

مطالعه کولونیزاسیون پنوموکوک در ناحیه بینی و حلق طی چندروز پس از درمان آنتی بیوتیکی در کودکان بستری شده در بخش عفونی اطفال

دکتر قمر تاج خطایی - دکتر محمد تقی آشتیانی - نسربین مکی - داود شکر آبی

دانشگاه علوم پزشکی تهران - مرکز طبی کودکان

خلاصه

با توجه به اینکه با تجویز آنتی بیوتیک به بیماران به هر علت بر تعداد پنوموکوک های مقاوم به پنی سیلین در ناحیه بینی و حلق افزوده می شود در ۱۵۰ بیمار بستری در بخش که سن آنها بین ۲ ماه تا ۵ سال بود به عللی تحت درمان آنتی بیوتیکی مانند آمپی سیلین، سفالوتین یا کلوگزاسیلین یا با بدون جنتامایسین یا آمیکاسین بودند روز اول بستری و روز ۴ تا ۵ پس از شروع آنتی بیوتیک کشت نازوفارنگس از نظر S.pneumoniae به عمل آمد و آنتی بیوگرام در تمام مواردی که میکروب جدا شده بود انجام شد و برای ۲۰ مورد از جرمهای مقاوم، MIC پنی سیلین مشخص گردید. در روز اول بستری در ۴۶ مورد از بیماران کشت از نظر پنوموکوک مثبت بود. از ۴۶ مورد با روش معمول آنتی بیوگرام ۲۸ مورد حساس به پنی سیلین (S)، ۱۰ مورد بطور متوسط حساس (I) و ۸ مورد مقاوم به پنی سیلین (R) بودند. پس از درمان آنتی بیوتیکی در روز ۴ تا ۵ درمان کشت مجدد، از ۴۶ بیمار قبلی به عمل آمد که ۲۰ مورد مثبت گزارش شد. در مرحله دوم ۸ مورد (S) و ۱۲ مورد (R) بودند. برای ۲۰ مورد مقاوم مرحله اول و دوم، MIC (غلظت مهاري حداقل) پنی سیلین تعیین گردید. ۴ مورد از بیمارانی که در روز اول بستری کشت منفی داشتند پس از ۴ تا ۵ روز درمان آنتی بیوتیکی کشت از بینی و حلق آنها مثبت شد و تمامی آنها (۲۲/۶٪ کل بیماران) پنوموکوک های مقاوم به پنی سیلین بودند.

نتیجه: طی درمان عفونتهای اطفال با آنتی بیوتیکهای مختلف، نازوفارنگس ممکن است بطور سریع با پنوموکوک های مقاوم به پنی سیلین کولونیزه شود و گسترش سوس های مقاوم را تقویت نماید، بنابراین متخصصین اطفال باید از کاربرد صحیح و مناسب آنتی بیوتیک ها مطلع باشند.

واژه های کلیدی ناقل حلق و بینی - استرپتوکوک پنومونیه - پنوموکوک های مقاوم به پنی سیلین - درمان با آنتی بیوتیک

مقدمه

به پنی سیلین در بینی و حلق طی مطالعات آینده نگر خود در بیماران مبتلا به اتیت حاد میانی نشان داده اند (۱، ۸، ۵).
Brook و Gabor پروبیلاکسی با آموکسی سیلین را در عفونتهای مکرر همراه با تجمع مایع در گوش میانی (OME) عامل پیدایش سوس های مقاوم در حلق و بینی گزارش نمودند (۲، ۴، ۷). با توجه به اهمیت مطالب فوق تصمیم گرفتیم این مطالعه آینده نگر را در بیماران بستری شده در بخش که تا دو هفته قبل از بستری شدن آنتی بیوتیک دریافت نداشته بودند ولی پس از بستری شدن تحت درمان آنتی بیوتیکی قرار گرفته بودند انجام دهیم.

