

## شیوع حاملین موراکسلاکاتارالیس در نازوفارنکس کودکان سالم زیر ۶ سال در کودکان استان های شهر مشهد و تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در موراکسلاکاتارالیس جدا شده

دکتر حمیدرضا نادری<sup>۱</sup>، \*دکتر مهدی بخشایی<sup>۲</sup>، دکتر کیارش قزوینی<sup>۳</sup>،

دکتر احمد زمانیان<sup>۴</sup>، ژیلایحقیقی<sup>۵</sup>

استادیار بیماری های عفونی بیمارستان امام رضا(ع)<sup>۱</sup>، استادیار گوش، گلو و بینی بیمارستان امام رضا(ع)<sup>۲</sup>،  
استادیار میکروبیولوژی بیمارستان قائم (عج)<sup>۳</sup>، رزیدنت گوش، گلو و بینی بیمارستان قائم (عج)<sup>۴</sup>  
کارشناس پرستاری بیمارستان قائم (عج) - دانشگاه علوم پزشکی مشهد<sup>۵</sup>

### خلاصه

**مقدمه:** از آن جایی که آگاهی از میزان کلونیزاسیون موراکسلاکاتارالیس در نازوفارنکس کودکان از اهمیت بسیاری برخوردار است در این مطالعه سعی گردید تا ضمن تعیین میزان حضور موراکسلاکاتارالیس در حلق کودکان سالم الگوی مقاومت این باکتری نیز در شهر مشهد تعیین گردد.

**روش کار:** مطالعه به صورت مقطعی (Cross sectional) از اسفند ماه سال ۸۳ تا بهمن ماه سال ۸۴ در کودکان زیر ۶ سال کودکان استان های مناطق مختلف شهرستان مشهد انجام شد. نمونه ها با سواب استریل از نازوفارنکس گرفته شد و فوراً روی محیط کشت انتخابی (Selective) کشت گردیدند سپس تست های تأییدی و تست های حساسیت میکروبی انجام شدند.

**نتایج:** از ۱۱۶۱ کودک ۵۷۲ (۴۹/۳٪) پسر و ۵۸۹ (۵۰/۷٪) دختر با متوسط سن ۴/۲ سال بودند. موراکسلاکاتارالیس در ۵۴ (۴/۶۵٪) نفر کشت داده شد. میزان مقاومت به حداقل یک آنتی بیوتیک ۱۰٪ بود که به ترتیب درصد مقاومت ۰/۱۰٪، ۳۵/۲٪، ۶۸/۵٪، ۴۶/۳٪، ۷۴/۱۰۰٪، ۱۰۰٪ به آموکسی سیلین کلاونیک اسید، کوتریموکسازول، اریترومايسين، سفیکسیم، آموکسی سیلین، پنی سیلین، به ترتیب مقاوم بودند.

**نتیجه گیری:** با وجودی که میزان حاملین بدون علامت نازوفارنژیال موراکسلاکاتارالیس در شهرستان مشهد پایین (۴/۶۵٪) بود ولی مقاومت به آنتی بیوتیک ها بالاست که جهت اجتناب از مصرف بی رویه آنتی بیوتیک ها و در نتیجه آن بالارفتن میزان مقاومت آموزش کافی نه تنها به پزشکان بلکه به جمعیت عمومی لازم است.

**واژه های کلیدی:** موراکسلاکاتارالیس، شیوع، مقاومت آنتی بیوتیک، حاملین نازوفارنژیال

### مقدمه

کاتارالیس کلونیزه می شود و بسیاری از کودکان حامل بدون علامت این ارگانسیم ها هستند. موراکسلا کاتارالیس یک دیپلوکوک گرم منفی هوازی و مولد اکسیداز مثبت است و با این که کلونیزاسیون آن در نازوفارنکس حاملین سالم روی می دهد و همیشه منجر به بروز علامت نمی شود، پس از پنوموکوک

