

## شیوع ناقلین حلقی پنومو کوک و الگوی مقاومت آن در بین کودکان

### مهد کودک های شهر یزد

دکتر فاطمه بهناز<sup>۱</sup>، دکتر لیلا فیروز آبادی<sup>۲</sup>، دکتر اعظم بابایی زاده<sup>۳</sup>، دکتر محمود محمدزاده<sup>۴</sup>

#### چکیده

**مقدمه:** پنومو کوک یکی از مهمترین پاتوژنهای باکتریال مسبب پنومونی، مننژیت و سپتسمی است. سالها پس از درمان این عفونت با پنی سیلین، موارد روز افزون مقاومت این میکروب به پنی سیلین در سراسر دنیا گزارش می شود. این تحقیق به منظور بررسی شیوع ناقلین استرپتوکوک پنومونیه و الگوی مقاومتی آنتی بیوتیکی پنومو کوک در کودکان شهر یزد به روش توصیفی مقطعی انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه ۲۰۰ کودک از ۱۰ مهد کودک شهر یزد بطور تصادفی انتخاب گردیدند و در طی بهمن ماه ۱۳۸۰ از آنها سواب حلق گرفته شد. نمونه ها بلافاصله به آزمایشگاه منتقل و کشت داده شدند و نمونه های مثبت کشت و آنتی بیو گراما گردیدند.

**یافته ها:** افراد مورد مطالعه ۵۱٪ پسر و ۴۹٪ دختر بودند و دامنه سنی آنها از ۷ تا ۶۵ ماه متغیر بود. میزان ناقلین پنومو کوک ۳۷/۵٪ بود و الگوی مقاومت میکروبیها در آنتی بیو گرام عبارتند از: مقاومت به پنی سیلین ۵۰٪، اریترومايسين ۶۲/۵٪، کوتریموکسازول ۶۲/۵٪، سفالوتین ۱۵/۳٪، سفتی زوکسیم ۵/۶٪، تتراسیکلین ۳۰/۶٪، سیپروفلوکساسین ۴/۲٪ بود.

**نتیجه گیری:** برای شروع درمان عفونت های تهاجمی پنومو کوک، پنی سیلین داروی مطلوبی نیست و بهتر است تا حاضر شدن جواب کشت و آنتی بیو گرام، یکی از سفالوسپورین های نسل سوم استفاده گردد.

#### واژه های کلیدی: شیوع، ناقلین حلقی، پنومو کوک، الگوی مقاومت

#### مقدمه

نازوفارنژیتال پنومو کوک در بچه ها (۲۰ تا ۴۰٪) بیشتر از بالغین (۱۰-۵٪) است<sup>(۳)</sup>. استفاده از پنی سیلین بصورت داروی مؤثر از سال ۱۹۴۲ آغاز شد. اما استفاده روز افزون این دارو سبب پیدایش سویه های مقاوم پنومو کوک شد به طوریکه اولین سویه مقاوم در سال ۱۹۶۷ در استرالیا گزارش شد<sup>(۶،۵)</sup>. به تدریج مقاومت به داروهای دیگر نیز مشاهده و اولین بار مقاومت چند دارویی در آفریقای جنوبی دیده شد<sup>(۶)</sup>. در طول سه دهه گذشته مقاومت پنومو کوک به پنی سیلین، بتالاکتام های دیگر و داروهای غیربتالاکتام به سرعت در بخش های زیادی از دنیا در حال

استرپتوکوک پنومونیه یکی از مهمترین پاتوژنهای باکتریال مسبب پنومونی، مننژیت، اوتیت میانی و سپتسمی است<sup>(۲،۱)</sup>. بروز عفونت های تنفسی به ویژه اوتیت میانی و پنومومی در سالهای پیش از دبستان شایع است<sup>(۴،۳)</sup>. همچنین کلونیزاسیون

۱-۴ استادیار گروه بیماری های عفونی و گرمسیری

۳-۲ پزشک عمومی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

افزایش است<sup>(۷،۶)</sup>. شیوع مقاومت پنوموکوک به پنی‌سیلین در بعضی کشورهای اروپایی و نیز آفریقای جنوبی از ۵۹-۴۴٪ متغیر است. در کشورهای آسیایی نیز گزارش‌ها حاکی از افزایش مقاومت می‌باشد به طوری که در هنگ‌کنگ حدود ۷۹/۷٪ و در ژاپن ۶۵/۳٪ گزارش شده است<sup>(۸)</sup>. امروزه هم تعداد دفعات و هم شدت عفونت‌های پنوموکوک هر دو به علت مقاومت به آنتی‌بیوتیک افزایش یافته است<sup>(۹)</sup>. به منظور داشتن اطلاعات کافی در زمینه پراکندگی پنوموکوک‌های مقاوم به پنی‌سیلین و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها و یافتن آنتی‌بیوتیکی که بتواند داروی مناسب برای استرپتوکوک پنومونیه در شروع درمان‌های تجربی باشد این مطالعه در بهمن سال ۱۳۸۰ در شهر یزد انجام شد.

