حاصل شده در مراقبت‌های حمایتی، درمان‌های آنتی‌بیوتیکی و تهویه مکانیکی، VAP هم‌چنان یک مشکل اصلی در بیماران بخش‌های مراقبت ویژه است. در بالغین میزان بروز این عارضه در جهان در مطالعات مختلف بین ۸٪ تا ۲۸٪^۸ بوده است^۵ و به ازای هر روز تهویه مکانیکی این خطر ۱٪ افزایش می‌یابد.^۸

عفونت‌های اکتسابی بیمارستان در نوزادان، باعث افزایش هزینه‌ها و بستری طولانی‌مدت شده و از علل عمده عوارض و مرگ می‌باشند.^{۹،۱۰} به دلیل مشکل بودن شناسایی رادیولوژیک پنومونی و عدم کاربرد روندهای تشخیصی به‌کار رفته در بالغین در مراکز مراقبت ویژه نوزادان، تعیین میزان واقعی VAP به خصوص در نوزادان چندان آسان نیست.^{۱۱} بر طبق اطلاعات سیستم پایش عفونت بیمارستانی نوزادان Neonatal Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS) در سال ۲۰۰۴ میزان شیوع VAP بین ۱/۴ تا ۳/۵ (میانگین ۲/۹) در ۱۰۰۰ روز ونتیلاتور بوده است.^{۱۲} در مطالعه چند مرکزی در اروپا، شایع‌ترین عفونت بیمارستانی در واحدهای مراقبت ویژه کودکان، پنومونی بود که ۵۳٪ از کل عفونت‌ها را تشکیل می‌داد.^{۱۳}

بر خلاف بالغین در کودکان مطالعات کافی در مورد شیوع، عوامل خطر و پیامدهای VAP انجام نشده است. در بالغین سن بالا، مدت زمان تنفس مصنوعی هفت روز یا بیش‌تر، آسپیراسیون، حضور بیماری سیستم عصبی مرکزی، وضعیت خوابیده به پشت، کاربرد عوامل فلج‌کننده، بیماری زمینه‌ای قلبی تنفسی، درمان قبلی با آنتی‌بیوتیک‌ها، باقی ماندن طولانی‌مدت در بخش مراقبت ویژه، شدت

لوله‌گذاری گرفته شد و در روز سوم کشت آسپیره لوله نای مجدد نیز به روش ذکر شده، ارسال شد.

هر زمان در طول بستری که گزارش افزایش خلط، تغییر قوام یا رنگ خلط، تب، افزایش نیاز به ساکشن ترشحات نای و شواهد اختلال تبادل گاز مطرح شد، گرافی سینه تهیه شده و مجدد کشت آسپیره نای، CBC و کشت خون، ارسال شد. در صورت وجود یافته جدید در رادیوگرافی سینه، جهت اثبات پایداری انفیلتراسیون و رادیوگرافی سینه بعد از ۴۸ ساعت تکرار شد.

تأیید ایجاد پنومونی توسط متخصصین نوزادان و رادیولوژیست مرکز انجام گردید، در غیر این صورت یک‌بار در هفته بر اساس نیاز گرافی سینه گرفته شد. در صورت مثبت شدن کشت تراشه (به‌جز کشت اولیه) در هر زمان، سایر متغیرهای مطرح‌کننده VAP، مثل دمای بالای 38°C یا پایین‌تر از 36°C ، وجود سرفه، تاکی‌پنه، ویزینگ و غیره جهت اثبات حضور پنومونی مورد بررسی قرار گرفت. عوامل خطر VAP مثل: تجویز فرآورده‌های خونی، روش تغذیه (وریدی، خوراکی)، وجود کاتتر نافی، ادراری و لوله سینه، مصرف داروهایی چون (استروئید قبل از تولد، دوپامین و فتانیل) یک بار در ۴۸ ساعت اول بستری و یک بار سه روز قبل از ایجاد VAP، در فرم اطلاعاتی بیمار ثبت گردید.

مواردی چون طول مدت بستری در NICU، سن، جنس، وزن تولد، وقوع مرگ، هزینه بستری، احیای بدو تولد، تعداد موارد لوله‌گذاری نای، مدت زمان لوله‌گذاری نای، دلیل شروع تنفس مصنوعی، نوع میکروب رشد یافته در کشت خون و کشت آسپیره نای و نیز الگوی حساسیت و مقاومت میکروبی آنها در تمامی بیماران با توجه به پرونده، ثبت اطلاعات روزانه و اطلاعات ثبت شده در پرونده کامپیوتری بیمار ثبت شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویراست ۱۶ تحلیل شدند. با استفاده از χ^2 نسبت‌ها مورد مقایسه قرار گرفت و هر گاه مورد نیاز بود توسط محدوده اطمینان (Confidence Limits) ۹۵٪ مورد تأیید قرار گرفت. برای دیدن تفاوت بین مقادیر متوسط در دو گروه: اگر مقادیر به‌طور نرمال توزیع شده بود، از Fisher's exact test و اگر مقادیر توزیع نرمال نداشت، از Student's t-test استفاده شد و مقادیر $P < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد. جهت انجام Multiple regression analysis از Enter method استفاده شد.