استرپتوکوک پنومونیه به طور طبیعی در فلور نرمال بینی و حلق در دوران کودکی وجود دارد (۱، ۲). افزایش مقاومت آن به پنی سیلین در سال های اخیر برای بیماران پزشکان، داروسازان و نیز مراقبین بهداشتی به صورت مشکل مهمی در آمده است (۶). به نظر می رسد مصرف آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف، متعدد و نابجا با مقدار و مدت کم یا طولانی از عوامل مستعدکننده و پرمخاطره باشد زیرا حاملین مقاومت را افزایش می دهد (۲، ۴). Cohen و همکاران و نیز Dabernate و همکاران اثر درمان با آموکسی سیلین و کوتریموکسازول را بر پیدایش پنوموکوک های مقاوم

مواد و روش کار

نحوه مطالعه طی مهرماه ۱۳۷۶ تا پایان اردیبهشت ۱۳۷۹ در ۱۵۰ بیمار ۲ ماهه تا ۵ ساله که در بخش عفونی مرکز طبی کودکان با تشخیص عفونت باکتریال بستری و تحت درمان با آنتی بیوتیکهای آمپی سیلین یا کفلین یا بدون آمینوگلیکوزید بودند کشت بینی و حلق از نظر پنوموکوک در محیط آبگوشت (Broth) و یادر پلیت آگار حاوی خون ۵٪ گوسفندی در روز اول و ۴ تا ۵ روز پس از دریافت آنتی بیوتیک به عمل آمد و برای کشت های مثبت پنوموکوک پس از ۴۸ ساعت آنتی بیوگرام انجام شد.

روش آزمایشگاهی

حساسیت میکروب های جدا شده به پنی سیلین با متد دیسک-دیفوزن (disc-diffusion) یا Kirby و Bauer مشخص گردید. مواردی که منطقه مهاري با شعاع بیش از ۱۸ میلی متر در اطراف دیسک یک میکروگرمی اکزاسیلین داشتند حساس (S) و آنهایی که بین ۱۵ تا ۱۸ میلی متر منطقه مهاري بود متوسط (I) و کمتر از ۱۴ تا ۱۲ میلی متر منطقه مهاري مقاوم (R) تلقی شدند. بر روی سوش های مقاوم پنوموکوک حداقل غلظت مهارکننده پنی سیلین تعیین گردید. مقادیر کمتر از ۰/۸ mg/ml حساس و ۰/۱۲۵ mg/ml MIC و کمتر از ۱ mg/ml به عنوان حساسیت نسبی یا متوسط (I) و ۱/۰ mg/ml MIC مقاوم (R) شناخته شدند.

نتایج

۱۵۰ بیمار ۲ ماهه تا ۵ ساله مورد مطالعه قرار گرفتند. این بیماران تا ۱۴ روز قبل از بستری شدن هیچ نوع آنتی بیوتیکی دریافت نکرده بودند. ۱۰۵ مورد پسر (۷۰٪) و ۴۵ دختر (۳۰٪) بودند. میانگین سن آنها (SD ±) ماه ۱/۵ ± ۹ سال (به طور متوسط ۱ سال) بود. هیچ کدام از بیماران در معاینه یافته هائی از ابتلاء سیستم تنفسی فوقانی یا ارتشاح در حلق نداشتند و در آنان اعمال جراحی یا اقداماتی مانند کشیدن دندان، عمل بر روی بینی، لوله گذاری یا لارنگوبرونکوسکوپی انجام شده بود. در روز اول بستری در ۴۶ مورد از بیماران کشت بینی و حلق از

نظر پنوموکوک مثبت و در ۱۰۴ مورد منفی بود. از ۴۶ مورد مثبت، ۲۸ مورد حساس به پنی سیلین، ۱۰ مورد به طور متوسط حساس (I) و ۸ مورد مقاوم (R) بودند. پس از درمان آنتی بیوتیکی به علل مختلف در روز ۴-۵ درمان در کشت مجدد بینی و حلق ۸ مورد کشت مثبت پنوموکوک حساس به پنی سیلین، ۱۲ مورد مقاوم به پنی سیلین (R) داشتند و ۱۳۰ مورد منفی گزارش شدند (جدول ۱).

