

## تعیین آنتی بیوتیک مناسب در مننژیت باکتریال کودکان بر اساس MIC

دکتر ثمیله نوربخش (استادیار)\*، دکتر سیداحمد سیادت (استاد)\*\*، دکتر شهناز ریماز (استادیار)\*\*\*، دکتر ستاره ممیشی (استادیار)\*\*، دکتر تقی حقی آشتیانی (استادیار)\*\*\*\*، آذر دخت طباطبایی (مربی)  
\* فوق تخصص عفونی اطفال، بیمارستان رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران  
\*\* فوق تخصص عفونی اطفال، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
\*\*\* دکترای اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
\*\*\*\* دکترای آزمایشگاه، دانشگاه علوم پزشکی ایران

### چکیده

**مقدمه:** مننژیت باکتریال در کودکان ۲ ماه تا ۱۲ سال اغلب ناشی از ۳ ارگانیزم استرپتوکوک پنومونیه و هموفیلوس آنفلونزا و نیسریا مننژیتیدیس است. E-Test یک روش نسبتاً جدید برای تعیین MIX بعضی از داروهای ضد میکروبی در محیط آگار میباشد. این روش برای بعضی ارگانیزمها مثل: استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفلونزا، نیسریاگونوره، استرپتوکوکهای حساس به شرایط و بی هوازیها، گرم منفیهای هوازی مفید است.

**مواد و روشها:** در ۵۷ بیمار با تشخیص مننژیت چرکی کشت مثبت از خون مایع نخاع و یا سایر نواحی استریل جدا شد. بعد از انجام آزمایشات باکتریولوژیک مناسب و آنتی بیوگرام حساسیت آنتی بیوتیکی هر ارگانیزم با روش E-Test مشخص گردید.

**یافته ها:** دو نوع هموفیلوس جدا شده به آمپی سیلین و یا کلرامفنیکل حساس و هر دو به سفتریاکسون حساس بودند استرپتوکوک گروه B حساس به پنی سیلین و آمپی سیلین بود و

Strep.nonAnonBnon: ( Cotrimoxazol>32mic/ml /PNC >256mic/ml/ Vanco>256mic/ml)

Strep.D:(Cotrimoxazol>0.062mg/ml/ /PNC >0.016mic/ml/Imipenem>0.032mic/ml)

Strep Pneumonia: به جز ۳ مورد ذیل بقیه حساس بودند.

Cotrimoxazol>2ic/ml /PNC =0.01mic/ml/Vanco>0.125mic/ m

Vanco>0. 25mic/ ml./Cotrimoxazol>2ic/ml / PNC =0.01mg/ml

Vanco>0.125mic/ ml / Cotrimoxazol>2mic/ml /MIC-PNC >0.016mic/ml

تمامی ۳ مننگوکوک جدا شده حساس به پنی سیلین و کلرامفنیکل و سفتریاکسون و وانکومایسین بودند. اما E coli مقاوم به تمام داروها مانند سفوتاکسیم و سپیرو داشت (CIPRO>32mic/ml)

Pseudomona Aerogenosa:(Ceftriaxon>256mic/ml/ /Genta>0.038mg/ml)-(Imipenem>32mic/ml)

کلسیلا فقط حساس به Staph .Aureous:-Cipro و فقط حساس به Clinda;Cipro;Chlora و مقاوم به Ceftri,PNCand Cotri

**نتیجه گیری و توصیه ها:** بنابراین مننگوکوک و هموفیلوس و استرپتوکوک پنومونیه جدا شده غالباً به تمامی داروها حساس بودند. فقط تعداد معدودی مقاوم به آمپی سیلین اما به کلرامفنیکل حساس بودند و بالعکس. با توجه به مقاومت تعداد محدود پنوموکوک به پنی سیلین که از نوع بینابینی (MIC:0.1- 1mic/ml) بوده و با افزایش دوز دارو میتوان درمان نمود. سایر موارد پنوموکوک هم به تمام داروها حساس بوده است. بنابراین استفاده از آمپی سیلین و کلرامفنیکل داروی انتخابی در درمان تجربی مننژیت های باکتریال بعد از دوران نوزادی است.



## مقدمه

بیماری‌های عفونی از معضلات بهداشتی در تمام دنیا بویژه جوامع در حال رشد و مهمترین عامل مرگ و میر کودکان است (۱) بیماران زیادی در اثر عدم تشخیص نوع میکروارگانیسم و یا حساس نبودن آن به آنتی‌بیوتیک و یا تاخیر در شروع آنتی‌بیوتیکی مناسب جان خود را از دست می‌دهند. تشخیص سریع ارگانیسم مسئول و شروع درمان مناسب و انجام اقدامات حمایتی مناسب از این امر پیشگیری خواهد نمود. (۲-۵) مننژیت باکتریال از جدی‌ترین عفونتهای شیرخواران و کودکان است (۴،۵،۶). این عفونت با درصد بالایی از عوارض حاد و عوارض مزمن همراه بوده و ۱-۸٪ مرگ و میر دارد (۵،۴). مننژیت باکتریال در کودکان ۲ ماه تا ۱۲ سال اغلب ناشی از ۳ ارگانیسم استرپتوکوک پنومونیه و هموفیلوس آنفلونزا و نیسریا مننژیتیدیس است (۴،۵).