نازوفارنکس انسان در زمان کودکی توسط طیف وسیعی از میکروارگانسیم ها شامل باکتری های هوازی و بی هوازی و پاتوژن های مانند پنوموکوک، هموفیلوس آنفلوآنزا و موراکسلا

\*آدرس نویسنده مسؤول: مشهد- بیمارستان امام رضا - بخش گوش، گلو و بینی

تلفن تماس: ۰۵۱۱-۸۵۹۳۰۳۱ Email: mehbakhsh@yahoo.com

تاریخ وصول: ۸۵/۲/۳۰ تاریخ تایید: ۸۵/۶/۴



مشهد بود. کودکانها به صورت تصادفی از مناطق مختلف شهرستان مشهد انتخاب شدند. پس از تکمیل پرسش نامه و موافقت والدین کودکان تحت معاینه قرار گرفته و در صورت نداشتن عفونت فعلی یا سابقه آن در یکماهه اخیر و نداشتن سابقه مصرف آنتی بیوتیک در سه ماهه اخیر، با استفاده از سواب استریل از راه دهان از دیواره خلفی نازوفارنکس نمونه از ترشحات گرفته شده در روی محیط کشت انتخابی موراکسلا کاتارالیس کشت گردید.

محیط انتخابی (Selective) تشکیل شده از محیط پایه (BHIA)<sup>1</sup> که به آن مقدار ۲ میکروگرم در میلی لیتر آموتریسین B و ۱۰ میکروگرم در میلی لیتر وانکومايسين اضافه گردیده و در نهایت با افزودن ۵۵۰ خون گوسفند در دمای ۴۵ درجه سلسیوس آماده می شد. بعد از کشت اولیه ترشحات نازوفارنکس در این محیط انتخابی که در داخل مهدکودک انجام می شد پلیت به آزمایشگاه میکروبیولوژی بیمارستان قائم (عج) منتقل شده و در دمای ۳۷ درجه و شرایط غنی از CO<sub>2</sub> قرار داده شدند.

پس از انکوباسیون به مدت ۲۴ ساعت پلیت ها از نظر رشد موراکسلا کاتارالیس مورد بررسی قرار گرفتند و از کلونی های مشکوک تست های تاییدی و تشخیصی، از قبیل بررسی وجود، انجام تست کاتالاز، تست اکسیداز و تخمیر قندهای مختلف انجام شد، بعد از اطمینان از حضور باکتری با استفاده از ۶ آنتی بیوتیک رایج در ایران آموکسی سیلین، پنی سیلین، کوتریموکسازول، اربترومايسين، سفیکسیم و آموکسی سیلین کلونیک اسید حساسیت و مقاومت میکروب موراکسلا کاتارالیس به هر کدام از این آنتی بیوتیک ها به طور جداگانه محاسبه گردید. اندازه گیری تست حساسیت و مقاومت آنتی بیوتیک های فوق بر حسب MIC<sup>2</sup> بود (جدول ۱).

و هموفیلوس انفلوانزا سومین عامل باکتریال در ایجاد عفونت های گوش میانی و سینوس های پارانازال ارتباط دارد و می تواند عفونت دستگاه تنفسی تحتانی را نیز در پی داشته باشد (۱). با در نظر داشتن این واقعیت که غالب عفونت های تنفسی اکتسابی از جامعه، به صورت تجربی و بدون شناسایی اختصاصی اجرام مولد درمان می شوند، آگاهی از میزان شیوع ارگانسیم های ایجادکننده عفونت و الگوی مقاومت ضد میکروبی آن ها در هر منطقه جغرافیایی برای رویکرد درمانی مؤثر حائز اهمیت بسیار (۳،۲) است. مطالعات مختلف میزان شیوع موراکسلا کاتارالیس را نزد حاملین سالم بین ۵-۱٪ معرفی می کنند (۱).