Germany بود. روش (Mode) به‌کار رفته جهت ونتیلاسیون بیماران Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation (SIMV) و Assist Control (AC) بود. لوله‌های به‌کار رفته جهت هر بیمار یا از نوع یک‌بار مصرف و یا اتوکلاو شده بود.

نوع خوابیدن تمامی آنها زیر ونتیلاتور، خوابیده به پشت با چرخش به راست و چپ بود. همه نوزادان تحت بررسی، زیر گرم‌کننده خود کنترل ساخت ایران (www.medicalequipment.ir) با حساسیت دمای پوستی تنظیم شده روی 37°C با محدوده زنگ هشدار $1^{\circ}\text{C} \pm$ قرار گرفتند. نمونه‌گیری به این نحو انجام شد که بعد از شستن دست به‌روش صحیح و پوشیدن دستکش استریل، ۱-۲ میلی‌لیتر نرمال سالین استریل به درون لوله نای هر بیمار وارد کرده و سپس ترشحات داخل نای با کمک Sterile Mucus Specimen Traps, Cardinalhealth., USA جمع‌آوری شد. روش ساکشن لوله تراشه از نوع باز و دستگاه به‌کار رفته جهت ساکشن، McKesson Medical Surgical Inc., India بود. نمونه‌های جمع‌آوری شده طی یک ساعت از جمع‌آوری به آزمایشگاه ارسال شد. کشت نیمه کمی روی آسپیره نای انجام شد.

آسپیره‌های کمی نای به محیط Blue agar media و محیط آسپیره‌های کمی نای به محیط Blue agar media, Titan Biotech Ltd., India شده و خصوصیات کلنی مشاهده شد.

توسط Kirby-Bauer disk diffusion susceptibility test protocol حساسیت میکروب‌های مجزا شده تعیین شد.^{۱۸} جهت تشخیص VAP از تعریف مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) استفاده شد.^{۱۸} 10^5 CFU/ml از آسپیره درون نای، عدد تمایز بین میکروب مسئول VAP و کلونیزاسیون در نظر گرفته شد. هر گاه حدس VAP مطرح بود، کشت خون نیز ارسال شد. قبل از خون‌گیری محل نمونه‌گیری توسط پوویدین آیداین و الکل تمیز شده و بعد از دو دقیقه نمونه‌گیری انجام شد. ۴ml از خون جمع‌آوری شده در ظرف کشت خون روی Blood agar media, (Sisco Research Laboratories Pvt. Ltd., Maharashtra, India) و MacConkey Agar, (Sisco Research Laboratories Pvt. Ltd., Maharashtra, India) وارد شد. برای رد موارد پنومونی مادرزادی، در ابتدای لوله‌گذاری، از تمامی نوزادان کشت آسپیره لوله نای در طی روز اول انجام شد. در تمامی بیماران CBC، CXR و کشت خون در روز اول و روز سوم

یافته‌ها

از ایجاد VAP مورد آنالیز مجدد قرار دادیم. در این آنالیز مصرف کرایو، کاربرد کاتتر ادراری و Chest tube از نظر آماری بی‌اهمیت ($P > 0/05$) و استفاده از Packed cell، پلاسمای تازه منجمد، پلاکت، فنتانیل، دوپامین، تغذیه وریدی و کاتتر ورید نافی از نظر آماری مهم بودند ($P < 0/05$) (جدول ۳).