اطلاع از حساسیت آنتی‌بیوتیکی میکروارگانیسم‌های مختلف در هر کشور اهمیت زیادی دارد (۱،۲،۳،۴،۵،۶،۷،۸،۹). در گذشته تعیین MIC وقت‌گیر بود و در بیشتر موارد انجام نمی‌شد (۱۱،۱۰،۵،۴،۳)، با پیشرفت تکنولوژی و ایجاد روش‌های راحت و سریع مانند E-Test علاقه به تعیین MIC در میکروب‌ها افزایش یافته است. E-Test یک روش نسبتاً جدید برای تعیین MIC بعضی از داروهای ضد میکروبی در محیط آگار است. این روش برای بعضی ارگانیسم‌ها مثل استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفلونزا، نیسریاگونوره، استرپتوکوک‌های حساس به شرایط و بی‌هوازی‌ها، گرم منفی‌های هوازی مفید است (۵،۴،۱۰،۱۱) و فقط گرانی، عامل باز دارنده مصرف وسیع آن است. از جمله مواردی که از این روش بطور وسیع و موفقیت‌آمیز برای تعیین MIC میکروبها انجام شد، بعضی از داروهای ضد میکروبی در محیط آگار است (۱۱،۱۰،۵).

مقاومت فزاینده میکروارگانیسم‌های مختلف به آنتی‌بیوتیکها (۶،۷،۱۱) که نیاز به مصرف داروهای جدید و اغلب گران قیمت را الزامی می‌سازد (۳۵-۲۶). به عنوان مثال در ایالات متحده ۲۵-۵۰٪ گونه‌های استرپتوکوک پنومونیه به

پنی‌سیلین مقاوم هستند و مقاومت نسبی MIC=0.1-1 mic/ml شایع‌تر از مقاومت شدید MIC>2 mic/ml می‌باشد. مقاومت به سفتریاکسون و سفوتاکسیم در ۵-۱۰٪ موارد دیده می‌شود (۱۱-۲۲). بیشتر گونه‌های نیسریا مننژیتیدیس به پنی‌سیلین و سفالوسپورین‌ها حساس هستند ولی موارد نادر نیز دیده شده است (۱۱-۲۲). ۳۰-۴۰٪ گونه‌های هموفیلوس آنفلونزا تولید کننده بتا لاکتاماز بوده و به سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف حساس ولی مقاوم به آمپی‌سیلین می‌باشند (۵). مقاومت پنوموکک به پنی‌سیلین و انواع استافیلوکوک و گرم منفی‌ها از کشورهای دیگر هم گزارش فزایندهای را نشان می‌دهد (۱۲-۲۸).

شاید بتوان با استفاده از نتایج مطالعه فعلی الگوی مناسبی جهت مصرف منطقی و نه کورکورانه آنتی‌بیوتیک در کودکان به سیستم آموزشی، درمانی و بهداشتی ارائه نمود. این الگو کاربردی و قابل دفاع و منطقی است چون با استانداردهای علمی و شناخته شده جهان هماهنگی دارد و از طرف دیگر چون برای میکروب‌های جدا شده از کشور خودمان انجام شده و با شرایط کشور هماهنگی دارد قادر به توجیه اعضای هیئت علمی شاغل در مراکز آموزشی می‌باشد و با کاربرد و آموزش وسیع آن، مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک کنترل و از ایجاد مقاومت‌های میکروبی پیشگیری خواهد شد. نهایتاً در هزینه مصرف آنتی‌بیوتیک‌های جدید و گران قیمت در کشور صرفه جویی شده و مرگ و میر کودکان نیز کاسته می‌شود (۲۶-۳۵).

## مواد و روش‌ها

هر کودک ۳ ماه تا ۱۴ سال که با علائم مننژیت باکتریال در بخشهای کودکان بیمارستانهای رسول اکرم و مرکز طبی کودکان تهران به مطالعه وارد شدند. تعداد نمونه بستگی به تعداد بیماران پذیرش شده در بیمارستانها و موارد مثبت شدن کشت انجام شده در مدت فوق‌الذکر داشت.

ابتدا پرسشنامه‌ای که حاوی اطلاعات فردی و بالینی بیمار بود پر گردید. کودکانی که کشت مثبت از خون، مایع نخاع و یا سایر نواحی ذاتاً استریل بدن همزمان با مننژیت (مایع پلور / مایع پریتون / مایع مفصلی / ساب دورال افوزیون / آبسه نواحی

که رشد میکروب مهار شود، بتوان دید، عددی که در محل تقاطع کاغذ با محدوده مهار **Zone of Inhibition** وجود دارد MIC آن آنتی‌بیوتیک است.

