

# بررسی میزان کلینزاسیون پنوموکوکهای مقاوم به پنی‌سیلین در کودکان مقیم در

## مهدکودکهای طی سالهای ۱۳۷۵-۱۳۷۶

### چکیده

استرپتوکوک پنومونیه از عوامل مهم بیماریزای شناخته شده در انسان و بویژه کودکان است. اطلاع پزشکان هر کشور از میزان مقاومت این میکروب در انتخاب آنتی‌بیوتیک مناسب برای درمان انواع مختلف بیماریهای ناشی از آن در کودکان (مننژیت، پنومونی، اتیت میانی و سینوزیت) اهمیت زیادی دارد. در دو مطالعه انجام شده بر روی کودکان مقیم در مهدکودکهای آمریکا بترتیب ۵۹٪ و ۵۳٪ کودکان با پنوموکوک مقاوم به پنی‌سیلین کلنیزه بودند. طی سالهای ۱۳۷۵-۱۳۷۶ از ۱۷۰ کودک سالم مقیم در مهدکودکهای وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ایران کشت نازوفارنکس انجام گردید. ۵۱/۸٪ افراد مورد مطالعه دختر (میانگین سنی ۲/۹۸ سال) و ۴۸/۲٪ پسر (میانگین سنی ۲/۹۹) بودند. شایعترین عوامل بیماریزای جدا شده شامل استرپتوکوک گروه D (GDS) ۶۰٪ (میانگین سن ابتلا ۴/۰۷ سال)، استرپتوکوک گروه A (GAS) ۲۲/۵٪ (میانگین سن ۴/۱)، استرپتوکوک پنومونیه ۲/۵٪ (میانگین سن ابتلا ۴/۵ سال)، هموفیلوس آنفولونزا ۰/۶٪ (میانگین سن ابتلا ۲ سال) و استافیلوکوک ۵/۹٪ (میانگین سن ابتلا ۲/۶ سال) بود. از نظر تنوع عوامل و درصد فراوانی هر کدام تفاوت معنی‌داری بین دو گروه پسر و دختر وجود نداشت. پنوموکوکهای جدا شده با روش دیسک، در صددرصد موارد به پنی‌سیلین و آمپی‌سیلین مقاوم بودند اما به اریترومایسین، کوتریموکسازول، کلرامفنیل، سفالوتین، سیپروفلوکساسین و وانکومایسین حساس بودند. نتیجه آنکه با توجه به تعریف استاندارد از انواع مقاومت، احتمالاً پنوموکوکهای کلنیزه کننده نازوفارنکس کودکان در این مطالعه از نوع شدیداً مقاوم (highly resistant) نبوده و عمدتاً شامل انواع مقاومت بینابینی (intermediate) به پنی‌سیلین بودند.

\*دکتر ثمیله نوربخش I

دکتر سوزان شناسا II

دکتر منصوره رفیع‌نژاد II

کلید واژه‌ها: ۱- استرپتوکوک پنومونیه ۲- کلینزاسیون نازوفارنکس

۳- پنوموکوک مقاوم به پنی‌سیلین

### مقدمه

کاتالاز منفی، اپتوشین مثبت و محلول در نمکهای صفرای است (۱ و ۲). همچنین در محیط نازوفارنکس ۱۰-۵ درصد بالغین و ۴۰-۲۰ درصد کودکان سالم کلنیزه می‌شود. میزان کلینزاسیون به عواملی چون سن، میزان تماس با

استرپتوکوک پنومونیه از مهمترین عوامل بیماریزای انسانی است. این میکروب در حقیقت کوکسیهای گرم مثبت است که در محیط کشت بصورت زنجیره‌ای رشد می‌کند و در آگار خونی آلفا همولیز تولید می‌نماید. این ارگانیزم

این مقاله خلاصه‌ایست از پایان نامه دکتر سوزان شناسا و دکتر منصوره رفیع‌نژاد جهت دریافت درجه دکترای تخصصی در رشته بیماریهای اطفال به راهنمایی دکتر ثمیله نوربخش و تحت مشاوره دکتر سهیلا ارض‌پیما، ۱۳۷۶.

(I) استادیار و فوق تخصص بیماریهای عفونی اطفال، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (\*مؤلف مسؤول)

(II) متخصص اطفال

مطالعات مشابهی در سال ۱۹۹۶ در گامبیا انجام شد (۵). در حال حاضر با این روش می‌توان در جوامع مختلف، میکروبهای مسئول عفونت‌های تنفسی را بخصوص در کودکان (که قادر به خارج کردن خلط نیستند) جدا نمود و با متدهای مختلف آزمایشگاهی حساسیت اجرام را به آنتی‌بیوتیکهای معمول سنجید (۱۴-۹).