در آنالیز چند متغیره از عوامل خطر پنومونی ناشی از ونتیلاتور، متغیرهای ذیل وارد شدند: مدت بستری در NICU، تعداد موارد لوله‌گذاری نای، مدت تنفس مصنوعی و در مورد عوامل خطر تظاهر یافته در سه روز قبل از پنومونی، مصرف پلاکت، پلاسمای تازه منجمد، Packed cell، فنتانیل، دوپامین، تغذیه وریدی و کاتتر ورید نافی. در آنالیز چند متغیره فقط مدت زمان تنفس مصنوعی، عامل خطر VAP محسوب می‌شد ($0/884$ ، $0/531$ Confidence Limits) ($P = 0/001$). فراوان‌ترین نوع میکروب جدا شده از بیماران دچار پنومونی ناشی از ونتیلاسیون *Acinetobacter baumannii* با ۱۲ مورد ($0/75$) بود. در جدول ۴ عوامل مسبب VAP مشخص شده‌اند. دو مورد ($0/125$) VAP چند میکروبی داشتیم که، یک مورد ($0/65$) سه بار VAP با *Enterobacter SP*، *Acinetobacter baumannii* و *E-coli* و یک مورد ($0/65$) دو بار VAP با *Acinetobacter baumannii*، *Klebsiella Pneumonia* داشتند. در گروه VAP چهار مورد کلونیزاسیون نای وجود داشت: یک بیمار با *Acinetobacter baumannii* و *Pneumonia Klebsiella*، یک بیمار با *Diphtheroid*، یک بیمار با *Bacteroides* و بیمار آخر با *Candida non albicans*. در گروه بدون VAP سه مورد ($0/136$) کلونیزاسیون نای با *Acinetobacter baumannii* و یک مورد ($0/43$) با *Enterobacter SP* داشتیم. در موارد VAP ناشی از *Acinetobacter baumannii* بیش‌ترین حساسیت آنتی‌بیوتیکی آن به‌ترتیب به: Amikacin، *Piperacillin tazobactam* و *Imipenem* و سپس Ampicillin *subactam* بود. چهار مورد آن حساسیت به Cefepime و یک مورد حساسیت به Ciprofloxacin داشت. در چهار مورد VAP کشت خون مثبت وجود داشت که در دو مورد آن آسینتوباکتریومانی و در دو مورد دیگر *استافیلوکوکوس/پیدرمیدیس* یافت شد. در یک مورد کشت خون و کشت نای هر دو آسینتوباکتر بومانی بود. شایع‌ترین عامل مسبب در هر دو مورد Early onset VAP و Late onset VAP آسینتوباکتریومانی بود. بیماران مبتلا به VAP نیاز طولانی‌تر به تهویه

از ۶۴ بیماری که در طی مدت مطالعه لوله‌گذاری داخل نای شدند، ۳۸ بیمار ($0/594$) با توجه به معیارهای ورود و خروج وارد مطالعه شدند. دلایل عدم ورود به مطالعه شامل، تنفس مصنوعی کم‌تر از ۴۸ ساعت ($0/77$) و نزدیک مرگ ($0/33$) بود و تفاوت آماری مهم بین بیماران وارد شده یا نشده به مطالعه از نظر سن ($P = 0/8$) و جنس ($P = 0/65$) نبود.

از ۳۸ بیمار ۱۶ نفر ($0/42$) دچار VAP شدند که چهار مورد ($0/25$) دچار پنومونی اولیه ناشی از ونتیلاتور (≤ 5 روز از لوله‌گذاری نای) و ۱۲ مورد ($0/75$) دچار پنومونی تاخیری ناشی از ونتیلاتور (> 5 روز از لوله‌گذاری نای) گردیدند. دوره‌های متعدد VAP با فاصله سه تا ۱۳ روز از دوره اولیه در چهار بیمار ($0/25$) رخ داد. دو مورد VAP ($0/125$) چند میکروبی بود.

در آنالیز تک متغیره، جنس، سن، وزن هنگام تولد، نیاز به احیاء در بدو تولد، وجود سندرم دیسترس تنفسی نوزادی (به‌عنوان دلیل شروع تنفس مصنوعی) و میزان مرگ، تفاوت معنادار آماری بین دو گروه نداشت ($P > 0/05$). گرچه برای متغیرهایی چون: مدت بستری در NICU، هزینه درمان، تعداد موارد لوله‌گذاری نای و مدت زمان باقی ماندن لوله نای، تفاوت آماری معنادار بین دو گروه وجود داشت ($P < 0/05$) (جدول ۱).

در آنالیز تک متغیره از عوامل خطر احتمالی پنومونی ناشی از ونتیلاتور، مواردی چون: سن تولد، جنسیت، وزن تولد، نیاز به احیاء در بدو تولد، وجود سندرم دیسترس تنفسی نوزادی، دریافت Packed cell، پلاکت، پلاسمای تازه منجمد، کرایو، تسکین با فنتانیل، تغذیه وریدی، استفاده از کاتتر ورید نافی، کاتتر ادراری، Chest tube، دریافت استروئید قبل از تولد و دوپامین از نظر آماری مهم نبودند ($P > 0/05$). در حالی که مدت زمان بستری در NICU، تعداد موارد لوله‌گذاری نای و مدت زمان تنفس مصنوعی دارای ارزش آماری بودند ($P < 0/05$) (جدول ۲). به‌دلیل این‌که وجود این عوامل خطر در ۴۸ ساعت اول بستری بررسی شدند و چون امکان بررسی عوامل خطر در تمام مدتی که بیمار زیر ونتیلاتور بود وجود نداشت، با هدف افزایش دقت مطالعه تعدادی از عوامل خطر (نه مواردی چون سن، جنس، وزن تولد) را یک‌بار دیگر در فاصله زمانی سه روز قبل