در طی مدت مطالعه ۲۷۷ بیمار بعلت وجود علائم بالینی و شک به مننژیت بستری شدند و کشت خون و مایع نخاع در آنان انجام شد. در ۱۰۰ بیمار تغییرات مایع نخاع به نفع مننژیت آسپتیک (سلول و بیوشیمی و اسمیر و کشت مایع نخاع و خون منفی) که از ابتدا حذف شدند. تعداد ۱۲۰ نفر نیز علی‌رغم تغییرات سلول و بیوشیمی مایع نخاع به نفع مننژیت چرکی کشت خون و مایع نخاع و سایر نواحی استریل بدن منفی بود که آنها نیز حذف شدند. این موارد منفی کاذب، میتواند ناشی از اشکالات تکنیکی و یا در یافت آنتی‌بیوتیک قبلی یا تأخیر در بردن نمونه و یا محیط نامناسب برای کشت باشد. به هر حال این بیماران روی در مان تجربی آنتی‌بیوتیک قرار گرفتند. در نهایت از ۵۷ بیمار با تشخیص مننژیت چرکی کشت مثبت از خون مایع نخاع و یا سایر نواحی استریل همزمان با مننژیت (ذکر شده) جدا شد. بعد از انجام آزمایشات باکتریولوژیک مناسب و آنتی‌بیوگرام حساسیت آنتی‌بیوتیکی هر ارگانیزم مشخص گردید.

## یافته‌ها

علیرغم استفاده از محیط کشت با کمک موارد مثبت کشت خون و مایع نخاع کم بود (۵۷ مورد از ۱۲۰ کودک قویاً مشکوک به مننژیت) که می‌تواند ناشی از مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک و یا اشکالات تکنیکی در نگهداری و ارسال نمونه در شرایط نامناسب (حرارت و...) باشد.

در ۵۷ کودک مورد مطالعه: سن کودکان مبتلا به مننژیت بین ۳ ماه الی ۱۴ سال (میانگین  $4/07 \pm 4/51$  سال) بود. جدول شماره ۱ و ۲ فراوانی بر حسب سن کودکان را نشان می‌دهد. در جنس مذکر ( $4/61\%$ ) بیش از مونث ( $6/38\%$ ) دیده شد (جدول شماره ۳). در جدول شماره ۴ محل نمونه‌گیری و نوع میکروارگانیزم را مشخص می‌کند.

عمقی/کشت از تراشه/کشت سوپراپوئیک اداری/کشت مغز استخوان و...) داشتند انتخاب و مورد مطالعه بعدی قرار گرفتند.

## معیارهای ورود

کلیه کودکان مبتلا به مننژیت (بر اساس یافته‌های بالینی و تغییرات آزمایشگاهی مننژیت در مایع نخاع) همراه با کشت مثبت از مایع نخاع یا خون و یا سایر نواحی استریل معیارهای خروج:

الف) منفی شدن کشتهای انجام شده - بیمارانی که بنا به دلایل مختلف کشتهای انجام شده مثبت نشود (مانند مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک، اختصاصی نبودن محیط کشت و یا شرایط نامناسب برای رشد ارگانیزم، از بین رفتن ارگانیزم حین انتقال به آزمایشگاه تحقیقاتی مرجع) از مطالعه حذف می‌شوند.

ب) بیمارانی که کشت مثبت داشته باشند ولی بر طبق تفسیر پزشک با علائم بالینی وی هماهنگی نداشته باشد و یا احتمال آلودگی در تهیه نمونه وجود داشته باشد نیز از مطالعه حذف می‌گردند (در صورت منفی بودن کشت نمونه حذف می‌گردد).

پرکردن پرسشنامه شامل مشخصات بیمار مانند سن، جنس، نوع میکروارگانیزم، محل جدا کردن میکروارگانیزم، تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی با روش دیسک، ثبت نتایج تست E-Test در مواردی که نیاز باشد. تعیین MIC اختصاصی هر آنتی‌بیوتیک برای میکروارگانیزم‌هایی که بعد از انجام تستهای حساسیت با دیسک، احتمال مقاومت وجود دارد (بر اساس استاندارد NCCLS) مشخص کردن بود. برای جداسازی میکروارگانیزم‌های مختلف از محیط کشت و روش توصیه شده NCCLS در دستورالعمل کمپانی سازنده **AB) E test** (**Biodisk 2000, Sweden**) همچنین برای تعیین موارد حساس بینابینی و مقاوم آنتی‌بیوتیک‌ها برای هر ارگانیزم مطابق دستورالعمل NCCLS انجام گرفت.

