

## بررسی آنتی بیوگرام کودکان مبتلا به مننژیت پنوموکوک در بیمارستانهای شهدای تجریش و امام حسین طی سالهای ۸۵-۸۰

\*دکتر سهیلا سیروس بخت<sup>۱</sup>، دکتر بیژن رضا خانیان<sup>۲</sup>

تاریخ اعلام وصول: ۸۶/۲/۸

تاریخ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۶/۲/۲۲

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۸۶/۵/۱۵

### چکیده

**هدف:** با توجه مورتالیته بالای مننژیت پنوموکوک ( شیوع ۱۰ در صد هزار نفر) که دومین اتیولوژی شایع مننژیت باکتریال را در گروه سنی یک ماهه تا پانزده ساله تشکیل داده و بیشترین عوارض نرولوژیک را در بر میگیرد و با در نظر گرفتن ریسک فزاینده استرپ پنومونیه مقاوم به درمان در دو دهه گذشته نیاز به بررسی بیماران از نظر درصد مقاومت به داروها و تعیین جانسینهای مناسب میباشد. هدف در این مطالعه بررسی مقاومت دارویی مننژیت پنوموکوک بعد از دوران نوزادی بستری در بخش اطفال بیمارستان شهدا و امام حسین طی سالهای ۱۳۸۵-۱۳۸۰ میباشد.

**مواد و روشها:** در این مطالعه که بصورت مجموعه موارد میباشد، ۲۰ بیمار بعد از دوران نوزادی تا ۱۵ سالگی مبتلا به مننژیت ظرف مدت ۵ سال از فروردین ۱۳۸۰ لغایت فروردین ۱۳۸۵ بستری شده و با کشت مثبت مایع نخاع مورد بررسی قرار گرفتند. میزان تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی جرمهای جدا شده از کشت مایع مغزی نخاعی مبتلا به مننژیت باکتریال پنوموکوک به روش کیفی دیسک دیفیوژن انجام گرفت.

**یافته‌ها:** میزان مقاومت آنتی بیوتیکی استرپ پنوموکوک جدا شده از ۲۰ مورد مننژیت باکتریال بدین صورت میباشد. مقاومت به پنی سیلین ۳۵٪، کلرامفنیکل ۱۰٪، سفالوسپورین‌های نسل سوم (سفتراکسون و سفوتاکسیم) ۱۵٪، ونکومايسين صفر درصد، ریفامپین ۵٪ دیده شد.

**نتیجه گیری:** الگوی مقاومت دارویی مننژیت باکتریال ناشی از استرپ پنومونیه در این مطالعه با الگوی مقاومت دارویی کشورهای دیگر تا حدود زیادی مطابقت دارد. لذا بنظر میرسد انتخاب سفالوسپورین نسل سوم و تریجیحا با ونکومايسين (به علت اثر سینرژیسیم) ترکیب مناسبی در درمان مننژیت پنوموکوک می باشد. هم چنین بنظر میرسد با افزایش احتمال مقاومت به ونکومايسين موارد تحمل به این دارو (رشد ارگانیسیم در این آنتی بیوتیک) می بایست بدنبال جایگزین‌های مناسبی برای این دارو باشیم.

**کلمات کلیدی:** کودکان، حداقل غلظت مهارکننده، مقاومت آنتی بیوتیکی، مننژیت باکتریال استرپ پنومونیه

### مقدمه

مورتالیته (حدود ۲۰٪) نسبت به دو جرم شایع هموفیلوس انفلوانزا تیپ b (حدود ۵٪) ونیسریا مننژیتیدیس (حدود ۱۰٪) دارد (۱-۳). بنابراین ظهور سریع استرپ پنومونیه مقاوم به درمان در دو دهه گذشته یک مشکل بالینی و تهدید کننده سلامت جامعه میباشد (۴). عوارض عصبی این بیماری نیز بالا میباشد که از علل مهم ان عدم کاهش قابل ملاحظه در مورتالیته و موربیدیت، ماهیت تهاجمی