اطلاع پزشکان از میزان مقاومت پنوموکوکهای کلنیزه کننده دستگاه تنفس کودکان هر کشور دارای اهمیت ویژه‌ای است. چون این میکروب، از شایعترین عوامل عفونت کودکان بوده و انتخاب آنتی‌بیوتیک مناسب برای انواع مختلف عفونت با این ارگانیسم نیز مشکل ساز است. از طرفی، ثابت شده است که با بدست آوردن پنوموکوک از کشت نازوفارنکس کودکان، می‌توان عفونت‌های بعدی با این میکروب را حدس زد و در صورت نیاز آنتی‌بیوتیک مناسب را انتخاب نمود.

در کودکان مهدکودکی حداکثر کلنیزه شدن با میکروب پنوموکوک دیده می‌شود، بنابراین انجام کشت از این گروه و تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی، می‌تواند راهنمای خوبی در این مورد باشد.

#### روش بررسی

این مطالعه بر روی کودکان کمتر از ۵ سال سالم و بدون علامت، مقیم در مهدکودک‌های وابسته به بیمارستانهای آموزشی دانشگاه علوم پزشکی ایران که از نظر جغرافیایی متفاوت بودند (بیمارستان حضرت رسول اکرم در غرب، بیمارستان فیروزآبادی در جنوب و بیمارستان حضرت علی‌اصغر (ع) در شمال تهران) از ابتدای خردادماه سال ۱۳۷۶ تا پایان مردادماه سال ۱۳۷۷ انجام شد.

محل آزمایشها، آزمایشگاه تحقیقاتی بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) بود. پس از هماهنگی با مسئولین مهدکودک‌های فوق‌الذکر در روزهایی که بطور اتفاقی (random) برای هر یک از مهدکودکها تعیین شده بود، به آن محل مراجعه شد.

کودکان دیگر و جمعیت مورد مطالعه بستگی دارد و در مواردی به ۹۷٪ نیز می‌رسد (۲ و ۳). بنا به دلایل نامعلوم این میزان کلینزاسیون در اواسط زمستان به حداکثر می‌رسد.

اولین زمان کلنیزه شدن در کودک در سنین ۶-۴ ماهگی است. رابطه مستقیمی بین سن بیمار و تمایل به عفونت‌های پنوموکوکی وجود دارد بنا بر آمار سازمان بهداشت جهانی در کشورهای در حال توسعه این کلینزاسیون در سه ماه اول تولد به ۱۰۰٪ هم می‌رسد (۲ و ۳).

در هند و بنگلادش سن شایع کلنیزه شدن با این میکروب در ۲-۳ ماهگی است و ۸۰٪ کودکان تا سن ۶ ماهگی کلنیزه می‌شوند.

در کشورهای توسعه یافته مانند ایالات متحده، بعثت افزایش حضور کودکان در مهدکودکها، میزان کلینزاسیون افزایش یافته است ولی سن شیوع در آمریکا، پس از ۶ ماهگی است (۴).

در مطالعه‌ای که در فنلاند انجام گرفت نشان داده شد که حضور در مهدکودک و نیز تعداد افراد خانواده از عوامل مهم کلینزاسیون هستند. هر چه سن کلینزاسیون کمتر باشد، فرد مدت زمان طولانیتری را در وضعیت ناقل بسر خواهد برد. فاکتورهایی که باعث تبدیل کلینزاسیون به بیماری می‌شوند، ناشناخته است.

در مورد ناقلین پنوموکوک، کشت از نازوفارنکس ارزش دارد (۸-۴). البته جهت جلوگیری از رشد سایر باکتریهای نازوفارنکس لازم است با افزودن جنتامایسین به محیط کشت، رشد آنها را مهار کرد.

از اواسط دهه ۹۰ مشخص گردید که با کشت نازوفارنکس کودکان مبتلا به اتیت میانی، می‌توان جرم مسئول را پیدا و حساسیت آن را به آنتی‌بیوتیکها تعیین نمود (۹ و ۱۰).

در سال ۱۹۹۵ در ایالت کنتاکی آمریکا با کشت نازوفارنکس کودکان مقیم مهدکودک و جدا سازی پنوموکوک، میزان مقاومت این میکروب به پنی‌سیلین تعیین شد (۸). در مطالعات بعدی نیز این مسئله به اثبات رسید.