ورقه‌های نازک حاوی مواد ضد میکروبی، را در محیط آگاری که مقدار استاندارد، میکروب موردنظر به آن تلقیح شده قرار می‌دهند. در یک سمت ورقه کاغذ، غلظت مشخصی از داروی خشک و ثابت شده وجود دارد. بعد از انکوباسیون بمدت کافی، وقتی که غلظت مهاری را بصورت محدوده پای

جدول ۱- توزیع فراوانی سن کودکان مورد بررسی در بیمارستانهای آموزشی رسول اکرم و مرکز طی کودکان

سن کودک (سال)	تعداد	درصد
۱	۱۰	۱۸/۹
۲	۹	۱۷
۳	۱۳	۲۴/۵
۴	۲۱	۳۹/۶
جمع	۵۳	۱۰۰

MISSING=4

جدول ۲- توزیع فراوانی سن و نوع میکروب:

نوع میکروب	بنوموکوک	استافیلوکوک	متنگوکوک	هموفیلوس	انفلونزا	ای کلی	نسبیا
سن بیماران کمتر از ۱سال	۳						۳
۱ تا ۲سال	۸						
۳ تا ۵سال	۱۰	۱					
بالاتر از ۵سال	۱۶	۳	۳	۱	۱	۱	
جمع	۳۷	۱	۳	۱	۱	۱	۳

جدول ۳- توزیع فراوانی جنس و نوع میکروب

نوع میکروب	بنوموکوک	استافیلوکوک	متنگوکوک	هموفیلوس	انفلونزا	ای کلی	نسبیا
جنس پسر	۲۸						۱
دختر	۱۲	۱	۳				۲
جمع	۴۰	۱	۳	۱	۱	۱	۳

جدول ۴- توزیع فراوانی محل نمونه گیری و نوع میکروب

نوع میکروب / محل نمونه گیری	بنوموکوک	استافیلوکوک	متنگوکوک	هموفیلوس	انفلونزا	ای کلی	نسبیا
خون	۱۷						
مایع نخاع	۱۰	۱	۲				
سایر نواحی استریل بدن	۸						
Multi	۵						۱
جمع	۴۰	۱	۲				۲

شایع ترین نوع میکروارگانیسم جدا شده استرپتوکوکها بودند که حدود ۷۰٪ موارد را شامل می شد و استرپتوکوک پنومونیه بیش از ۹۰٪ موارد را تشکیل می دهد. موارد هموفیلوس آنفلونزا فقط ۲ مورد (۲٪ موارد) که در این مطالعه کمتر از سایر مطالعات مشابه است (۱-۶). نیسریا مننژیتیدیس نیز ۶٪ موارد مننژیت را شامل می شد. لیستریا نسبتاً شایعتر از میزان قابل انتظار آن است. گرم منفیها (عمدتاً ای کلی و کلبسیلا و در درجات بعدی آنتروباکتر و پseudomonas) نیز در مجموع ۱۸٪ موارد را تشکیل می دهد. نوع میکروب جدا شده در گروه های سنی مختلف متفاوت ( $P=0.01$ ) و بیشترین فراوانی استرپتوکوک پنومونیه در کودکان بالاتر از ۲ سال و بیشترین فراوانی مننگوکوک در گروه ۴ (بالاتر از ۵ سال) دیده شد که با منابع همخوانی دارد.

محل به دست آوردن میکروارگانیسم بیشتر از همه از خون و بعد از مایع نخاع بود (۳۵/۸٪ و ۲۸/۳٪) و ۱۸/۴٪ از سایر نواحی استریل و کشت مثبت همزمان در ۲ ناحیه ۱۷٪ موارد بود. متوسط سن بیماران در گروه استرپتوکوک با لیستریا ( $P=0.05$ ) و نیسریا مننژیتیدیس ( $P=0.04$ ) و هموفیلوس آنفلونزا ( $P=0.04$ ) تفاوت معنی دار است. اما متوسط سن بیماران در گروه استرپتوکوک با استافیلوکوک، کلبسیلا و ای کلی تفاوتی وجود نداشت.

تفاوتی در گروه های سنی مختلف از نظر جنس بیماران و محل جدا کردن نمونه و محل جدا کردن نمونه و نوع میکروارگانیسم وجود نداشت.

### نوع حساسیت آنتی بیوتیکی:

**هموفیلوس آنفلونزا:** یک نمونه به داروهای آمپی سیلین، کلرامفنیکل و کوتریموکسازول و سفتریاکسن حساس و نمونه دیگر به کلرامفنیکل و سفتریاکسن حساس بوده ولی به آمپی سیلین مقاوم بود.  $MIC/ =2>4$   $In<1$  AMP

**نیسریا مننژیتیدیس:** هر سه نمونه به دست آمده در این مطالعه به پنی سیلین و کلرامفنیکل و سفتریاکسن و وانکومايسين حساس بودند نیاز به MIC نداشت.

**استافیلوکوک ارتوس:** به کلیندامایسین، سیپرو، و انکومايسين

(INT) /0.062mg/ml/ (S) PNC >0.016mg/ml  
(Imipenem > 0.032mg/ml INT) بود.