عفونت پنوموکوک به عنوان مسئله جدی در شروع قرن ۲۱ در کشورهای توسعه یافته و یاد در حال توسعه بوده و هنوز یک علت اصلی مورتالیته و موربیدیت در تمام کشورها می باشد (۱، ۲). پنوموکوک دومین علت شایع مننژیت باکتریال در شیرخواران و کودکان بوده و با وجود گذشت نیم قرن از مصرف آنتی بیوتیکها بیشترین میزان

۱- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، دانشکده پزشکی، بخش کودکان، مرکز آموزشی - درمانی ۵۰۱ (\*نویسنده مسئول)  
تلفن: ۰۲۱-۲۲۶۴۶۴۳۱ آدرس الکترونیک: sirousbakht@armums.ac.ir

۲- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، دانشکده پزشکی، بخش ارولوژی، مرکز آموزشی - درمانی ۵۰۱

زنجیره‌های استرپ پنومونیه مقاوم به پنی سیلین شامل مقاومت نسبی (MIC=minimum inhibitory concentration) ۰/۱-۱ میکروگرم در میلی لیتر) و مقاومت بالا (MIC، بیش از یا مساوی ۲ میکروگرم در میلیلیتر) میباشد. راهنمای تفسیر MIC برای سفوتاکسیم و سفتریاکسون برای پنوموکک در منزیت نمونه‌های با MIC ۲ میکروگرم در میلی لیتر یا بیشتر را مقاوم و با MIC کمتر از ۲ و بیش از ۰/۵ میکروگرم در میلی لیتر را مقاومت نسبی و MIC با ۰/۵ میکروگرم در میلی لیتر یا کمتر را کاملاً حساس در نظر می‌گیرد (۸، ۹، ۱۰) و (minimal bactericidal concentration) ۴ میکروگرم در میلی لیتر مقاومت کامل در نظر گرفته است (۱۱).

### یافته‌ها

مجموع بیماران مورد مطالعه ۲۰ مورد منزیت پنوموککی با کشت مایع نخاعی مثبت بودند. مشخصات سنی بیماران در جدول ۱ بطور خلاصه بیان شده است. میانگین سنی کودکان مبتلا به منزیت پنوموکک حدود ۳۰ ماه بوده است. نتایج حاصل از انتی بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن و حداقل

جدول ۱- توزیع سنی بیماران مبتلا به منزیت پنوموکک مورد مطالعه

سن	فراوانی	درصد
یکماهه تا دو سال	۱۰	۶۰
دو تا پنج سال	۷	۳۵
بزرگتر از پنج سال	۳	۱۵
مجموع	۲۰	۱۰۰

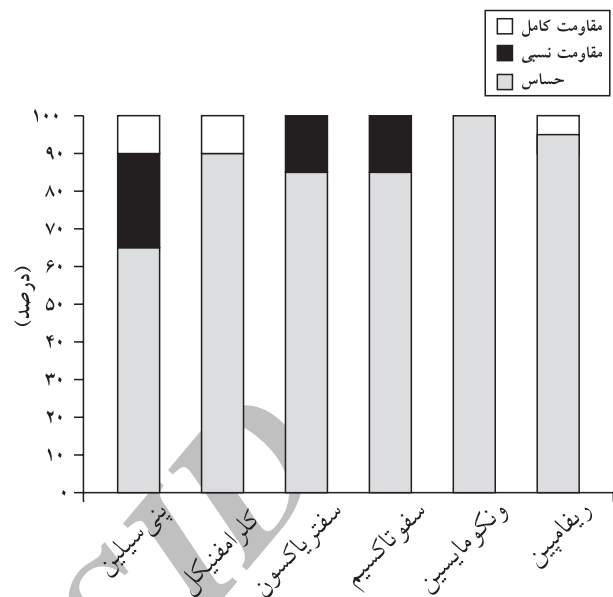
غلظت مهاری بر روی میکروب پنوموکک در نمودار ۱ نشان داده شده است. در این مطالعه مقاومت به پنی سیلین در عفونت پنوموککی ۳۵٪ موارد یافت شد که ۲۵٪ از نوع مقاومت نسبی و ۱۰٪ مقاومت کامل وجود داشته است. مقاومت به کلرامفنیکل در ۱۰٪ عفونت‌های پنوموککی و هم چنین مقاومت به مجموع پنی سیلین و کلرامفنیکل در ۵٪ بیماران یافت شد. مقاومت پنوموکک به سفالوسپورین‌های نسل دوم در ۱۵٪ موارد و آن هم از نوع نسبی دیده شد. مقاومت به ونکومایسین در هیچ مورد دیده نشد. مقاومت به ریفامپین نیز در ۵٪ عفونت پنوموککی دیده شد.