میلی‌متر (با قطر دیسک ۱۰ میلی‌متر) بود، تشخیص پنوموکوک محتمل بود. در این حالت برای تشخیص قطعی پنوموکوک از تست حلالیت در صفرا (bile solubility) استفاده شد.

تشخیص استرپتوکوک گروه A (GAS) با استفاده از دیسک باسیترا سین (Bacitracin) انجام شد که انواع دیگر به آن مقاوم هستند.

تعیین سایر گروه‌ها (غیر از A و B) با استفاده از دیسک کوتریموکسازول (TMP-SMX) - که به آن حساس هستند - انجام شد. برای انواع جدا شده تست آنتی‌بیوگرام نیز انجام شد.

### نتایج

در مجموع ۱۷۰ نمونه از نازوفارنکس کودکان کشت داده شد. جداول شماره ۱ و ۲ توزیع سنی و جنسی کودکان را نشان می‌دهند.

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه به تفکیک جنس

جنس	تعداد	درصد
دختر	۸۸	۵۱/۸
پسر	۸۲	۴۸/۲
جمع	۱۷۰	۱۰۰

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه به تفکیک سن

سن	تعداد	درصد
۲ ساله	۱۸	۱۰/۶
۳ ساله	۳۱	۱۸/۲
۴ ساله	۵۷	۳۳/۵
۵ ساله	۶۴	۳۷/۶
جمع	۱۷۰	۱۰۰

۵۱/۸٪ کودکان مورد بررسی دختر و ۴۸/۲٪ پسر بودند. میانگین سنی دختران ۳/۹۸ سال (واریانس ۱/۰۵۷) و میانگین سن پسران ۳/۹۹ سال (واریانس ۰/۹۲۶) بود. ( $P=۰/۹۳$ )؛ بعبارتی از نظر سنی بین دو جنس تفاوتی وجود

جهت اخذ نمونه از کودک، پس از بی‌حرکت نگه‌داشتن سر کودک، با استفاده از اسپکولوم سواب پنبه‌ای به آرامی وارد سوراخ بینی شد؛ پس از رسیدن سواب به ناحیه نازوفارنکس و چرخاندن آن، نمونه اخذ شد. بعلت فاصله زیاد آزمایشگاه از محل نمونه برداری و بمنظور جلوگیری از آلودگی و از بین رفتن میکروبها از لوله‌های آزمایش حاوی ترانسپورت استورت (sturt transport media) استفاده شد و تا زمان کشت در محیط، در یخچال نگهداری شد.

پس از ارسال به آزمایشگاه، سواب از محیط ترانسپورت خارج و در روی محیط کشت آگار خونی حاوی خون گوسفند (blood agar plate) کشت داده شد.

محیط کشت بمدت ۲۴ ساعت در انکوباتور  $37^{\circ}$  قرار گرفت. کلونیهای بدست آمده با رنگ‌آمیزی گرم مورد بررسی واقع شدند.

کوکسیهای گرم مثبت زنجیره‌ای که روی آگار خونی همولیز ایجاد کرده بودند، بعنوان استرپتوکوک جدا و سپس از دیسکهای اپتوشین (Optochin)، باسیترا سین (Bacitracin) و کوتریموکسازول (TMP-SMX) جهت تعیین انواع آن استفاده شد. تشخیص نهایی استرپتوکوک پنومونیه (S. Pneumonia) توسط اپتوشین (Optochin) انجام گرفت.

یک دوم تا یک چهارم از آگار خونی گوسفندی ۵٪ با یک نمونه از ایزوله خالص میکروارگانسیم و همچنین دیسک اپتوشین در مرکز آگار در درجه حرارت  $35^{\circ}$  انکوبه گردید. اگر اطراف دیسک "ناحیه مهار" (zone of inhibition) دیده می‌شد، تشخیص استرپتوکوک پنومونیه مسجل می‌گشت.

ناحیه مهار با قطر بیشتر از ۱۴ میلی‌متر مثبت تلقی گردید (با قطر دیسک ۶ میلی‌متر). همچنین در موارد استفاده از دیسک با قطر ۱۰ میلی‌متر، ناحیه مهار بیشتر از ۱۶ میلی‌متر مثبت تلقی می‌شد. در مواردیکه قطر ناحیه مهار ۱۴-۱۶ میلی‌متر (با قطر دیسک ۶ میلی‌متر) و یا ۱۶-۱۰

این میانگین سنی برای استرپتوکوک گروه D ۰/۶۹ سال (با واریانس ۰/۹۷۵)، برای استرپتوکوک گروه A (GAS) ۰/۹۸ سال (واریانس ۰/۷۳)، برای هموفیلوس (H.Inf) مساوی ۲ سال (واریانس صفر)، برای استافیلوکوک معادل ۲/۶ سال (واریانس ۰/۴۸۹) بود و برای کاندیدا در حدود ۳/۵ سال (واریانس ۰/۵۰) بود.