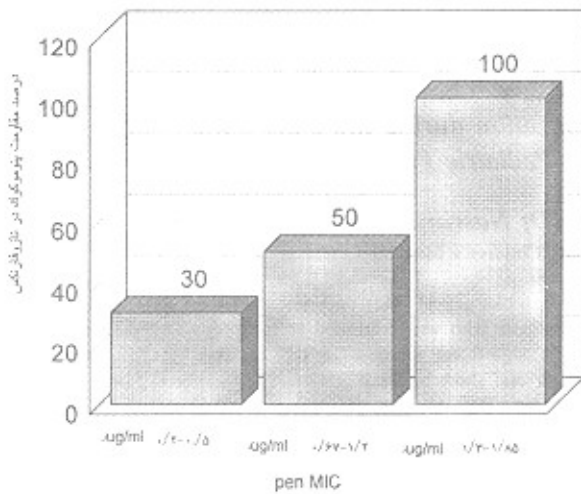
برای ۲۰ مورد (۸ مورد مقاوم در روز اول بستری و ۱۲ مورد مقاوم پس از درمان آنتی بیوتیکی در روزهای ۴ تا ۵ بستری) MIC پنی سیلین تعیین گردید، ۴ مورد از بیماران کشت مثبت پنوموکوک (سوش جدید) و مقاوم به پنی سیلین پیدا کردند و آنهایی که کشت مثبت حساس به پنی سیلین داشتند به طور قابل ملاحظه ای تعدادشان کاهش یافت (۶۰٪ در مقابل ۴۰٪). در نمودار ۱ و ۲ درصد مقاومت بیست پنوموکوک در نازوفارنگس بر حسب MIC پنی سیلین نشان داده شده است. به طوری که ملاحظه می شود MIC > ۰/۵ mg را مقاومت کم، MIC > ۱/۲ mg را متوسط و MIC < ۱/۳ mg را مقاومت زیاد در نظر گرفته ایم.

بحث

در مطالعات متفاوت، تاثیر درمان آنتی بیوتیکی بر تعداد حاملین پنوموکوک در بینی و حلق و بیماری ناشی از سوش های مقاوم به طور واضح نشان داده شده است (۵، ۴، ۲). در این مطالعه به فاصله چندین روز از درمان آنتی بیوتیکی تغییرات قابل ملاحظه ای در میزان کاربرد (ناقل) بودن سوش های پنوموکوک و مقاومت آنها به پنی سیلین مشاهده می شود ولی بیماری زائی خاصی در بیماران تا ۳ ماه بعد از نداشته اند. از بسیاری از مناطق جغرافیائی جهان مقاومت پنوموکوک به پنی سیلین گزارش می شود که در حال افزایش است به طوری که غالباً درمان آتیت حاد میانی به علت کاهش حساسیت پنوموکوک به ترکیبات پنی سیلین با مشکلات زیادی همراه گردیده و ناموفق بوده است. به همین جهت انتخاب دارو در این بیماری تا حدودی آسان نبوده ناممکن می باشد (۹، ۴، ۳). پیدایش سوش های جدید پنوموکوک با درمان آنتی بیوتیکی ممکن است به علت وجود اولیه پنوموکوک های مقاوم معدودی در بینی و حلق باشد که تحت تاثیر

جدول ۱ - نتایج مثبت کشت نوبت اول و دوم و موارد حساسیت و مقاومت میکروبی

کشت	تعداد بیماران	موارد حساس و مقاوم
نوبت اول (روز ۱)	۴۶	۲۷ (۶۰٪) S ۱۰ (۲۱٪) I ۸ (۱۷٪) R
نوبت دوم (روز ۴ تا ۵)	۲۰	۸ (۴۰٪) S ۱۲ (۶۰٪) R



نمودار دو

افزایش موارد مصرف آنها در آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند منجر به افزایش مقاومت پنوموکوک‌های مقاوم به پنی‌سیلین و نیز سایر آنتی‌بیوتیک‌ها و بروز حالت کاریر (ناقل) بودن بیمار آن آگاه باشد.