در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۸ در کانادا به انجام رسید، نشان داد که ۹۴/۲٪ از نمونه های این باکتری که از بیماران مبتلا به عفونت های تنفسی جدا شده بود مولد بتالاکتاماز و در نتیجه مقاوم به آنتی بیوتیک های بتالاکتام رایج بودند (۴). در حال حاضر در تمام بیماران سرپایی و در بیماران بستری در مراحل اولیه درمان، درمان به صورت تجربی (Empiric) صورت می گیرد، لذا دانستن الگوهای حساسیت میکروبی در درمان مؤثر این عفونت مهم است.

در ایران با تجویز آنتی بیوتیک های بی رویه، دسترسی به آنتی بیوتیک بدون نسخه، بالا رفتن موربیدتی و مورتالیتی به علت مقاومت آنتی بیوتیک، مطالعه در مورد شناسایی حاملین بدون علامت و الگوهای حساسیت میکروبی در مورد موراکسلا ضروری است. بهتر است این مطالعات به صورت منطقه ای انجام شده تا الگوی مقاومت آنتی بیوتیک در هر منطقه مشخص شود. لذا هدف از انجام این مطالعه نیز بررسی میزان شیوع این باکتری نزد حاملین سالم زیر ۶ سال در شهرستان مشهد و بررسی الگوی مقاومت ضد میکروبی آن در این گروه مورد مطالعه بود.

## روش کار

مطالعه به صورت مقطعی و تحلیلی انجام شد. جمعیت مورد مطالعه شامل ۱۱۶۱ کودک زیر ۶ سال کودکانهای شهرستان

<sup>1</sup> - Brain, Heart, Intermedia

<sup>2</sup> - Minimal inhibitory concentration



**جدول ۲-** فراوانی و درصد حساسیت و مقاومت مورکسلاهای ایزوله شده از نازوفارنکس کودکان سالم مشهد نسبت به آنتی بیوتیک های مورد بررسی

| آنتی بیوتیک                | حساس   | متوسط | مقاوم  |
|----------------------------|--------|-------|--------|
| پنی سیلین                  | صفر    | صفر   | ٪۱۰۰   |
| اریترومایسین               | ٪۲۷/۷۷ | ٪۳/۷۲ | ٪۶۸/۵۱ |
| آموکسی سیلین               | ٪۲۶    | صفر   | ٪۷۴    |
| آموکسی سیلین کلانوتیک اسید | ٪۱۰۰   | صفر   | صفر    |
| کوتریموکسازول              | ٪۵۰    | ٪۱۴/۸ | ٪۳۵/۲  |
| سفیکسیم                    | ٪۴۸/۱۵ | ٪۵/۵۵ | ٪۴۶/۳۰ |

**جدول ۱-** تفسیر حساسیت و مقاومت مورکسلاهای ایزوله نسبت به آنتی بیوتیک ها بر اساس حداقل غلظت مهار کننده به دست آمده

| آنتی بیوتیک                | حساس برحسب میکروگرم / میلی لیتر | متوسط برحسب میکروگرم / میلی لیتر | مقاوم برحسب میکروگرم / میلی لیتر |
|----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| پنی سیلین                  | $\geq 0/6$                      | ۰/۱۲-۱                           | $\leq 2$                         |
| اریترومایسین               | $\geq 0/5$                      | ۰/۵                              | $\leq 8$                         |
| آموکسی سیلین               | $\geq 4$                        | ۸-۴                              | $\leq 8$                         |
| آموکسی سیلین کلانوتیک اسید | $\geq 4$                        | ۸-۴                              | $\leq 8$                         |
| کوتریموکسازول              | $\geq 0/5$                      | ۱                                | $\leq 4$                         |
| سفیکسیم                    | $\geq 1$                        | ۱-۴                              | $\leq 4$                         |