بر اساس آنتی بیوگرام انجام شده با متد دیسک، ۴ مورد پنوموکوک (S.Pneumonia) جدا شد که در ۱۰۰٪ موارد به پنی سیلین و آمپی سیلین مقاوم بودند اما به اریترومایسین، کلرامفنیکل، سفالوتین، سفازولین، سیپروفلوکساسین و وانکومایسین حساس بودند.

### بحث

پنی سیلین در حدود نیم قرن درمان انتخابی عفونتهای پنوموکوکی بود. این آنتی بیوتیک در ابتدا با مقادیر کمتر از ۰/۰۲ μg/ml قادر به مهار این میکروارگانیسم بود (MIC لازم آن بین ۰/۰۵ و ۰/۱ میکروگرم بود) (۱-۳).

قبل از سال ۱۹۸۷ پنوموکوک مقاوم به پنی سیلین نادر بود. تقریباً از ۱۵ سال قبل در اروپا و از ۵ سال پیش در آمریکا این مقاومت شیوع یافت.

مقاومت مذکور ناشی از تغییر در پروتئینهای متصل کننده پنی سیلین در دیواره باکتری است که آنتی بیوتیک بطور طبیعی به آن متصل و باعث مرگ میکروب می شود. اگر MIC لازم ۱-۰/۱ میکروگرم در میلی لیتر باشد، مقاومت بینابینی (intermediate) و اگر بیش از ۱ μg/ml باشد مقاومت در سطح بالا (highly resistant) در نظر گرفته می شود. اشکال با مقاومت بینابینی (intermediate) (باستثنای منژیت) را با افزایش دوز دارو، می توان مغلوب نمود (۱-۳).

نداشت، (ضریب اطمینان ۰/۹۵). از نظر درصد فراوانی گروههای سنی، کمترین میزان به گروه کودکان ۲ ساله (۱۰/۶٪) و بیشترین میزان به گروه سنی ۵ سال (۳۷/۶٪) تعلق داشت.

انواع عوامل بیماریزای جدا شده، درصد فراوانی و تفکیک به جنس در جداول شماره ۳ و ۴ مشاهده می شود.

### جدول شماره ۳- توزیع فراوانی گونه های میکروبی جدا شده در

افراد مورد مطالعه

نوع میکروب	تعداد	درصد
استرپ گروه D	۱۰۲	۶۰
استرپ گروه A	۵۱	۳۰
هموفیلوس	۱	۰/۶
استافیلوکوک	۱۰	۵/۹
کاندیدا	۲	۱/۲
پنوموکوک	۴	۲/۴
جمع	۱۷۰	۱۰۰

شایعترین عامل جدا شده (۶۰٪ موارد) استرپتوکوک گروه D (GDS) و نادرترین عامل (۰/۶٪) هموفیلوس آنفلونزا (H.Influnza) بود. همچنین جدول شماره ۴ انواع مختلف استرپتوکوک را بطور جداگانه نشان می دهد.

شایعترین سویه های استرپتوکوک جدا شده برترتیب شامل استرپتوکوک گروه D (GDS) ۶۵٪ و گروه A (GAS) ۳۲/۵٪ بود. شیوع استرپتوکوک پنومونیه (S. Pneumonia) معادل ۲/۵٪ بود. Pvalue معادل ۰/۴۶۵ نشان دهنده عدم تاثیر جنس در جداسازی این میکروب است. میانگین سنی کلنیزه شدن استرپتوکوک پنومونیه ۴/۵ سال (واریانس ۰/۳۳۳) بود.

### جدول شماره ۴- توزیع فراوانی گونه های میکروبی جدا شده به تفکیک جنس در افراد مورد مطالعه

جنس	استرپ گروه D	استرپ گروه A	هموفیلوس	استافیلوکوک	کاندیدا	پنوموکوک
پسر	۴۴	۲۸	۰	۶	۱	۳
دختر	۵۸	۲۳	۱	۴	۱	۱

سفتریاکسون ۱-۰/۵ میکروگرم باشد، مقاومت بینابینی (intermediate resistant) و اگر بیش از ۱ میکروگرم باشد مقاومت بالا (highly resistant) تلقی می‌شود (۱ و ۳). خوشبختانه تمام انواع مقاوم به کلرامفنیکل (invitro) به وانکومايسين كاملا حساس می‌باشند.