جدول ۱: آنالیز تک متغیره مشخصات جمعیتی و پایه‌ای بیماران

P*	بدون پنومونی (N=22)	دچار پنومونی (N=16)	
**0/567	30/27±4/16	31/06±4/15	سن (هفته)
***0/44	11(/50)	11(/68/8)	جنس (مرد)
**0/464	1426/1±1046/5	1681/5±105/1	وزن زمان تولد (گرم)
**0/021	21/59±20/68	39/06±23/96	مدت بستری در NICU (روز)
**0/006	42/03±3/70	79/59±5/23	هزینه درمان (میلیون ریال)
**0/000	1/64±1/17	3/94±2/01	تعداد موارد لوله‌گذاری نای
**0/001	6/05±2/93	18/75±12/11	مدت زمان تنفس مصنوعی (روز)
***0/13	21(/95/4)	13(/81/2)	نیاز به احیاء در بدو تولد
***1/000	12(/54/5)	9(/56/3)	سندرم دیسترس تنفسی نوزادان
***0/69	10(/55/3)	7(/44/7)	مرگ

متغیرهای کیفی با، تعداد (%). و متغیرهای کمی با، SD± میانگین، نشان داده شده‌اند. *P<0/05، **آزمون آماری: t-test و ***χ²

جدول ۳: آنالیز تک متغیره عوامل خطر سه روز قبل از بروز پنومونی

P*	بدون پنومونی	دچار پنومونی	عامل خطر
<0/001	2(/9/1)	1(/6/3)	Packed cell
<0/001	3(/13/6)	0(/0)	Platelet
<0/001	3(/13/6)	0(/0)	FFP
0/62	3(/13/6)	1(/6/3)	Cryo
<0/001	19(/86/4)	8(/50)	فتتانیل
0/003	2(/9/1)	3(/18/8)	دوپامین
<0/001	17(/77/3)	5(/31/3)	تغذیه وریدی
<0/001	3(/13/6)	0(/0)	کاتتر ورید نافی
0/26	1(/4/5)	5(/31/3)	کاتتر ادراری
0/24	3(/13/6)	0(/0)	Chest tube

*P<0/05 معنادار می‌باشد، آزمون آماری: χ²

جدول ۲: آنالیز تک متغیره عوامل خطر پنومونی ناشی از ونتیلیاتور

P*	بدون پنومونی ^{۲۲}	دچار پنومونی ^{۱۶}	عامل خطر
N/S**	30/27±4/1	31/06±4/1	سن (هفته)
N/S	11(/50)	11(/68/8)	جنس (مرد)
N/S	1426±1046	1681±1054	وزن تولد (گرم)
0/02	21/59±20/68	39/06±23/96	مدت بستری در NICU (روز)
N/S	21(/95/4)	13(/81/3)	احیای زمان تولد
N/S	12(/54/5)	9(/56/3)	RDS
N/S	11(/50)	13(/81/3)	Packed cell
N/S	10(/62/5)	12(/54/5)	Platelet
N/S	12(/54/5)	12(/75)	FFP
N/S	3(/13/6)	1(/6/3)	Cryo
N/S	19(/86/4)	13(/81/3)	فتتانیل
N/S	17(/77/3)	11(/68/6)	تغذیه وریدی
N/S	3(/13/6)	3(/18/8)	کاتتر ورید نافی
N/S	1(/4/5)	1(/6/3)	کاتتر ادراری
N/S	3(/13/6)	7(/43/8)	Chest tube
<0/001	1/64±1/17	3/94±2/01	تعداد لوله‌گذاری نای
<0/001	6/05±2/93	18/75±12/11	مدت ماندن لوله نای (روز)
N/S**	7(/31/8)	6(/37/5)	استروید قبل از تولد
N/S	2(/9/1)	2(/12/5)	دوپامین

*P<0/05 معنادار می‌باشد، بی‌معنا از نظر آماری، آزمون آماری: t-test و χ². متغیرهای کیفی با، تعداد (%). و متغیرهای کمی با، SD± میانگین، نشان داده شده‌اند.

جدول ۴: عوامل میکروبی مسبب پنومونی ناشی از ونتیلیاتور

تعداد (درصد)*	Organisms
12(/75)	<i>Acinetobacter baumannii</i>
2(/12/6)	<i>E-coli</i>
1(/6/3)	<i>Enterobacter- SP</i>
1(/6/3)	<i>Klebsiella Pneumonia</i>
1(/6/3)	<i>Staphylococcus Epidermidis</i>
1(/6/3)	<i>Alcaligenes-SP</i>
1(/6/3)	<i>Streptococcus-D</i>

* علت بالاتر از 100٪ بودن وجود VAP چند میکروبی است.