## بحث

عفونت گوش میانی یکی از مهمترین دلایل برای استفاده از آنتی بیوتیک در اطفال است و امروزه طیف وسیع از آنتی بیوتیک ها برای درمان اوتیت های میانی استفاده می شوند اگر چه تصویری کلینیکی این بیماری در دو دهه گذشته خفیف تر شده است (۵). سه باکتری پنوموکوک، هموفیلوس آنفلوانزا و مورااکسلاکاتارالیس از عوامل اصلی عفونت گوش میانی در بچه ها و سینوزیت باکتریال در بچه ها و بالغین هستند، توانایی مشخص کردن حضور این گونه های باکتری ها در نازوفارنکس بسیار مهم است مخصوصاً وقتی مطالعه شامل راهکارهایی برای جلوگیری و درمان حضور این باکتری ها در نازوفارنکس باشد (۶). دو جزء مهم برای تشخیص دقیق تر وجود ارگانیزم در نازوفارنکس یکی روش نمونه گیری از ترشحات نازوفارنکس و دیگری تکنیکی است که جهت ایزوله کردن به کار می رود. ترشحات توسط سوآپ بینی، شستشوی بینی، آسپیراسیون بینی، سوآپ از دیواره خلفی نازوفارنکس گرفته می شوند و چون در مطالعات سادگی و اثر بخشی روش جمع آوری ترشحات از دیواره نازوفارنکس و اوروفارنکس یا سوآپ ثابت شده است (۸،۷)، ما از روش فوق جهت نمونه گیری استفاده نمودیم. مطالعات نشان می دهند که فاکتورهای تکنیکی نقش مهمی در بالا بردن تشخیص حضور باکتری در نازوفارنکس دارند و بر پایه

## نتایج

مطالعه شامل ۵۷۲ (۴۹/۳٪) پسر و ۵۸۹ (۵۰/۷٪) دختر در سنین زیر ۶ سال با متوسط سنی ۴/۱۵ سال بود اختلاف آماری معنی داری در توزیع سنی و جنسی وجود نداشت ( $p=0/128$ ). مورااکسلاکاتارالیس در ۵۴ کودک (۴/۶۵٪) رشد کرد. تعداد ۲۱ نفر از پسران و تعداد ۳۳ نفر از دختران حامل مورااکسلاکاتارالیس بودند. اختلاف آماری معنی داری بین حاملین پسر و دختر وجود نداشت ( $P=0/134$ ). تعداد ۲۲ نفر از حاملین مورااکسلاکاتارالیس (۴۰/۰۳) زیر سه سال سن داشتند و ۳۲ نفر بالای سه سال که اختلاف آماری معنی داری بین حاملین سنین بالای سه سال و زیر سه سال وجود نداشت  $P=0/110$  در تمامی ۵۴ مورااکسلاکاتارالیس ایزوله شده تست های حساسیت و مقاومت آنتی بیوتیک با ۶ آنتی بیوتیک نامبرده شده انجام شد (جدول ۲).

پنی سیلین با صددرصد بیشترین مقاومت آنتی بیوتیک و کوتریموکسازول با ۳۵/۲٪ کمترین مقاومت آنتی بیوتیک را داشتند. همگی ۵۴ مورااکسلاکاتارالیس ایزوله شده حداقل به یک آنتی بیوتیک مقاوم بودند. ۴ مورد به هر شش آنتی بیوتیک مقاوم بودند و در ۲۲ مورد به ۵ آنتی بیوتیک مقاومت وجود داشت.

متدايزوله کردن ارقام متفاوتی از کلونیزاسیون به دست می آید (۹). با محیط های آگار استاندارد ایزوله های بسیار کمی پیدا می شوند در صورتی که استفاده از محیط آگار انتخابی حساسیت تشخیص کلونیزاسیون به علت مهار رشد بیش از حد دیگر فلورها را بالا می برد. به این منظور از آنتی بیوتیک ها و مهار کننده ها استفاده می شود (۱۰).

نتایج این مطالعه نشان داد که کلونیزاسیون موراکسلا در نازوفارنکس کودکان سالم ایرانی در مقایسه با کشورهای دیگر بسیار پایین تر است. در مطالعه ای که در کوبا انجام شد ۶۴/۷٪ کودکان سالم به وسیله موراکسلا کاراليس کلونیزه شده بودند (۱۱). در پرتغال، آمریکا، هلند درصد کلونیزاسیون به وسیله موراکسلا کاراليس در بچه های سالم به ترتیب ۵۴، ۵۵، ۸۱ بودند (۱۲).