افتراق انواع مختلف پنوموکوک در عمل بسیار مهم است. اگر عفونت در قسمتهایی باشد که نفوذ بتالاکتام به آنجا خوب و غلظت ایجاد شده بالاتر از MIC باشد استفاده از آن دارو مجاز است. اما اگر مننژیت ایجاد شود - چون غلظت باکتری کش داروی بتالاکتام در مایع مغزی نخاعی حاصل نمی‌شود - از این داروها نباید استفاده کرد.

با گزارش آنتروکوکهای مقاوم به وانکومايسين، خطر انتقال این مقاومت به پنوموکوک نیز وجود دارد. کینولونها و ماکرولیدهای جدید علی‌رغم تاثیر خوبشان (invitro)، در مننژیت ناشی از پنوموکوکهای مقاوم بی‌تاثیرند زیرا به مایع مغزی - نخاعی نفوذ نمی‌کنند. استفاده از دیسک ۱ میکروگرمی اگزاسیلین که توسط بعضی از آزمایشگاهها برای تعیین میزان مقاومت پنوموکوکهای خون و نخاع استفاده می‌شود، تا میزان ۹۰٪ اختصاصی است. انجام تست رقت با تیوب (در انواعی که به دیسک مقاوم بوده‌اند) الزامی است.

محیط استاندارد برای کشت مناسب نمی‌باشد و احتمال نتیجه کاذب آن زیاد است. برای نتیجه بهتر انکوباسیون در  $CO_2$  ۵٪ کمک کننده است. در تمام انواع پنوموکوکهای جدا شده، تعیین حساسیت به پنی سیلین و نسل سوم سفالوسپورینها لازم است. اگر پنوموکوک به تمام بتالاکتامهای تست شده مقاوم باشد، می‌بایست حساسیت آن به وانکومايسين، ایمپینم و ریفامپین (با تعیین MIC) انجام شود.

انتخاب نوع درمان بدین صورت است:

۱- حساسیت پنوموکوک را باید تعیین نمود. اگر به پنی سیلین مقاوم است، حساسیت به سفوتاکسیم، سفتریاکسون، وانکومايسين و ریفامپین سنجیده می‌شود.

مشکل اساسی در مورد انواع با مقاومت بالا (highly resistant) است که علاوه بر پنی سیلین به سایر آنتی بیوتیکها از جمله اریترومايسين، کلرامفنیکل، کلیندامایسین و کوتریموکسازول نیز مقاومند. پنوموکوکهای مقاوم به پنی سیلین، در ۱۵٪ موارد به اریترومايسين نیز مقاومند. در اسپانیا ۴۰٪ موارد پنوموکوک مقاوم به پنی سیلین به اریترومايسين مقاومند. همچنین ۲/۳ موارد نیز به کوتریموکسازول مقاوم بودند (۶).

در سال ۱۹۹۶ برای پنوموکوکها جدا شده ( بعد از تعیین سروتیپ در ۶ گروه) با ۱۵ آنتی بیوتیک استاندارد تست حساسیت انجام شد. این آنتی بیوتیکها شامل بتالاکتامها، ماکرولیدها، فلوروکینولونها، تتراسیکلین، کوتریموکسازول و کلرامفنیکل بودند. اگر میکروبی به دو یا تعداد بیشتری از این آنتی بیوتیکها مقاوم بود، به آن لفظ مقاوم اطلاق می‌شد (۶). در بررسی ۴ ساله در ایالات متحده، میزان بروز باکتری پنوموکوک را ۱۹ در ۱۰۰،۰۰۰ ذکر کرده‌اند (۲ و ۳). نود درصد انواع پنوموکوک بیمارها، در واکنس ۲۳ ظرفیتی پنوموکوک موجود هستند (نشانگر اهمیت تریق واکنس) (۱۲ و ۱۳).

بیشتر آنتی بیوتیکها بر روی ۹۵٪ انواع موثر بودند. در موارد استثنایی، میزان مقاومت به پنی سیلین ۱۴٪، سفتازیدیم ۱۲٪ و کوتریموکسازول ۲۴٪ بود. طی این مطالعه، مقاومت به گروههای بعدی تدریجاً افزایش یافت. از ۲۴ نوع پنوموکوک "چند مقاومتی" ۲۱ نوع به پنی سیلین و کوتریموکسازول مقاوم ولی ۱۰۰٪ به وانکومايسين حساس بودند. بیماران مبتلا به پنوموکوکهای مقاوم، مدت بستری طولانیتری داشتند.