پیشنهادات

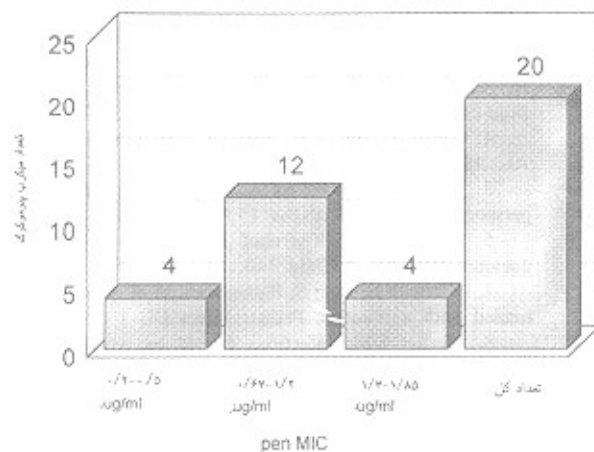
- ۱- بهتر است مسئولین بهداشتی به عموم مردم از طریق رسانه‌های گروهی و نشریات، آگاهی لازم را در مورد مصرف صحیح آنتی‌بیوتیک‌ها به‌طور مداوم ارائه دهند.
- ۲- والدین اطفال حتی الامکان تب را بشناسند و بیجا آنتی‌بیوتیک مصرف نکنند.
- ۳- با توجه به افزایش مقاومت‌های میکروبی، پزشکان و داروسازان باید از کاربرد صحیح آنتی‌بیوتیک‌ها مطلع باشند.

سپاسگزاری

از همکاری و انجام آزمایش‌های لازم که در مرکز طبی کودکان توسط پرسنل آزمایشگاه میکروب‌شناسی به‌طور دقیق به‌عمل آمده صمیمانه تشکر و تقدیر می‌شود.

ارگانسیم‌های دیگر حلق در مرحله اول یعنی در روز اول بستری رشد نکرده‌اند (۱) یا نتیجه کلونیزاسیون گونه‌های جدید پنوموکوک باشد که پس از شروع آنتی‌بیوتیک اتفاق افتاده است (۲) و ممکن است ناشی از مقاومت بین ژرم‌های اولیه در اثر پیدایش موتانت‌های جدید باگیرنده خاص در سطح باکتری یا انتقال عوامل ژنتیکی (ترانسپوزون) از گونه‌های غیر پنوموکوک باشد (۳، ۴).

در مطالعه ما ممکن است مکانسیم دوم احتمال بیشتری داشته باشد. اخیراً مطالعات و تحقیقات زیادی در مورد آنتی‌بیوتیک‌های غیر پنی‌سیلینی مانند سفالوسپورین‌های نسل دوم از جمله سفاکلوروسفوروگسیم-آکستیل، نسل سوم مانند سفی‌کسیم، ماکرولیدهای جدید مثل آزیترومایسین جهت بررسی حساسیت پنوموکوک به‌عمل آمده تا شاید بتوان مشکلات موجود در درمان آنتی‌بیوتیک‌های حساس به پنی‌سیلین از حلق و بینی پاک شده‌اند ولی برحالت ناقلی پنوموکوک‌های مقاوم در بینی و حلق بویژه پس از مصرف آزیترومایسین افزوده شده و نیز تعدادشان بیشتر شده است (۹، ۷، ۲). Leach و همکاران پی‌بردند که حتی یک دوز آزیترومایسین در بچه‌هایی می‌تواند موجب افزایش پنوموکوک‌های مقاوم به ماکرولید در بینی و حلق و بروز حالت کاریر (ناقل) شود (۵، ۲، ۲). این یافته با توجه به تمایل پزشکان به مصرف ماکرولیدهای جدید مانند آزیترومایسین و کلاریترومایسین در عفونت‌های مختلف اطفال در سال‌های اخیر بویژه