در مطالعه حاضر میزان کلونیزاسیون بین دو گروه سنی کمتر از ۳ سال و بالاتر از ۳ سال اختلاف معنی داری نداشت ولی در مطالعه ای که در کوبا انجام شد میزان کلونیزاسیون در کودکان کمتر از ۴ سال بیشتر از کودکان بزرگتر از یک سال بود. در مطالعه حاضر مقاومت آنتی بیوتیک در گونه های کلونیزه بسیار بالاتر از مطالعات دیگر بود به طوری که میزان مقاومت به پنی سیلین ۱۰۰٪، مقاومت به آموکسی سیلین ۷۴٪ و اریترومايسین ۶۸/۵٪ بود. یکی از دلایل مقاومت بالای موراکسلا به این آنتی بیوتیک ها مصرف بی رویه آنها در عفونت های گوش میانی، سینوزیت است. در شهرستان مشهد پنی سیلین و آموکسی سیلین به صورت بدون نسخه در اکثر داروخانه ها فروخته می شوند. در مطالعه ای که در کوبا انجام شد نتایج شبیه مطالعه ما به دست آمده و ۱۰۰٪ نمونه ها به آموکسی کلاونیک اسید، اریترومايسین، سفتریاکسون، سفوتاکسیم، اریترومايسین حساس بوده اند ولی میزان مقاومت به آموکسی سیلین ۳۵/۶٪ گزارش شد (۱۱). در مطالعه ای که در ژاپن انجام شد، اکثر نمونه های موراکسلا کشت شده مولد بتالاکتاماز و مقاوم بوده اند (۱۳). در مطالعه ای در لهستان ۷۱٪ نمونه های موراکسلا به آمپی سیلین مقاوم بودند.

مقاومت به آنتی بیوتیک های دیگر نیز به این ترتیب بود: سفوکلر (۹۹٪)، سفورکسیم (۹۱٪)، سفوتاکسیم (۱۰۰٪)، سپرو فلوکساسین (۱۰۰٪)، تراسایکلین (۹۱٪)، کوتریموکسازول (۹۳٪) و اریترومايسین (۹۳٪) (۱۴).

در مطالعه ای که در به کوآموسی کلاو حساس بودند و حساسیت به آنتی بیوتیک های چکسلواکی انجام شد در بین ۱۳۷ نمونه موراکسلا که از نازوفارنکس کودکان بدون علامت به دست آمد همه نمونه ها به آمپی سیلین مقاوم بودند ۹۹٪ به سفورکسیم، ۹۹٪ به سپرو فلوکساسین، حساس بودند (۱۵).

در مطالعه ای که توسط Zielnik و همکاران انجام شد ۱۹۶ ارگانيسم از نازوفارنکس و ۳۲۵ ارگانيسم از روش میانی ایزوله شدند که شامل موراکسلا، هموفیلوس آنفلوآنزا پنوموکوک بودند. ۸۳٪ باکتری های نازوفارنکس و ۸۱/۸٪ باکتری های گوش میانی به آموکسی کلاو حساس بودند. ولی ۶۰٪ باکتری های نازوفارنکس و ۶۲٪ باکتری های گوش میانی به کوتریموکسازول مقاوم بودند. مقاومت به پنی سیلین در هر دو گروه ۲۵٪ بود. و آنها نتیجه گرفتند که با تعیین حساسیت به باکتری های به دست آمده از نازوفارنکس می توان جهت تعیین آنتی بیوتیک مورد استفاده در عفونت گوش میانی استفاده کرد (۱۶).