سوم که همانند مطالعه ما در نوزادان انجام شده نتایج مشابه ما دارد و به نظر می‌رسد جنسیت بیمار به عنوان عامل خطر VAP در سن نوزادی مطرح نیست.

در مطالعه ما گروه سنی خاص مرتبط با ایجاد VAP نبود. در مطالعه Srinivasan نیز سن خاصی عامل خطر مرتبط با VAP نبود.^۳ در مطالعه Tripathi هرچند نارسایی (سن حاملگی کم‌تر از ۳۷ هفته) مرتبط با ایجاد VAP بود، ولی در آنالیز رگرسیون این عامل همراه با افزایش خطر VAP نبود.^{۲۲} با وجود نتایج مشابه در این مطالعات، بررسی بیشتر در این مورد لازم به نظر می‌رسد.

در مطالعه ما وزن تولد عامل خطر VAP محسوب نمی‌شد اما در مطالعه Tripathi، وزن تولد کم‌تر از ۱/۵ کیلوگرم عامل خطر VAP محسوب می‌شد ($P=0/042$).^{۲۲} ممکن است دلیل عمده اختلاف مطالعه ما با سایرین در زمینه وزن تولد، کم بودن تعداد بیمار مطالعه شده و یکنواختی توزیع وزنی بیماران در NICU مرکز ما باشد که مانع از نتیجه‌گیری آماری صحیح در این مورد می‌شود.

در این مطالعه مدت بستری در NICU یک عامل خطر برای VAP در آنالیز تک متغیره بود. هرچند در آنالیز رگرسیون چند متغیره عامل خطر نبود. در سایر مطالعات نیز نتایج مشابهی گزارش شده است.^{۳،۲۲} مفهوم این نتایج این است که بستری بودن در NICU بدون نیاز به تنفس مصنوعی، عامل خطر VAP نیست.

همان‌گونه که انتظار می‌رفت هزینه بستری در گروه مبتلا به پنومونی بالاتر از گروه بدون پنومونی بود. مطالعات دیگر نیز همین نتیجه را گزارش نموده‌اند.^{۳،۲۱} این مساله به دلیل مدت بستری طولانی‌تر و استفاده از روش‌های درمانی تشخیصی بیشتر در بیماران دچار پنومونی می‌باشد. در مطالعه ما در آنالیز اولیه که عوامل خطر در ۴۸ ساعت اول بستری بررسی شدند، لوله‌گذاری مجدد، جز عوامل خطر VAP بود، ولی اگر عوامل خطر ۷۲ ساعت قبل از ایجاد VAP بررسی می‌شدند، لوله‌گذاری مجدد جزو عوامل خطر VAP محسوب نمی‌شد. در مطالعه Srinivasan که عوامل خطر VAP را ۷۲ ساعت قبل از ایجاد VAP بررسی کرده است نیز، لوله‌گذاری مجدد عامل خطر VAP نبود.^۳ در سایر مطالعات نیز هرچند در آنالیز تک متغیره لوله‌گذاری مجدد عامل خطر بود اما در آنالیز چند متغیره چنین اثری نداشت.^{۲۱،۲۲} این می‌تواند بیان کند که لوله‌گذاری مجدد به روش استریل، عامل خطر پنومونی نیست. همانند مطالعات دیگر، در مطالعه

مکانیکی (۱۸/۷ در مقابل شش روز)، اقامت طولانی‌تر در NICU (۳۹ روز در مقابل ۲۱/۵ روز) و هزینه بستری بالاتر (۷۹/۵ در مقابل ۴۲ میلیون ریال) داشتند. تهویه مکانیکی طولانی‌تر با افزایش خطر ایجاد VAP همراه بود. میزان مرگ و میر در دو گروه بیمار تفاوت معناداری نداشت.