بیماری و مقاومت‌های انتی بیوتیکی جدید را بیان نمود. این عوارض در سنین پایین به مراتب جدی تر و بیشتر است (۵). در مطالعه ای در ایالات متحده امریکا سال ۱۹۹۵ ۳۴٪ از زنجیره‌های استرپ پنومونیه مقاوم به پنی سیلین بودند. مکانیسم عمده مقاومت کاهش تمایل گیرنده‌های باند کننده پنی سیلین penicillin binding protein موجود در دیواره سلولی میکروب به باند شدن با پنی سیلین ذکر شده است. در این مطالعه مقاومت به سفوتاکسیم و سفتریاکسون حدود ۱۴٪ بوده است (۶). تعیین حساسیت میکروبی منزیت پنوموکک به انتی بیوتیک‌های مختلف (انتی بیوگرام) در آزمایشگاه‌های میکروب شناسی روتین در سطح کشور، به روش کیفی انتشار دیسک انجام می‌شود. با توجه به اهمیت درمان انتی بیوتیکی مناسب این بیماری و با توجه به میزان بالای مقاومت به درمان‌های مختلف تعیین انتی بیوگرام جهت انتخاب انتی بیوتیک مناسب اولیه در کشور ما نیز لازم می‌باشد. بنابراین هدف از این مطالعه تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی در درمان منزیت باکتریال ناشی از استرپ پنومونیه در بخش کودکان بیمارستان شهدا و امام حسین از فروردین ۱۳۸۰ لغایت فروردین ۱۳۸۵ می‌باشد.

### مواد و روشها

این مطالعه توصیفی و تحلیلی بوده که بصورت مقطعی انجام گرفته است. کودکان بیمار بعد از دوران نوزادی تا ۱۵ سالگی با شک به منزیت در بیمارستان‌های شهدا و امام حسین ظرف مدت ۵ سال از فروردین ۱۳۸۰ لغایت فروردین ۱۳۸۵ بستری شده و با کشت مثبت مایع نخاع وارد مطالعه ما گردیدند. بر روی کولونی‌های ارسالی انتی بیوگرام به روش کیفی دیسک دیفیوژن انجام گرفت. که انتی بیوتیک‌های پنی سیلین، کلرامفنیکل، سفتریاکسون و سفوتاکسیم، ونکومایسین و ریفامپین بودند. پس از جمع اوری کامل داده‌ها اطلاعات وارد نرم افزار SPSS شد و بر اساس اطلاعات موجود در پرسشنامه، نتایج انتی بیوگرام به روش کیفی با محاسبات اماری و با استفاده از آزمون اماری مجذور کای صورت گرفت و میزان حساسیت (S) و مقاومت نسبی (I) و مقاومت کامل (R) پنوموکک بر روی هر انتی بیوتیک بر اساس آخرین راهنمای کمیته ملی استاندارد از مایشگاهی بالینی - National Commite for Clinical Laboratory Stan- dard (NCCLS) منتشره در ژانویه ۲۰۰۴ مشخص و تعیین گردید (۷) که