استرپتوکوک گروه B-۱ مورد حساس به آمپی سیلین و سفتریاکسن اما مقاوم به کوتریموکسازول و بینابین به کلرامفنیکل و وانکومایسین بود. نمونه دوم حساس به پنی سیلین و آمپی سیلین و سفتریاکسن اما مقاوم به کلرامفنیکل بود.

استرپتوکوک گروه nonAnonBnon- که MIC برای (R) Cotrimoxazol > 32mic/ml  
(R) PNC > 256mic/ml  
(INT) Vanco > 256mic/ml بود

استرپتوکوک گروه A- حساس به پنی سیلین و سایر داروها فقط مقاوم به کوتریموکسازول بود.

استرپتوکوک پنومونیه- ۲ مورد حساس به کلرامفنیکل و سفتریاکسن اما بینابین به پنی سیلین و اریترومایسین و کوآموکسی کلاو و آمپی سیلین بود.

(I) Cotrimoxazol > 2 Mic/ml / (s) MIC-PNC = 0.01mg/ml  
(s) Vanco > 0.125mic/ml بود.

۲ مورد حساس به سفتریاکسن و آمپی سیلین و وانکومایسین و اریترومایسین اما بینابینی به کلرامفنیکل (INT) Cotrimoxazol > 2mic/ml / (S) MIC-PNC > 0.016mg/ml  
(S) Vanco > 0.125mic/ml بود.

یک مورد حساس به تمام داروها به جز اریترومایسین که بینابینی بود

(INT) Cotrimoxazol > 2ic/ml / MIC-PNC = 0.01mg/ml  
(S) Vanco > 0.125mic/ml بود.

دو مورد حساس به تمام داروها به جز کوتریموکسازول که مقاوم بود

(R) Cotrimoxazol > 2mg/ml / (S) MIC/PNC > 0.016mg/ml بود

دو مورد بینابینی به تمام داروها بود. (INT) Cotrimoxazol > 2mic/ml / (S) MIC-PNC > 0.016mg/ml (S) Vanco > 0.25mic/ml بود.

حساس اما به سفتریاکسن و پنی سیلین و کوتریموکسازول و کلرامفنیکل مقاوم بود.

**لیستریا مونوسیٹوژن:** دو مورد آن به آمپی سیلین و پنی سیلین و سفتریاکسون و کوتریموکسازول حساس بود. اما یک نمونه مقاوم به پنی سیلین و آمپی سیلین بوده ولی حساس به سفتریاکسون و کوتریموکسازول و سیپرو بود.

**آنتروباکتر:** به کوتریموکسازول و سیپرو حساس اما به سفتریاکسون و آمپی سیلین و کلرامفنیکل مقاوم بود.

**کلبسیلا:** یک نمونه مقاوم به تمام داروها بوده و MIC برای (R) Imipenem = 0.15mg/ml (R) Cipro = 0.047mg/ml بود. یک نمونه دیگر به سفوتاکسیم مقاوم و فقط حساس به سیپرو بود.

MIC آن برای (S) Imipenem > 0.38mic/ml / (INT) Cipro > 32mic/ml بود.

نمونه سوم مقاوم به سفوتاکسیم و آمپی سیلین و کلرامفنیکل و حساس به جنتامایسین و سیپرو بود.

MIC برای (S) Imipenem = 0.25mg/ml / Cipro = 0.047mg/ml بود.

**E.Coli:** یک مورد - مقاوم به تمام داروها به جز آمیکاسین و MIC برای (INT) Cipro > 32mic/ml بود.

مورد دوم- حساس به امیکاسین اما مقاوم به جنتامایسن و سفوتاکسیم بود. MIC برای (INT) Cefotaxim > 32mic/ml / (R) Genta = 256mic/ml بود. NITRO > 96mic/ml بود.

مورد سوم- به تمام داروها از جمله سفوتاکسیم مقاوم و MIC برای (INT) Cipro > 32mic/ml بود.

### **Pseudomona Aerogenosa**

به آمیکاسین و جنتامایسین و سیپرو و کوتریموکسازول حساس اما به آمپی سیلین و کاربنی سیلین مقاوم و حساسیت به سفتازیدیم بینابین بود و MIC برای (INT) Ceftriaxon > 256mic/ml / (R) Genta > 0.038mg/ml (R) Imipenem > 32mic/ml بود.

### **استرپتوکوکها**

استرپتوکوک گروه D- حساس به پنی سیلین و آمپی سیلین و کوتریموکسازول و MIC برای (R) Cotrimoxazol >

استرپتوکوک پنومونیه در کودکان بالاتر از ۲ سال و بیشترین فراوانی مننگوکوک در گروه ۴ ( بالاتر از ۵ سال) دیده شد که با منابع همخوانی دارد (۲،۳،۴،۵،۶).

محل به دست آوردن میکروارگانیسم بیشتر از همه از خون و بعد از مایع نخاع بود (۳۵/۸ و ۲۸/۳) و ۱۸/۴٪ از سایر نواحی استریل و کشت مثبت همزمان در ۲ ناحیه ۱۷٪ موارد بود که کمتر از مراجع است (۲-۱۲).