### نتیجه گیری

اکثر مطالعات لزوم به کارگیری آنتی بیوتیک های با طیف اثر کم اما موثر را در مقابل آنتی بیوتیک های با طیف اثر وسیع خاطر نشان می سازند که اساسی ترین عامل در این مورد، عدم حذف اجرامی است که خود می توانند مانع از کلونیزاسیون نازوفارنکس توسط ارگانيسم های مهاجم تر شوند و حذف شان در نتیجه مصرف آنتی بیوتیک های وسیع الطیف زمینه را جهت جایگزینی سریع این ارگانيسم ها فراهم می آورد. با حصول آگاهی کافی نسبت به شیوع و مقاومت ضد میکروبی اجرام مولد عفونت های تنفسی در مشهد می توان در جهت تجویز آنتی بیوتیک های مناسب و جلوگیری از مصرف بی رویه و خود سرانه آنتی بیوتیک گامهای موثری برداشت.

\*\*\*\*\*

#### References

- 1- Murphy TF. *Moraxella Catarrhalis*. In: Mandell's Principles and practice of Infectious Diseases. 6<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone; 2005. p. 2530-2531.
- 2- Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. Clin. Infect. Dis. 1998; 26:811-838.
- 3- Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Community acquired pneumonia: an evidence based update of the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin. Infect. Dis. 31: 383-921.
- 4- George GZ, Palatnick L, Kimberly A et al. Antimicrobial Resistance in *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* Respiratory Tract Isolates: Results of the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study, 1997 to 2002. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2003; 47 (6):1875-1881.
- 5- Erkkila JV, Purkander J, Laippola P. Alteration of clinical picture and treatment of pediatric acute otitis media over the past two decades. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2000; 55(3): 197-201.
- 6- Fodan H, Stanierich J, Brodsky L, Bernstein S, Ogra PL. Changes in nasopharyngeal flora during otitis media in childhood. Pediatric Infect Dis J 1990; 9:623-6.
- 7- Kell CM, Jorde ZJ, Daniels M. Molecular epidemiology of penicillin-resistant pneumococci isolated in Nairobi Kenya. Infect Immune 1993; 61:4282-9.
- 8- Herruzo R, Chamorro L, Garcia ME, Gonzalez MC, Lopez AM. Prevalence and antimicrobial resistance of *S. pneumoniae* and *S. pyogenes* in healthy children in the region of Madrid. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2002; 65:117-123.
- 9- Leiberman A, Dagan R, Leibovitz E, Yagupsky P. The bacteriology of the nasopharynx in childhood. International Journal of Pediatric and Otorhinolaryngology 1999; 1(49): 151-153.
- 10- Dudley S, Asne K, Winther B, Hendley JO. Bacterial pathogens of otitis media and sinusitis. Detection in the nasopharynx, with selective agar. J Lab Clin Med 2001; 138:338-42.
- 11- Quinones D, Lianes R, Torano G, Perez M. Nasopharyngeal colonization by *Moraxella catarrhalis* and study of antimicrobial susceptibility in healthy children from Cuban day-care centers. Arch Med Res 2005; 36(1): 80-2.
- 12- Garcia J, Fresna DM. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. J. Antimicrob Chemother 2002; 50:59-74.
- 13- Inoue M, Kaneko K, Akizawa K et al. Antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens in Japan during PROTEKT years 1-3 (1999-2002). J Infect Chemother 2006; 12(1):9-21.
- 14- Leszczynska K, Jakoniuk P, Sacha PT, Zalewska M, Wieczorek P. Susceptibility of *Branhamella catarrhalis* to antibiotics. Med Dosw Mikrobiol 2004; 56(3):231-7.
- 15- Milkucka A, Janicka G, Krawiecka D, Kochanowska J. Antibiotic sensitivity of *Moraxella catarrhalis* isolated from clinical materials in 1997-998. Med Sci Monit 2000; 6 (2): 300-4.
- 16- Zielnik JB, Kolczynska M. Nasopharyngeal and middle ear flora in children with acute otitis media. Otolaryngol Pol 2005; 59 (4): 537-42.