در ۸۴٪ موارد این عفونتهای مقاوم با واکنس قابل پیشگیری هستند. ماکرولیدهای جدید مانند آزیترومایسین و کلاریترومایسین نیز بر روی پنوموکوکهای با مقاومت بالا فاقد اثر هستند. چون علت این نوع مقاومت، تغییر در ترکیب پروتئینها است، مقاومت به سفالوسپورینها نیز دور از انتظار نمی‌باشد. اگر MIC پنوموکوک برای سفوتاکسیم و

مقاوم به پنی‌سیلین“ دارند و بعبارت بهتر تقریباً بی‌اثرند. در بیمارانی که به درمان خوراکی پاسخ نمی‌دهند، درمان تزریقی با سفالوسپورینها (مانند سفتریاکسون) بمدت ۳ روز موثر خواهد بود (۵، ۹ و ۱۴).

در مطالعه کنونی جهت تهیه امکانات و شرایط دقیق، مدت مطالعه از زمان محاسبه شده طولانیتر شد در نتیجه بیشتر نمونه‌ها در فصل تابستان - که فصل مناسبی برای کلینزاسیون میکروب نمی‌باشد - جمع‌آوری شد.

تعداد موارد پنوموکوک بدست آمده در این مطالعه ۲/۵٪ بود که در مقایسه با آمار سایر کشورها تفاوت فاحش دارد. (در یک بررسی از نازوفارنکس ۵۹٪ کودکان مهد کودکی و در مطالعه دیگری در ۵۳٪ موارد S.pneumonia جدا شد). بنابراین میزان کلینزاسیون پنوموکوک در حلق کودکان مهدکودکی در ایران کمتر از سایر کشورها است و انواع دیگر استرپتوکوک (گروه A، D و B) بیشتر مشاهده می‌شوند. از طرفی می‌توان این اختلاف را ناشی از عواملی چون اشکالات تکنیکی، شرایط انتقال نمونه‌ها، اشکال در افتراق و شناسایی انواع مختلف استرپتوکوک، فصل نامناسب نمونه‌گیری و یا مصرف آنتی‌بیوتیک توسط کودک (که والدین آنرا فراموش کرده‌اند) نسبت داد. علیرغم این تفاوتها، اگر چه موارد پنوموکوک بدست آمده به پنی‌سیلین و آمپی‌سیلین مقاوم هستند ولی خوشبختانه به داروهایی مانند کوتریموکسازول، اریترومایسین و کلرامفنیکل حساس می‌باشند که احتمال باقی ماندن پنوموکوکهای با مقاومت بالا به پنی‌سیلین را ضعیف می‌نماید.

#### نتیجه

اگر چه مقایسه بین این بررسی با مطالعات مشابه در سایر کشورها نتایج کاملاً متفاوتی را نشان داد و درصد موارد پنوموکوک جدا شده بسیار کمتر از حد انتظار بود، اما با آمارهای قبلی در ایران مشابهت دارد.

۲- اگر پنوموکوک حساس به پنی‌سیلین و MIC آن کمتر از ۰/۱ میکروگرم باشد، می‌توان بیمار را با پنی‌سیلین درمان نمود.

۳- اگر عفونت سیستم عصبی را گرفتار نکرده باشد و مقاومت بینابینی (intermediate) باشد، از پنی‌سیلین یا سایر داروهایی که جرم به آن حساس است (سفوتاکسیم، سفتریاکسون و یا وانکومایسین) استفاده می‌شود. هیچ‌گاه نباید از ریفامپین بتهایی استفاده شود چون حین درمان مقاومت ایجاد می‌شود.

۴- در درمان عفونتهای مغزی ناشی از پنوموکوکهای با مقاومت بالا (highly resistant)، ترکیب وانکومایسین و سفوتاکسیم یا سفتریاکسون پیشنهاد می‌شود.

۵- عفونتهای مغزی را فقط در مواقعی می‌توان با پنی‌سیلین درمان نمود که پنوموکوک به آن حساس باشد. اگر مقاومت بینابینی باشد، داروی انتخابی بر اساس MIC است. سفوتاکسیم یا سفتریاکسون را زمانی انتخاب می‌کنیم که پنوموکوک به آن حساس باشد.

۶- اگر عامل بیماریزا به پنی‌سیلین و سفالوسپورینها مقاوم باشد، وانکومایسین با یا بدون بدون ریفامپین توصیه می‌شود. وانکومایسین (بخصوص زمانیکه به‌مراه دگزامتازون تجویز شود) نفوذ خوبی به مایع مغزی نخاعی نخواهد داشت، اما ریفامپین، حتی بعد از تزریق دگزامتازون نیز، نفوذ خوبی به مایع نخاع دارد و اثر وانکومایسین را تشدید می‌کند (۱، ۲، ۳ و ۱۳).