مطالعه فعلی ما نشان داد برخلاف مطالعه آمریکا که ۳۰-۴۰٪ گونه‌های هموفیلوس آنفلونزا تولید کننده بتالاکتاماز بوده و به سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف حساس ولی مقاوم به آمپی‌سیلین می‌باشند (۱۱،۵-۲۰)) اگرچه هموفیلوس کمتر جدا شد ولی دو مورد هموفیلوس آنفلونزای type b جدا شده در این مطالعه حداقل به یکی از داروهای آمپی‌سیلین و یا کلرامفنیکل حساس بوده است و هر دو نمونه به سفتریاکسن نیز حساس بودند. بنابراین استفاده تجربی از آمپی‌سیلین و کلرامفنیکل می‌تواند کاملاً مؤثر باشد. انواعی از هموفیلوس آنفلونزای type b که توسط روش حساسیت به دیسک (استاندارد) مقاوم به پنی‌سیلین تشخیص داده شوند، باید توسط آزمون حساسیت در لوله نیز مورد ارزیابی قرار گیرند در صورت مقاومت سفتریاکسون توصیه می‌شود.

مشابه آمارهای ایالات متحده که بیشتر گونه‌های نیسریا مننژیتیدیس به پنی‌سیلین و سفالوسپورین‌ها حساس بودند و موارد نادر مقاوم دیده شده است (۵). در مطالعه ما هم هر سه نمونه نیسریا مننژیتیدیس به پنی‌سیلین و کلرامفنیکل و سفتریاکسن و وانکومایسین حساس بودند بنابراین پنی‌سیلین، G و آمپی‌سیلین برای مننگوکوک همچنان در مان انتخابی‌اند، تنها مورد استافیلوکوک ارئوس کلیندامایسین، سیپرو، وانکومایسین حساس اما به سفتریاکسن و پنی‌سیلین و کوتریموکسازول و کلرامفنیکل مقاوم بود که بر خلاف مقاومت‌های اخیر گزارش شده استافیلوکوک است (۱۲،۱۹،۱۳،۱۴،۳۴،۳۵)

وانکومایسین بر علیه انواع استافیلوکوک اورئوس که به پنی‌سیلین یا مشتقات صناعی پنی‌سیلین مقاوم هستند و نیز در بیماران دچار مننژیت استافیلوکوک اورئوس که به پنی‌سیلین حساسیت دارند مؤثر است. افزودن ریفامپین برای بیمارانی که

سایر موارد به تمام داروها حساس بوده و نیاز به انجام تست اختصاصی نداشتند.

## بحث

درمان قطعی مننژیت باکتریایی بوسیله آنتی‌بیوتیک‌های مناسب ضروری است. انتخاب اولیه آنتی‌بیوتیک همیشه باید بیش از آماده شدن کشت نهایی و بصورت ایده‌آل بر اساس الگوی بروز حساسیت در جمعیت همان ناحیه انجام گیرد. برای سالها آمپی‌سیلین و کلرامفنیکل به عنوان درمان تجربی اولیه در کودکان بزرگتر از سه ماه که مشکوک به داشتن مننژیت باکتریایی بودند ترجیح داده می‌شدند. ساخت سفالوسپورین‌های جدید و دیگر آنتی‌بیوتیک‌هایی که فعالیت ضدباکتریایی عالی در مقابل هموفیلوس آنفلونزای نوع B، نیسریا مننژیتیدیس و استرپتوکوک پنومونیه در درون CSF داشتند، رویکردهای جایگزین متعددی را برای درمان اولیه مننژیت اطفال پیش روی ما گذاشته است.

در یک مطالعه که در بین مسئولان متولی بیماری‌های عفونی اطفال در سال ۱۹۹۲ انجام گرفت حاکی است که ۹۲٪ از آنها از سفوتاکسیم یا سفتریاکسون و فقط ۲ درصد از آنها از آمپی‌سیلین و کلرامفنیکل استفاده می‌کردند. این یک تغییر بارز نسبت به سال ۱۹۸۸ است که در مطالعات آن زمان هنوز آمپی‌سیلین و کلرامفنیکل شایع‌ترین درمان‌های تجربی اولیه بودند. در ایران نیز مانند سایر کشورها با ادامه یافتن تجربه استفاده از سفوتاکسیم و سفتریاکسون این داروها در بسیاری از مراکز به درمان‌های انتخابی تبدیل شدند.