(۱۴). نیز مقاومت به کلرامفنیکل اغلب در پنوموкок مقابل به پنی سیلین رخ دهد (۱۵) امار مطالعات دیگران نیز از ۶/۴٪ در امریکا تا ۱۰٪ و ۱۵/۸٪ در جنوب شرقی اسیا گزارش شده است (۱۶). مقاومت به سفالسپورین های نسل سوم در در مطالعه شیراز حدود ۹٪ و در مطالعه چند مرکزی امریکا ۱۱٪ گزارش شده است (۱۷). که در مطالعه حاضر از این مطالعات بیشتر بوده است (۱۵٪). با توجه به این که مقاومت به ونکومايسين در هیچ مورد در این مطالعه دیده نشد بنابراین به عنوان یک دارو موثر در درمان مننژیت پنوموککی همچنان مطرح است. با توجه به این که میانگین حداقل غلظت مهار کننده ونکومايسين برابر ۰/۹۲ می باشد ۸۵٪ موارد حداقل غلظت میکروبی نسبت به ونکومايسين برابر یک بوده این می تواند نشان دهنده ایجاد مقاومت در سالهای بعد باشد. البته تنها مقاومت گزارش شده پنوموکک نسبت به ونکومايسين در مطالعه ای در سال ۱۹۹۲ در ۳ تا ۸ درصد موارد بوده است (۱۷). همچنین موارد ایزوله بالینی استرپ پنومونیه که تحمل به ونکومايسين دارند گزارش شده است (۱۸). با توجه به یافته های فوق و مقایسه نتایج مطالعات الگوی مقاومت دارویی مننژیت باکتریال ناشی از استرپ پنومونیه در این مطالعه با الگوی مقاومت دارویی بسیاری از کشورهای دنیا تا حدود زیادی مطابقت دارد. با توجه به ریسک مقاوم شدن این ارگانيسم در طی درمان به نظر می رسد انتخاب سفالوسپورین های نسل سوم به تنهایی و ترجیحاً با ونکومايسين (به علت اثر سینرژيسم) ترکیب مناسبی در درمان این بیماری می باشد. با در نظر گرفتن مواردی از مننژیت پنوموکک با مقاومت نسبی شناخت و تعیین MIC برای تمامی داروهای بکار گرفته در این بیماری و کاربرد آن بطور معمول در پاراکلینیک توصیه می گردد. در خاتمه با توجه به نتایج بدست آمده از این تحقیق ضرورت مطالعه مشابه در نقاط دیگر کشور برای دست یابی هر چه واقعی تر به الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در عفونت مننژیت پنوموکک کودکان ضروری می نماید.



نمودار ۱- نتایج آنتی بیوگرام به روش دیسک در مورد استرپتوکوک پنومونیه جدا شده از بیماران مبتلا به مننژیت حاد باکتریال

## بحث و نتیجه گیری

مطالعه انجام شده نشان دهنده مقاومت دارویی در بیست مورد مننژیت باکتریال به دنبال استرپ پنومونیه نوع مقاومت نسبی و ۱۰٪ مقاومت کامل وجود داشت. در حالیکه در مطالعه شیراز ۹۱٪ مقاومت به پنی سیلین وجود داشته که ۲۷٪ مقاومت کامل و ۶۴٪ مقاومت نسبی بوده است (۱۲). مقاومت جرم پنوموکک به پنی سیلین در کشورهای مختلف متفاوت بوده است بطوریکه در نیجریه ۶۷٪، آفریقای - جنوبی ۴۳٪، مالی ۱۹٪، اسپانیا ۶۰٪، کره ۷۹/۹٪ گزارش شده است (۱۳). در یک مطالعه گسترده چند مرکزی در امریکا سال ۱۹۹۸ مقاومت به پنی سیلین در ۳۷٪ موارد بوده که ۱۴٪ از نوع مقاومت کامل و ۲۳٪ از نوع مقاومت نسبی بوده است (۱۴). بنابراین پنی سیلین دارویی مناسبی در مننژیت نمی باشد مقاومت به کلرامفنیکل در این مطالعه در ۱۰٪ عفونتهای پنوموککی دیده شده که در مطالعه شیراز در ۹٪ موارد بوده است

## References

- 1- Prober CG. Central nervous system infection . In: Behrman RE, Kleigman.RM, Jenson HB. Nelson Textbook of pediatrics 17th ed . Philadelphia. WB Saunders.2004pp:2038-44.
- 2- Fegin RD,Peorlman E.Bacterial meningitis beyond the neonatal period.In:Fegin RD, Cherry Jd. Textbook of pediatric infection Diseases.5 th ed .Philadelphia. WB Saunders .2004:443-74.
- 3- Murray CJL, Lopez AD. Global and regional coax of death patterns in 1990. In: Murray CJL. Lope AD. Global Comparative Assessments in Great sector: Disease Burden:

- Expedition and Intervention Packages. Geneva, WHO.1994 pp:21-55
- 4- Madaluso A, Pivetta S, Magg RS, et al. Dexamethasone adjunctive therapy for bacterial meningitis in children : a retrospective study in brazil . *Arm trop Pediatric*. 1996;16: 193-8.
  - 5- Imananagha kk, peters EJ, Philip-Ephraim EE ,et al. Acute bacterial meningitis in children in a developing country : diagnosis related mortality among pediatric patients. *Cent Afr J Med*. 1998;44(1) :1-15.
  - 6- Carol LK ,Baker j. Meningococcal Infections In :Pickering LK. Redbook 2003 report of the Committee of Infection Disease: 26 ed . Elk Grove Village IL, American Academy of Pediatrics. 2003 Pp: 430-6, 490-500.
  - 7- Al-Bashir H, Laundry M, Booy R. Diagnosis and treatment of bactericidal meningitis. *Arch Dis Child*. 2003; 88(1):615-30.
  - 8- Saez-Llorens X, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. *Lancet*. 2003;361(9375):2128-39
  - 9- Tankel AR, Scheld MW. Acute bacterial meningitis. *Lancet*. 1995;345(8991-2): 1675-80.
  - 10- Suartz MN. Bacterial meningitis: a view of the past 90 years. *N Engl j Med*. 2005; 351: 1826-28.
  - 11- Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the united states in 1995. Active Surveillance team. *N Engl J Med*. 1997;337(14):970-6.
  - 12- Grimwood K, Anderson P, Anderson V, et al: 12 year outcomes following bacterial meningitis: further evidence for persisting effects. *Arch Dis Child*. 2000;83(2):111-6.
  - 13- NCCLS report 2004. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria. NCCLS global informational supplement. January 2004. NCCLS, 24(1);114-22.
  - 14- Alborzi A, Vahedi F, Karimi A, et al. Bacterial etiology of acute childhood meningitis in Shiraz Iran: incidence, clinical picture, complication, and antibiotic sensitivity pattern; *Iran J Inf Dis Trop Med*. 1381;18(7):26-31.
  - 15- Curtis N, Duke T, et al. Bacterial meningitis in developing countries the problem worsen?. *Lancet* . 2003 ;361:1564.
  - 16- Mitchell L, Tuomanen E, Vancomycin tolerant & Vancomycin -Tolerant *Streptococcus pneumoniae* and its clinical significant. *Pediatr Inf Dis J*. 2001;20(5):531-3.
  - 17- Grenon S, Vou specht, corso A, et al. Distribution of serotypes and antibiotic susceptibility patterns of strep. pneumoniae strains from children in missions, Argentina. *Enferm Infect Microbial Clin* .2005;(1):10-4.
  - 18- Whitney, C.G Farley M. M, Hadler J et al : Increasing. Prevalence of multi-drug resistant strep. pneumoniae in the united states. *N Engl J Med*. 2001;343:1917-24.

Archive of SID

## Study of antibiogram in pediatric pneumococcal meningitis

\*Soheila Siroosbakht:MD<sup>1</sup>, Bijan Rezakhaniha;MD<sup>2</sup>

### Abstract

**Background:** Appropriate treatment of pneumococcal meningitis especially in children is an important problem due to high mortality, morbidity and multiple drug resistance. We studied antibiogram in pneumococcal meningitis older than two months, Shohada and Imam Hosein hospitals, 1380-1385.

**Materials and Methods:** In this prospective and cross sectional process research we measured antibiogram in 20 positive bacterial culture in CSF with qualitative disk diffusion test.

**Results:** Antibiotic resistance of 20 Streptococcus pneumoniae patient was: penicillin R. in 35%, chloramphenicol R. in 10%, third generation cephalosporins R. in 15%, rifampicin R. in 5%.

**Conclusion:** Antibiotic Resistance of our study is compatible with other studies. There is an important rising antibiotic resistance among Streptococcus pneumoniae. Therefore it seems that third generation cephalosporins alone and better with vancomycin is a suitable therapy.

1- (\*corresponding author) Assistant professor, Army University of Medical Sciences, Faculty of medicine, Department of Pediatric, 501 Medical center. Tel: +9821-22646431 E-mail: sirousbakht@armums.ac.ir

2- Assistant professor, Army University of Medical Sciences, Faculty of medicine, 501 Medical center