## روش بررسی

به منظور بررسی میزان ناقلی در کودکان مهدکودک‌های شهر یزد با توجه به شیوع ۲۰ تا ۴۰٪ ناقلی در این دوره سنی و با در نظر گرفتن سطح اعتماد ۹۵٪ و میزان دقت ۹۶٪ تعداد ۲۰۰ کودک در نظر گرفته شد. انتخاب نمونه‌ها به صورت نمونه‌گیری تصادفی از ۱۰ مهدکودک انتخاب و در هر مهدکودک نیز تعداد ۲۰ کودک به طور تصادفی مورد بررسی قرار گرفتند. کودکانی که حداقل دو هفته تا یکماه قبل از نمونه‌گیری آنتی‌بیوتیک دریافت کرده بودند و یا در زمان نمونه‌گیری تحت درمان آنتی‌بیوتیک بودند از مطالعه حذف شدند. پس از انتخاب نمونه‌ها با در نظر گرفتن شرح حال بیماری اخیر از والدین و سابقه دریافت دارو و اینکه آیا در خانواده فرد سیگاری وجود دارد و کسب رضایت از والدین کودکان سوابق حلق گرفته شد و بلافاصله در محل نمونه‌گیری روی محیط آگار خونی مغذی (۵٪ خون گوسفند) برده شده و در محیط آزمایشگاهی به وسیله لوپ ایزوله و پخش گردید. بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون در جار گاز کربنیک ۵٪ و در دمای ۳۷°C کلنی‌های کوچک خاکستری با هاله همولیز متمایل به سبز مجدداً در محیط آگار خوندار کشت گردید و یک دیسک Optochin گذاشته شد و نمونه‌های مثبت (کلونی‌های آلفاهمولیتیک با قطر عدم رشد  $\geq 14\text{mm}$ ) جهت انجام عمل آنتی‌بیوگرام روی محیط

T.S.B برده شده و آنتی‌بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن انجام شد دیسک‌های آنتی‌بیوگرام شامل آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین، اریترومایسین، سفالوتین، تراسیکیلین، سیپروفلوکساسین، کوتریموکسازول، سفتی‌زوکسیم از شرکت «پادتن طب» انتخاب گردید که بر اساس دستور العمل کارخانه سازنده میکروبها به مقاوم، نیمه مقاوم و حساس گزارش گردید.

## نتایج

در این مطالعه ۲۰۰ کودک ۷ ماه تا ۵/۵ ساله با میانگین سنی ۳۸/۵ ماه مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۰۲ نفر از آنها پسر و ۹۸ نفر دختر بودند به طور کلی ۷۵ نفر (۳۷/۵٪) ناقل حلقی پنوموکوک بودند که این میزان در پسرها ۴۱/۲ درصد و در دخترها ۳۳/۷ درصد بود که این تفاوت از نظر جنسی معنی‌دار نبود.

بر اساس گروه سنی بیشترین فراوانی حالت ناقلی مربوط به گروه ۴ تا ۶ سال با شیوع ۵۴٪ و کمترین فراوانی در گروه سنی صفر تا دوسال با نسبت ۱۰/۵ درصد بود (جدول ۱).

در بررسی رابطه فراوانی ناقل بودن پنوموکوک با وجود یا عدم وجود فرد سیگاری در خانواده از ۴۲ کودک در تماس با فرد سیگاری در خانواده ۱۹ نفر (۴۵/۲۳ درصد) ناقل پنوموکوک بودند و از ۱۵۸ کودک بدون فرد سیگاری در خانواده ۵۶ نفر (۳۵/۴۴ درصد) کودکان ناقل بودند که این تفاوت نیز معنی‌دار نبود.

جدول ۱: میزان شیوع استرپتوکوک پنومونیه در جامعه

مورد بررسی بر اساس سن

تعداد موارد گروه سنی	تعداد	درصد	تعداد ناقلین	میزان شیوع
گروه ۱ (۰-۲ سال)	۲۱	۱۰/۵	۹	۴۲/۹
گروه ۲ (۲-۴ سال)	۲۱	۳۵/۵	۳۲	۴۵/۱
گروه ۳ (۴-۶ سال)	۱۰۸	۵۴	۳۴	۳۱/۵
جمع	۲۰۰	۱۰۰	۷۵	۳۷/۵

p value:0.160

Chi-Square=3.662

پس از حذف سه نمونه ناقلین به علت نقص در آنتی‌بیوگرام نتیجه آنتی‌بیوگرام آنچنان که در نمودار (۱) آمده است از نظر مقاومت کامل به ۷ آنتی‌بیوتیک از قرار زیر بود: پنی‌سیلین ۵۰٪، اریترومایسین ۶۲/۵٪، سفالوتین ۱۵/۳٪، کوتریموکسازول ۶۲/۵٪، تتراسایکلین ۳۰/۶٪، سفتی‌زوکسیم ۵/۶٪ و پیروفلوکساسین ۴/۲٪.