در اورتیت میانی نیز باید بفکر پنوموکوک مقاوم بود، بعلافت نفوذ ناقص آموکسی‌سیلین به گوش میانی، انواع مقاوم ریشه‌کن نمی‌شود.

بیمارانیکه به درمان طبی پاسخ نمی‌دهند، باید تحت میرنگوتومی یا تمپانوسنتز قرار گیرند. ارگانیس‌های تولیدکننده بتالاکتاماز را می‌توان با کوتریموکسازول، اریترومایسین، سولفی‌سوکسازول و یا کلاریترومایسین معالجه نمود.

Loracarbef، سفیکسیم و سفالکر (Cefaclor) در محیط آزمایشگاهی (invitro) اثر کمی بر روی ” پنوموکوکهای

پنی سیلین می‌باشند. جهت تأیید این مسئله تعیین MIC پنوموکوک لازم است که در آینده‌ای نزدیک انجام خواهد شد.

#### منابع

1- Maurice A., Mufson. Streptococcus Pneumonia in: Mandel Douglas. Bennett, 5 th edition. New york. Churchill levingston, 2000, pp: 1811-25.

2- James K. Tudd, Streptococcus Pneumoniae in: Behrman Kliegman. Jenson. Nelson. Text book of pediatrics, 16 th Edit, Philadelphia. WB Saunders, 2000, 799-801.

3- David W. teele, Streptococcus. Pneumoniae in Feigin & Cherry, Text book of pediatric Infectious Disease, 4 th Editi, Philadelphia. WB Saunders, 1998, pp: 1223-29.

4- N.Lloyd-Evans, MSC. Timothy J, Dodenpeny, MRCP, Ignatius Baldn. MCS. Of multidrug resistant strep pneumonia among children in a rural Kentucky Ped inf dise 1996, vol 15, No 10, 866-870.

5- Xilla T., Ussery, MD Bradford. Dgessner, Md. Harvey Lipman, PHD "Risk factor for nasopharyngeal carriage of resistant Strep. Pneumonia and detection of multiple resistant" Ped Inf Dis J 1996. Vol 15, No 11, 988-991.

6- Piere Gehanon, MD. Gerared Lenior, MD. Betatrix. Barry, MD. et al., Evaluation of nasopharyngeal culture for bacterial assesment of acute otitis media. Ped Inf dis J, 1996 vol 15, No 4, 745-750.

7- IRAD. Rusen MD, LEGH Fraseer. Roberts. Leslie. Slang, Art. Nasopharyngeal pneumococcal clonizationamong Kenyain children Ped Infe Dis Jo, 1996, vol 16, N7. 625-662.

8- Jeffrey S., Duchini MD. Robert F, Beriman. MD, Ann Diamond MD, High prevelance of multidrug resistant Strep pneumonia among children in a rural Kentucky. Ped Inf Dise J. 1995, vol 14, No 9, 745-750.

9- Stan L., Block MD., Christophere J., Harrison MD., James A. Hedick MD, et al., "Penicillin resistant Strep Pnemonia in acute otitis media..." Ped Inf Dis J 1995, Vol 14, No 9, 751-759.

در "پیشگیری اولیه تب روماتیسمی در ایران ۱۳۷۳-۱۳۷۰"، در مرکز طبی کودکان، از ۳۰۰ کودک ۱۴-۷ سال (۱۵۰ نفر بدون علامت و ۱۵۰ نفر مبتلا به گلو درد که از نواحی مختلف آموزش و پرورش انتخاب شده بودند) نمونه کشت حلق اخذ شد.

از ۳۰۰ کشت حلق انجام شده، ۳۳ مورد کشت مثبت استرپتوکوک حاصل شد که ۵۱/۵٪ موارد آن استرپتوکوک گروه A(GAS)، ۲۴/۲٪ موارد آن استرپتوکوک گروه B(GBS)، ۱۲٪ Non A,B,D، تنها ۶/۱٪ موارد آن (۲ مورد) پنوموکوک S.pneumonia، ۳٪ Strep. Viridence و ۳٪ Unknown بود. از ۱۵۰ کشت انجام شده در کودکان سالم و بدون علامت، در ۱۰/۶٪ موارد استرپتوکوک جدا شد که در ۴۳/۸٪ استرپتوکوک گروه A(GAS)، ۲۵٪ موارد استرپتوکوک گروه B(GBS) و در ۲۵٪ موارد نیز گونه‌های Non A, B, D جدا شد. از این گروه هیچ مورد پنوموکوک بدست نیامد.