در مطالعه فعلی شایع‌ترین نوع میکروارگانیسم جدا شده استرپتوکوک‌ها (۷۰٪) که استرپتوکوک پنومونیه (بیش از ۹۰٪ موارد) نیسریا مننژیتیدیس (۶٪) است. موارد هموفیلوس آنفلونزا فقط ۲ مورد (۲٪ موارد) که در این مطالعه کمتر از سایر مطالعات مشابه است (۲-۶). لیستریا نسبتاً شایع‌تر از میزان قابل انتظار آن است. گرم منفی‌ها (عمدتاً ای‌کلی و کلبسیلا و در درجات بعدی آنتراباکتر و پسودوموناس) نیز در مجموع ۱۸٪ موارد است. نوع میکرووب جدا شده در گروه‌های سنی مختلف متفاوت (p= ۰/۰۱) و بیشترین فراوانی

پاسخ به درمان ندهند مفید است. مننژیت استافکوالولار منفی در شتی‌ها باید با ونکومايسين، ريفامپين درمان شود و در صورت لزوم شنت باید خارج شود (۳،۵،۱۳،۱۴).

دو مورد لیستریا مونوسیژون به آمپی‌سیلین و پنی‌سیلین و سفتریاکسون و کوتریموکسازول حساس بود. اما یک نمونه مقاوم به پنی‌سیلین و آمپی‌سیلین بوده و حساس به سفتریاکسون و کوتریموکسازول و سیپرو بود. چون سفتریاکسون روی لیستریا اثر ندارد استفاده از آمپی‌سیلین یا پنی‌سیلین G را توصیه می‌کنیم همراه یک آمینوکلینوزید (اثر سنیرژیسم) کوتریموکسازول وریدی نیز باکتریوسید بوده و مفید است اثر مروپنم روی لیستریا نیز عالی و درمان جایگزین دیگری است (۳،۵). درمان مننژیت‌های ناشی از گرم منفی‌های روده ای در مواردی که ارگانيسم‌های مقاوم به نسل سوم (که عمدتاً عفونتهای بیمارستانی هستند) وجود دارد مانند آنتروباکتری که فقط به کوتریموکسازول و سیپرو حساس و به سفتریاکسون و آمپی‌سیلین و کلرامفنیکل مقاوم بود و یا مننژیت کلبسیلابی که به تمام داروهای معمول مقاوم بود (بر اساس MIC و نمونه دیگر آن هم به سفوتاکسیم مقاوم و فقط حساس به سیپرو نمونه سوم مقاوم به سفوتاکسیم و آمپی‌سیلین و کلرامفنیکل و حساس به جنتامایسین و سیپرو بود. درمان مننژیت Ecoli نیز مشکل و مقاومت به تمام داروها به جز آمیکاسین در یک مورد (CIPRO>32mic/ml) MIC و دو مورد دیگر هم حساس به امیکاسین اما مقاوم به جنتامایسین و سفوتاکسیم و MIC با لا برای سفوتاکسیم و جنتامایسین داشتند.

در مورد Pseudomona Aerogenosa به آمیکاسین و جنتامایسین و سیپرو و کوتریموکسازول حساس اما به آمپی‌سیلین و کاربنی‌سیلین مقاوم و حساسیت به سفتازیدیم بینابین بود و MIC برای Ceftriaxon>256mic/ml / Imipenem>32mic/ml / Genta>0.038mg/ml بود

بنابراین درمان این عفونت‌های گرم منفی خطیر باید بر اساس حساسیت آنتی‌بیوتیکی انجام شود. حتی در مواردی نیاز به استفاده از داروهای کمتر توصیه شده مانند سیپرو در گروه سنی کودکان است (۷،۹،۳۲،۳۳).

استرپتوکوک‌های جدا شده در این بررسی در صد بالایی به پنی‌سیلین و کلرامفنیکل حساس بوده و می‌توان از این ترکیبات استفاده نمود برای درمان استرپتوکوک گروه B هنوز آمپی‌سیلین ارجح است. وقتی مننژیت توسط استرپتوکوک گروه B ایجاد شود، آمپی‌سیلین یا پنی‌سیلین درمان انتخابی است (۳،۵).

MIC برای استرپتوکوک گروه nonAnonBnon

/Cotrimoxazol>32mic/ml /PNC >256mic/ml

Vanco>256mic/ml و استرپتوکوک گروه D-

Cotrimoxazol> 0.062mg/ml/ /PNC > 0.032mg/ml/0.016mg/ml

به پنی‌سیلین و آمپی‌سیلین و کوتریموکسازول بود بنابراین باید در این موارد تست حساسیت دقیق انجام شود (۳،۵).

بر خلاف سایر مطالعات آمریکا و ایتالیا و چین و هند (۳،۵،۱۰،۱۶،۱۵،۱۱) استرپتوکوک پنومونه‌های جدا شده ما اغلب موارد به تمامی داروها حساس بودند فقط تعداد معدودی مقاوم به آمپی‌سیلین که به کلرامفنیکل حساس بودند و بالعکس فقط در یک مورد /Cotrimoxazol>2mic/ml / PNC >0.016mg/ml Vanco>0. 25mic/ ml بود.

چون مقاومت معدودی که به پنی‌سیلین وجود دارد از نوع بینابینی بوده (MIC PNC >0.016mg/ml) با افزایش دوز دارو میتوان درمان نمود. سایر موارد پنوموکوک هم به تمام داروها حساس بوده است. بنابراین هنوز استفاده از آمپی‌سیلین و کلرامفنیکل در مننژیت‌های پنوموککی داروی انتخابی است (۱۵-۳،۵،۱۱).