## بحث

میزان شیوع ناقلین پنوموکوک در این مطالعه در کودکان سالم مهد کودک های یزد که سن آنها بین ۷ تا ۶۵ ماه بود، ۳۷/۵٪ تعیین شد. در مطالعه ای که از ژانویه ۱۹۹۸ تا مارس ۱۹۹۹ از ۴۹۶۳ کودک زیر پنج سال از ۱۱ کشور در آسیا و شرق میانه صورت گرفته و بزرگترین مطالعه روی ناقلین پنوموکوک بود شیوع ناقلین پنوموکوک بطور متوسط ۲۲/۳ درصد و بیشترین میزان در اندونزی ۴۳/۲ درصد بود. میزان شیوع ناقلین در مطالعه ما از متوسط ناقلی کودکان در آسیا بالاتر است. این تفاوت احتمالاً ناشی از این است که کودکان مورد مطالعه ما منحصرأ از کودکان مهد کودک بودند و امکان انتقال در این مکان بیشتر است. در مطالعه ای که در آگوست ۱۹۹۷ در اندونزی بر روی ۴۸۴ کودک سالم در گروه سنی صفر تا ۲۵ ماه انجام شد<sup>(۱۰)</sup>، ۳۸٪ ناقلین پنوموکوک در گروه کمتر از ۶ ماه سن، ۴۸٪ در گروه سنی ۶ تا ۱۲ ماه و ۵۱٪ در گروه ۱۲ تا ۲۵ ماه و شیوع کلی ۴۶٪ بود. چنانچه از مطالعه اخیر و یافته های ما بر می آید رابطه معنی داری بین سن و میزان شیوع پنوموکوک وجود ندارد. ما همچنین رابطه ناقل بودن پنوموکوک را با وجود یا عدم وجود فرد سیگاری در خانواده بررسی نمودیم که ناقل بودن کودکان در خانواده های دارای فرد سیگاری از نظر آماری بیش از سایر خانواده ها نبود، هر چند درصد افراد ناقل در خانواده های سیگاری بیشتر بود. در این بررسی میزان مقاومت دارویی پنوموکوک به پنی‌سیلین ۵۰٪ مقاومت کامل و ۲/۸٪ مقاومت نسبی وجود داشت. در مطالعه افتخار و همکاران که طی سالهای ۷۷-۱۳۷۶ در تهران انجام شد از ۶۶ پنوموکوک جدا شده از بیماران ۲۸/۸٪ از نمونه ها مقاوم به پنی‌سیلین بودند و مقاومت به

### نمودار ۱: درصد توزیع فراوانی مقاومت پنوموکوک بر حسب

#### ۷ آنتی‌بیوتیک مورد بررسی

آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین و سفازولین به روش انتشار دیسکی به ترتیب ۷/۵٪، ۸۱/۱٪، ۱۰/۶٪ بود<sup>(۱۱)</sup>. این اختلاف مقاومت می‌تواند از این نظر باشد که این مطالعه تقریباً به فاصله سه سال بعد انجام شده و میزان مقاومت به طور روزافزون در حال افزایش است و گذشته از آن میزان مقاومت از هر ناحیه ای به ناحیه دیگر در یک کشور حتی در بیمارستانهای مختلف یک شهر نیز می‌تواند متفاوت باشد. در مطالعه ای که در بجه های زیر ۵ سال در کشورهای آسیایی در ژانویه ۹۸ تا مارس ۹۹ انجام گرفته است ۶۴/۲٪ موارد به پنی‌سیلین حساس بودند<sup>(۱۲)</sup>.

در اروپا کمترین میزان مقاومت در کشور هلند با ۳/۲ درصد و بیشترین میزان در کشور فرانسه با ۵۳/۳٪ است و در آمریکای لاتین نیز کمترین میزان در برزیل با ۱۵/۶٪ و بیشترین میزان مقاومت در کشور مکزیک و اروگوئه با ۶۰٪ است<sup>(۱۳)</sup>.

در بررسی ما میزان مقاومت کامل به اریترومایسین ۲۰/۸٪ و مقاومت نسبی ۶۲/۵٪ بود. مطالعه مشابهی در کشورهای آسیایی میزان مقاومت به اریترومایسین ۹۵٪ گزارش شده است<sup>(۱۲)</sup>.