بحث

استاندارد طلایی برای تشخیص VAP در کودکان موجود نیست. بنابراین ما از تعریف بالینی VAP که CDC بیان نموده است، استفاده کردیم. ما عوامل خطر احتمالی در ایجاد VAP را در دو دوره زمانی، یکی در ۴۸ ساعت اول لوله‌گذاری نای و یکی ۷۲ ساعت قبل از ایجاد VAP مورد بررسی قرار دادیم. به نظر می‌رسد این روش دقت مطالعه ما را بالا برده باشد. به هر حال امکان‌پذیر نبود که در هر زمان حین لوله‌گذاری، نزدیک‌ترین عوامل خطر مرتبط با ایجاد VAP مورد بررسی واقع گردند. در مطالعه ما شیوع VAP، ۴۲٪ بود که معادل با ۳۶/۹۵ در ۱۰۰۰ روز ونتیلاتور است. در کشور تایوان طی یک مطالعه آینده‌نگر در مورد میزان وقوع عفونت‌های بیمارستانی در نوزادان بستری شده در NICU میزان VAP، ۱۵/۸٪ به دست آمده است.^۶ این رقم در مطالعه انجام شده در هلند ۹/۲٪^{۱۴} و در یک مطالعه گذشته‌نگر در چین ۲۰/۱٪ بوده است.^{۱۵} در برزیل طی یک پایش دو ساله میزان VAP نوزادی در محدوده هفت تا ۹/۲ در ۱۰۰۰ روز ونتیلاتور بوده است.^{۱۹} در مطالعه انجام شده در کشور مصر، میزان VAP نوزادی ۵۷/۱٪ گزارش شده است.^{۲۰} این نشان‌دهنده زیاده‌تر بودن VAP در بیمارستان مورد مطالعه ما نسبت به جوامع صنعتی و نزدیک‌تر بودن به کشورهای در حال توسعه است. علت اصلی این امر عدم توجه کافی به روش‌های کنترل عفونت بیمارستانی است. هم‌چنین دستورالعمل پیشگیری از VAP تاکنون در این مرکز مدون نشده است. در مطالعه ما جنسیت بیمار عامل خطر ایجاد VAP نبود. در مطالعه Srinivasan، جنس مونث همراه با افزایش خطر VAP بود ($P<0/001$).^۳ در مطالعه Rello، که دربرگیرنده بانک اطلاعاتی بزرگ از بیماران آمریکا بود، جنس مرد به‌طور بارز همراه با افزایش خطر VAP در بالغین بود ($P<0/001$).^{۲۱} در مطالعه Tripathi تفاوت جنسی در وقوع VAP مطرح نبود.^{۲۲} دو مطالعه اول اختصاص به گروه نوزادان ندارد. مطالعه

VAP نبودند. در مطالعه Srinivasan هیچ کدام از انواع کاتترهای اوورتراکتال، نازوتراکتال، تراکئوستومی یا لوله تراشه کافدار جزو عوامل خطر VAP نبودند.^۳ علت احتمالی اختلاف نتایج مطالعه ما با سایرین کم بودن تعداد موارد مطالعه ما جهت رسیدن به نتایج آماری قابل قبول است. در نظر نگرفتن زمان کاربرد کاتترها نسبت به زمان ایجاد VAP در بعضی مطالعات نیز اثرگذار است.

در مطالعه ما RDS به عنوان دلیل شروع تنفس مصنوعی، عامل خطر VAP نبود، که مشابه با نتایج Petdachai است.^{۳۲} در مطالعه سایرین، موارد جراحی شده پس از پذیرش به ICU^۳ و سندرم‌های ژنتیکی^{۲۶} عامل خطر VAP بودند. شاید چون عمده بیماران بستری شده در مرکز ما تشخیص RDS داشتند و نیز این که در زمان انجام مطالعه موارد نیازمند جراحی بستری نمی شدند، این نتیجه حاصل شده است.

در مطالعه ما استفاده از دوپامین در آنالیز تک متغیره عوامل خطر سه روز قبل از VAP ارزش آماری داشت ($P=0/003$)، ولی در آنالیز چند متغیره مهم نبود که مشابه دیگران است.^۳ گرچه در مطالعه دیگر عامل خطر بوده است.^{۳۱} بنابراین بررسی بیشتر مورد نیاز است.

در این مطالعه اولین عامل VAP چه زود هنگام (Early onset) و چه دیر هنگام (Late onset) آسیتوباکتر بومانی بود. در سایر مطالعات نیز میکروب‌های گرم منفی شایع‌ترین عوامل VAP بوده‌اند،^{۱۶،۲۲} هرچند آسیتوباکتر بومانی اولین عامل نبود. با توجه به الگوی حساسیت میکروبی به دست آمده به نظر می‌رسد استفاده از یکی از آنتی‌بیوتیک‌های آمیکاسین، پیپراسیلین تازوباکتام یا ایمی‌پنم برای پوشش گرم منفی‌های مسبب VAP مناسب باشد.

با توجه به محدودیت‌هایی که در این مطالعه وجود داشت (عدم بستری بیماران جراحی در NICU بیمارستان ولیعصر (عج) در زمان انجام این مطالعه، ناکافی بودن تعداد نوزاد لوله‌گذاری شده) پیشنهاد می‌شود مطالعات مشابه به صورت چند مرکزی و با در نظر گرفتن کلیه عوامل خطر انجام شود.

سپاسگزاری: با تشکر فراوان از کلیه اساتید و همکاران محترم بیمارستان ولیعصر تهران، این مقاله برگرفته شده از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی میزان فراوانی نسبی پنومونی ناشی از ونتیلاتور و تعیین عوامل خطر آن در NICU بیمارستان ولیعصر"، در مقطع دکترای فوق تخصصی، در سال ۱۳۹۰ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

ما نیز بین دو گروه از نظر مدت زمان تنفس مصنوعی تفاوت معنی‌داری وجود داشت.^{۳۱،۳۲،۳۵} یعنی هرچه بیمار طولانی‌تر زیر ونتیلاتور بماند، بیش‌تر دچار VAP خواهد شد.