از گروه علامت‌دار (مبتلا به گلو درد) در ۶۰٪ موارد استرپتوکوک گروه A(GAS)، در ۲۳/۵٪ موارد استرپتوکوک گروه B(GBS)، در ۵/۹٪ موارد Strep. Viridence و فقط در ۱۱/۸٪ موارد (۲ مورد) پنوموکوک (S.Pneumonia) جدا گردید. دو مورد جدا شده پنوموکوک ۱۰۰٪ مقاوم به بتالاکتام (اگزاسیلین) و اریترومایسین و ۵۰٪ مقاوم به پنی سیلین، آموکسی سیلین و کوتریموکسازول گزارش شد.

با در نظر گرفتن فاصله زمانی این دو تحقیق و متفاوت بودن سن کودکان، بنظر می‌رسد برای پنوموکوکهای جدا شده، حساسیت به پنی سیلین تفاوتی نداشته و هر دو مطالعه نمایانگر مقاومت ۱۰۰٪ به پنی سیلین می‌باشند. علی‌رغم مقاومت به پنی سیلین، پنوموکوکها به سایر داروها مانند کلرامفنیکل و کوتریموکسازول حساس هستند.

با توجه به تعریف استاندارد از انواع مقاومت، مقاومت از نوع highly resistant نبوده و از نوع intermediate به

10- Laer Friedland MBBCH – DTm & H “Comparison of the response to antimicrobial therapy of otitis media in children” *Ped Inf Dis*, 1995. Vol 14, No 10, 885-890.

11- L. ShLShandler MD, Janis Gonzales MD, Gray D. overtiro MD “Recuurence of Pneumococcal sepsis caused by intermediate penicillin resistant pneumococcus *Ped Inf dis J*, 1996, Vol 15, No 4. 379-382.

12- Ron Dagan Md, Rimma Melamed MD, Oraly Zamir MD, Safety and immunogenicity of tetravalent pneumococcal vaccine children”. *Ped Inf Dis*, 1997, Vol 16, No 11, 10531-61.

13- Rondagan MD, Marie Mallen BSC, Rimma Melamed. MD, Reduction of pneumococcal nasopharyngeal carriage in infancy after immunization with tetravalent pneumococcal vaccine children. *Ped inf Dise*, 1997, vol 16, No 11, 1060-1064.

14- James D., Kellner MD., Allison, Mccarel MD., Martins, Carton, MD, et al., “The use of Strep pneumonia nasopharyngeal isolates for penicillia sensivity test”. *Ped Inf Dis*, 1998, vol 17, No 4, 279-286.



## DETERMINATION OF PENICILLIN RESISTANT PNEUMOCOCCUS COLONIZATION IN CHILDREN WHOM STAY IN DAY CARE CENTERS DURING 1996-1997

*S. Noorbakhsh, MD*<sup>I</sup>      *S. Shenasa, MD*<sup>II</sup>      *M. Rafee Nejad, MD*<sup>II</sup>

### ABSTRACT

Streptococcus pneumonia is one of the most common pathogens in the human beings, specially in childhood. Knowing of its "Antibiotic resistance" is very important for antibiotic administration by medical persons. Between 1996-1997 nasopharyngeal culture has been done in 170 healthy child whom stayed in day care centers. Of 170, 51/8% (mean age=3.98years) were female and 48.2% (mean age=3.99years) were male. No different results were seen between sex. Group D Streptococcus(GDS) in 60% (mean age=4.069years), Group A Streptococcus(GAS) in 32.5% (mean age=4.098years), S.pneumonia in 2.5% (mean age=4.5years), H.inf in 0.6% (mean age=2years) of children were isolated. All of S.pneumonia were resistant to Penicillin and Ampicillin, but all of them were sensitive to Erythromycin, Co-trimoxazol, Chloramphenicol, Cephalothin, Ciprofloxacin and Vancomycin. Probably, S.pneumonia which colonized these child was not highly resistant to penicillin but was intermediate resistant.

**Key Words:** 1) Streptococcus      2) Nasopharyngeal Colonization      3) Penicillin resistant pneumococcus

---

*This article is a summary of the thesis of the degree of specialty in pediatrics of S. Shenasa MD. and M. Rafee Nejad MD. Under supervision of S. Noorbakhsh MD. and consultation with S. Arzpeyma Ph.D, 1997.*

**I)** Assistant professor of pediatric infectious diseases, Hazrat Rasul-e Akram Hospital, Niayesh St. Sattarkhan Ave. Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran(\*Corresponding author).

**II)** Pediatrician.