در مطالعه ما میزان مقاومت به گروه تتراسیکلین ۳۴/۸٪ ولی در آسیا میزان مقاومت ۹۱/۲٪ بوده است. همچنین در گروه

کوتریموکسازول میزان مقاومت در نمونه‌های ما ۷۲/۷ درصد و در مطالعه مشابه در آسیا ۸۸/۵٪ بود.

در این مطالعه نسبت به سایر کشورهای آسیایی اکثر آنتی‌بیوتیک‌ها تأثیر بیشتری روی پنوموکوک‌ها داشتند که می‌تواند به عنوان جایگزین پنی‌سیلین مورد استفاده قرار گیرند. برای پیشگیری از افزایش مقاومت بهینه کردن مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها لازم است زیرا آموزش جامعه و پزشکان در مورد استفاده مناسب از آنتی‌بیوتیک‌ها روشی است که اساس آن اقدام به جلوگیری از ضرر است زیرا استفاده غیرضروری آنتی‌بیوتیک‌ها ریسک عفونت

بعدی با ارگانسیم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک را افزایش می‌دهد<sup>(۱۴)</sup> و لیکن در مطالعه Hennessy در روستاهای آلاسکا تغییر در تجویز آنتی‌بیوتیک روی میزان ناقلین پنوموکوک مقاوم به پنی‌سیلین در طی ۳ سال با مداخله در آموزش پزشکان در استفاده بهینه از آنتی‌بیوتیک‌ها تأثیری در کاهش ناقلی نداشت<sup>(۱۵)</sup>.

**نتیجه گیری:** استفاده از واکسن پنوموکوک از نوع واکسن هفت ظرفیتی کنژوگه در کودکان که عمدتاً از سروتیپ‌های مقاوم انتخاب شده است احتمالاً نقش مفیدی در جلوگیری از عفونت با میکروبه‌های مقاوم را ایفای خواهد کرد.

## References

- 1- Austrian R. Pneumococcus: *The first one hundred years*. Rev Infect Dis. 1981; 3: 183-9.
- 2- Musher DM. *Infections caused by streptococcus pneumoniae clinical spectrum, pathogenesis, Immunity, and treatment*. Clin Infect Dis 1992 , 14 : 801-9.
- 3- Braundwald Eugene, Fauci Anthony S, et al. *Harrisons principles of internal medicine*, 2001: 3023-6.
- 4- Loda FA, Glezen WP, Clyde WA J. *Respiratory disease in group day care*. Pediatrics 1972 ; 49: 428-37.
- 5- Hansman D, Bullen MM. *A resistant pneumococcus*, 11 lancet; 1967; 2: 264-5.
- 6- Appelbaum PC. *Antimicrobial resistance in streptococcus pneumonia. An overview clinical*. Infect Dis. 1992; 15: 77-83.
- 7- Schutze GE Kaplan SI, Jacobs RF. *Resistant Pneumococcus: a world wide problem*. Infection 1994; 22: 233-7.
- 8- Jae – Hoonsong, Nam Yong Lee, et al. *Spread of drug resistant streptococcus pneumoniae in Asian network for surveillance of resistant pathogens (ANSORP) study*. Clinical Infect Dis. 1999; 28: 1206-11.

- 9- Vanhoof R , Carpentier M , et al. *Acta Clini Belg*, 1996; 61:377-85.
- 10- Soewignjo S , Brad ford D , et al. *Streptococcus Pneumoniae Nasopharyngeal Carriage Prevalence, Serotype distribution and resistance patterns among children on lombok Island, Indonesia*. *Clinical Infect Dis* 2001 32:1039-43.
- 11- افتخار فرشته ، عیشورا میسنا ، محرز مینو «بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی استرپتوکوکوس پنومونیه» بیماریهای عفونی و گرمسیری ، ایران شماره ۹-۱۳۷۸ : ۱۹-۳۰.
- 12- Young Lee , Jae. Hoon Songe, *Carriage of Antibiotic resistant pneumococci among asian children: A multi-national surviellance by ANSORP*. *Clinical Infect Dis* 2001: 32:1463-9.
- 13- Peter C . *Appelbam. Resistance among streptococcus pneumoniae: Implication for drug selection*. *Clin. Infect Dis* 2002:34:1613-20 .
- 14- Brook I , Gober AE . *Monthly changes in the rate of recovery of penicillin- resistant organisms from children*. *Pediatr Infect Dis* 1997;16:255-7 .
- 15- Thomas W. Hennessy, Kenneth M, Peterson Dana Bruden, Alan. Parkinson, Debby Hurlburt, Marilyn Getly & etal. *Changes in Antibiotic-prescribing practices and carriage of penicillin-resistant streptococcus-pneumoniae: A controlled intervention trial in rural alaska*. *Clin. Infect. Dis* 2002:34:1543-50.