هرچند در برخی مطالعات عفونت بیمارستانی با افزایش مرگ و میر همراه بوده است،^{۳۳،۳۴،۳۵} اما در این مطالعه و برخی دیگر از مطالعات^{۲۵،۲۶} میزان مرگ و میر بین دو گروه اختلاف معناداری نداشت. علت تفاوت در نتایج می‌تواند مرتبط با دلیل بستری و وجود بیماری‌های همراه باشد که موجب افزایش شانس مرگ در صورت ایجاد عفونت بیمارستانی خواهد شد.

نیاز به تجویز فرآورده‌های خونی در مطالعه ما اثری در ایجاد VAP نداشت. هرچند در آنالیز تک متغیره، تجویز پلاکت، Packed cell، سه روز قبل از ایجاد VAP، عامل خطر آن محسوب می‌شدند. در مطالعه Srinivasan تجویز فرآورده‌های خونی افزایشنده خطر VAP نبود.^۳ در مطالعه Elward و مطالعه Lacroix، نیز دریافت فرآورده خونی عامل خطر مستقل VAP نبود.^{۲۶،۲۷} هرچند Shorr و Taylor یک ارتباط آماری بین ایجاد VAP و تزریقات خون پیدا نمودند.^{۲۸،۲۹} به نظر می‌رسد علت این اختلافات در نظر نگرفتن زمان تزریق فرآورده خونی نسبت به زمان ایجاد VAP باشد.

در مطالعه ما تسکین با فتانیل در صورتی عامل خطر VAP محسوب می‌شد که سه روز قبل از ایجاد VAP به کار می‌رفت. (P<0/001) البته در آنالیز رگرسیون به عنوان عامل خطر VAP نبود. در مطالعه Srinivasan کاربرد مخدر، همراه با ایجاد VAP بود.^۳ در دو مطالعه دیگر نیز آرام‌بخشی و استفاده از فلج‌کننده عصب و عضله به طور مستقل با ایجاد VAP همراهی داشت.^{۵،۳۰} مخدرها با ایجاد کم‌تحریکی در دستگاه گوارش، از طریق میکروآسپیراسیون محتویات معده، خطر ایجاد VAP را می‌افزایند. اما مدت زمان مصرف آن‌ها و فاصله زمانی شروع مصرف آن‌ها تا ایجاد VAP به احتمال زیاد دلیل این اختلافات در مطالعات مختلف است. در یک مطالعه استفاده از کاتتر ورید نافی و Chest tube^{۳۱} و در مطالعه دیگر استفاده از کاتتر ورید نافی و لوله دهانی معده‌ای عامل خطر VAP بودند.^{۳۲} در مطالعه ما در صورتی که کاربرد کاتتر ورید نافی از سه روز قبل از ایجاد VAP مورد بررسی قرار می‌گرفت، عامل خطر VAP محسوب می‌شد (P<0/001)، هرچند که در آنالیز چند متغیره عامل خطر نبود. کاربرد سایر کاتترها مثل کاتتر ادراری و Chest tube، جزو عوامل خطر