نمودار یک

ABSTRACT

Pneumococcal Nasopharyngeal Colonization during the First Days of Antibiotic Treatment in Pediatric Patients

Qamartaj Khotayi, MD; MT Ashtiani, MD; Nasrin Makki; D Shekarabi

Tehran University of Medical Sciences, Children's Medical Center

This prospective study was conducted to observe changes in nasopharyngeal (NP) pneumococcal carriage within 4 to 5 days after initiation of commonly used antibiotics for 150 patients who were admitted at Infectious Disease Unit of Children's Medical Center in Tehran to determine whether a significant increase in the carriage rate of drug (penicillin) resistant *S. pneumoniae* on NP can be observed within this short interval.

Nasopharyngeal culture for *S. pneumoniae* was obtained before (Day 1) and after (Day 4 to 5) initiation of antibiotic treatment. Antibiogram was performed in all isolates and the MIC of penicillin in 20 resistant *S. pneumoniae*, by E-test method. Among the initial 46 (30%) pneumococcal isolates 28 (60%) were sensitive and 8 (17%) were resistant to penicillin.

After 4 to 5 days of antibiotic treatment with various drugs, 20 (13%) pneumococcal isolates in the culture were obtained, of whom 12 patients (60%) were resistant to penicillin and 8 patients (40%) were sensitive. In 4 of 150 patients (2.6%) a new *S. pneumoniae* isolate was recovered 4 to 5 days after initiation of treatment. All of those isolates were penicillin-resistant.

Conclusion: A rapid detection of penicillin-nonsusceptible NP pneumococcal isolates during antibiotic treatment is common. This may contribute to the spread of resistant pneumococci.

Key Words Streptococcus pneumoniae, Nasopharyngeal carriage, Penicillin, Antibiotic resistance

منابع

1. Appelbaum PC: Antimicrobial resistance in Streptococcus Pneumoniae: an overview. Clin Infect Dis 15:77-83 1992
2. Brook I, Gober AE: Prophylaxis with amoxicillin or sulfisoxazole for otitis media: Effect on the penicillin-resistant bacteria from children. Clin Infect Dis 22:143-5, 1996
3. Boken D, Chartrand S, Goering R, et al: Colonization with penicillin-resistant streptococcus pneumoniae in a child-care-center (c.c.c). Pediatr Infect Dis J 14:879-84, 1995
4. Cohen R, Bingen E, Varon E et al: Low dosage and long treatment duration of b (beta)-lactam. JAMA 279: 365-70, 1988
5. Koornhof HJ, Wasas A, Klugman K: Antimicrobial resistance in streptococcus pneumoniae: a South African perspective. Clin Infect Dis 15:84-94, 1992
6. Klugman KP, Koornhof HJ, Kuhle V: Clinical and nasopharyngeal isolates of unusual multiply resistant pneumococci. Am J Child 140: 1186-90, 1986
7. Leibovitz E, Raiz S, Piglansky L et al. Resistance pattern of middle ear fluid isolates in acute otitis media recently treated with antibiotics. Pediatr Infect Dis J 17:463-9, 1998
8. Musher DM: Infections caused by streptococcus pneumoniae: clinical spectrum, pathogenesis, immunity and treatment. Clin Infect Dis 14:801-9, 1992
9. Radetsky MS, Johansen T, Lauer B et al: Multiple resistance for *S. pneumoniae* meningitis: Its epidemiology within a day-care centre. Lancet. 2:771-3, 1981
10. Simon C, Stille W, Wilkinson PJ: Antibiotic therapy. 2nd ed. Schattauer, Stuttgart, New York Pp 8-10. 1999