References

- Centers for Disease Control and Prevention. Criteria for defining nosocomial pneumonia. [Internet] 2007 Jul 2 [cited 2013 Jun 15]; Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/NNIS/members/pneumonia/Final/PneuCriteriaFinal.pdf>
- Wenzel RP, Edmond MB. Team-based prevention of catheter-related infections. *N Engl J Med* 2006;355(26):2781-3.
- Srinivasan R, Asselin J, Gildengorin G, Wiener-Kronish J, Flori HR. A prospective study of ventilator-associated pneumonia in children. *Pediatrics* 2009;123(4):1108-15.
- Alcón A, Fàbregas N, Torres A. Hospital-acquired pneumonia: etiologic considerations. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17(4):679-95.
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(7):867-903.
- Su BH, Hsieh HY, Chiu HY, Lin HC, Lin HC. Nosocomial infection in a neonatal intensive care unit: a prospective study in Taiwan. *Am J Infect Control* 2007;35(3):190-5.
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatrics* 1999;103(4):e39-e39.
- Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(4):877-84.
- Payne NR, Carpenter JH, Badger GJ, Horbar JD, Rogowski J. Marginal increase in cost and excess length of stay associated with nosocomial bloodstream infections in surviving very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;114(2):348-55.
- Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292(19):2357-65.
- Baltimore RS. Neonatal nosocomial infections. *Semin Perinatol* 1998;22(1):25-32.
- National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32(8):470-85.
- Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(4):260-3.
- van der Zwet WC, Kaiser AM, van Elburg RM, Berkhof J, Fetter WP, Parlevliet GA, et al. Nosocomial infections in a Dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates. *J Hosp Infect* 2005;61(4):300-11.
- Yuan TM, Chen LH, Yu HM. Risk factors and outcomes for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients. *J Perinat Med* 2007;35(4):334-8.
- Apisarnthanarak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, Olsen MA, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcomes. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 1):1283-9.
- Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R; CDC; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for preventing health-care associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004;53(RR-3):1-36.
- Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology (ASM) Press; 2007.
- Pessoa-Silva CL, Richtmann R, Calil R, Santos RM, Costa ML, Frota AC, et al. Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(9):772-7.
- Badr MA, Ali YF, Albanna EAM, Beshir R, Amr GE. Ventilator associated pneumonia in critically ill neonates admit to neonatal intensive care unit, Zagazig university hospitals. *Iran J Pediatr* 2011;21(4):418-24.
- Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122(6):2115-21.
- Tripathi S, Malik GK, Jain A, Kohli N. Study of ventilator associated pneumonia in neonatal intensive care unit: Characteristics, risk factors and outcome. *Internet J Med Update* 2010;5(1):12-9.
- Smith PB, Morgan J, Benjamin JD, Fridkin SK, Sanza LT, Harrison LH, et al. Excess costs of hospital care associated with neonatal candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(3):197-200.
- Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, Walsh TJ, Feudtner C. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;44(9):1187-93.
- Almuneef M, Memish ZA, Balkhy HH, Alalem H, Abutaleb A. Ventilator-associated pneumonia in a pediatric intensive care unit in Saudi Arabia: a 30-month prospective surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(9):753-8.
- Elward AM, Warren DK, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: risk factors and outcomes. *Pediatrics* 2002;109(5):758-64.
- Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007;356(16):1609-19.
- Shorr AF, Duh MS, Kelly KM, Kollef MH; CRIT Study Group. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link? *Crit Care Med* 2004;32(3):666-74.
- Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ, Manganaro L, Cytron M, Lesko MF, et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34(9):2302-8; quiz 2309.
- Fayon MJ, Tucci M, Lacroix J, Farrell CA, Gauthier M, Lafleur L, et al. Nosocomial pneumonia and tracheitis in a pediatric intensive care unit: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(1):162-9.
- Afify M, Al-Zahrani S, Nouh MA. Risk factors for the development of ventilator-associated pneumonia in critically-ill neonates. *Life Sci* 2012;9(1):302-7.
- Petdachai W. Ventilator-associated pneumonia in a newborn intensive care unit. *J Peediatr* 2004;35(3):724-9.

Study of Characteristics, risk factors and outcome for Ventilator Associated Pneumonia in Neonatal Intensive Care Unit patient

Mehdi Moradi M.D.
Firuzeh Nili M.D.*
Fatemeh Nayeri M.D.
Elahe Amini M.D.
Tahere Esmailinia M.D.

Department of Neonatology, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

Abstract

Received: October 05, 2012 Accepted: March 13, 2013

Background: Ventilator Associated Pneumonia (VAP), developing in mechanically ventilated patients after 48 hours of mechanical ventilation, is the second most common nosocomial infection. Therefore, there is a vital need to study the etiology and risk factors associated with VAP in neonates.

Methods: Neonates admitted to neonatal intensive care unit (NICU), over a period of one year and who required mechanical ventilation for more than 48 hours were enrolled consecutively into the study. Semi-quantitative assay of endotracheal aspirate was used for microbiological diagnoses of VAP. 10⁵CFU/ml was taken as the cut off between evidence of pathological infection and colonization. The primary outcome measure was the development of VAP. Secondary outcome measures were length of mechanical ventilation, NICU length of stay, hospital cost, and death.

Results: Thirty eight patients were enrolled (58% were boys and 42% were girls). 42% of neonates developed VAP. The most common VAP organisms identified were *Acinetobacter baumannii* (43%). On multiple regression analysis, duration of mechanical ventilation was associated with VAP (P=0.00). Patients with VAP had greater need for mechanical ventilation (18.7 vs 6 median days), longer NICU length of stay (39 vs 21.5 median days) and higher total median hospital costs (79.5 vs 52 million rials) than those without VAP. The mortality rate was not different between two groups.

Conclusion: In mechanically ventilated neonates, those with VAP had a prolonged need for mechanical ventilation, a longer NICU stay, and a higher hospital costs. Longer mechanical ventilation was associated with an increased risk of developing VAP in these patients. Developing of VAP didn't increase mortality in patients.

Keywords: cross infection, hospital costs, infant, newborn, pneumonia, risk factors, ventilator-associated.

* Corresponding author: Department of Pediatrics, Vali-e-Asr Hospital, Imam Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 61192407
E-mail: fnili@sina.tums.ac.ir