## منابع

1. Editorial; Antimicrobial resistance a global threat in *Essential Drugs Monitor*. WHO double issues-Num 28&29(2000).
2. Lieberman, Jay M. Appropriate antibiotic use and why it is important: the challenges of bacterial resistance *Ped Infe Dis J*; 22(12):1143-1151, December 2003.
3. Robert Mlering JR. Principles of anti-infective therapy in Mandel GI Bennet and Doblin R .Principles and practice of Infect. Disea 2000.11<sup>th</sup> edi; 223-4.
4. Sheldon L.Caplan JR. Use of the bacteriology and mycology and parasitology laboratories In Feigin & Cherry textbook of ped Inf Dis ,1998; P:2867-68.
5. Anitain KM, Zaidi and Donald A. Goldman. Antimicrobial susceptibility testing in Behrman, Klingman, Jenson "Text book of Pediatrics",16<sup>th</sup> Edi,2000,WB Saunders,P:740,754,764,779, 801, 834,854,864.
6. Jacobs, Michael R ;Worldwide trends in antimicrobial resistance among common respiratory tract pathogens in children;*Ped Infe DisJ*. 22(8) Supplement:S109-S119, August 2003.
7. Elisabeth Paramythiotou, Jean-Christophe Lucet, Jean-François Timsit Dominique Vanjak ,Catherine Paugam- Burtz, Jean-Louis Trouillet, Stéphanie Belloc, Najiby Kassis, Andreas Karabinis, and Antoine Andreumont"Acquisition of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Patients in Intensive Care Units: Role of Antibiotics with Antipseudomonal Activity ; *Cli Inf Dis J* 2004;38:670-677.
8. Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA* 1998; 279:593-8.
9. Akarcibm Ana Pena, Pilar, Salas, Sofia, Salas, Sofia, Sancha, Marta, Omenaca, Felix. Neonatal early onset *Escherichia coli* sepsis: trends in incidence and antimicrobial resistance in the era of intrapartum antimicrobial prophylaxis. *Ped Inf Dis J* 23(4):295-299, April 2004.
10. Tarasi A.Venditti M.D ambrossi F and Pantosi A, Antimicrobial susceptibility of invasive stre pneumo in Italy by agar dilution method and Etest, *Microbial drug resistance*,1999 vol 5 Num3p: 215-218.
11. Lalitha MK.Thomas K.Monharan A, changing trend in susceptibility pattern of streptococcus pneumonia to penicillin in India; *Ind Jou of Med Res* 1999 Nov 110p:164-168.
12. Wong SS, Ng TK, Yam WC, et al; Bacteremia due to *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36: 261-8.
13. Denise Bratcher; D. O private methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* in the community. *Pediatr Infect Dis J*, 2000 December;19(12):1163-1166.
14. CDC .*Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin: Illinois, 1999. *MMWR* 2000; 48: 1165-7.
15. Sheldon Laplan; Review of antibiotic resistance, antibiotic treatment and prevention of pneumococcal pneumonia ; *PED RES REV* (2004) 5(Suppl A), S153-S158.
16. Zhao, Gen-Ming, Black, Steve, Shinefield, Henry, Wang, Chuan-Qing, Zhang, Ying-Hua, Lin, Yu-/zybm Kym Hua-Liang, Guo, Yi-Fang, Jinang, Qing-WU. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns in *Streptococcus pneumoniae* isolates from hospitalized pediatric patients with respiratory infections in Shanghai, China. *Ped Inf Dis J*. 22(8):739-742, August 2003.
17. Klein, Jerome O. Amoxicillin/clavulanate for infections in infants and children: past, present and future. *Ped Inf Dis J*.; 2003;2(8) Supplement:S139-S148.
18. Edward O, Mason JR, Ellen R, Wald John S, Bradley, William J, Barson Sheldon L, Kaplan. Macrolide resistance among middle ear isolates of *Streptococcus pneumoniae* observed at eight United States pediatric centers: prevalence of M and MLS<sub>B</sub> phenotypes ; *Ped Inf Dis J* 2003; 22(7):623-628.
19. Katz, Anna Leibobitz, Eugene, Greenberg, David, Raiz, Simon, Greenwald-Maimon, Michal, Lieberman, Alberto, Dagan, Ron M. Acute

mastoiditis in Southern Israel: a twelve year retrospective study (1990 through 2001). *Ped Inf Dis J*, 2003;. 22(10):878-883.

20. Ruuskanen, Olli. "Safety and tolerability of azithromycin in pediatric infectious diseases: 2003 update. *Ped Inf Dis J*, 2004. 23(2) Supplement:S135-S139.

21. Amsden, Guy W Phar. "Pneumococcal resistance in perspective: how well are we combating it? *Ped Inf Dis J*.;2004. 23(2) Supplement:S125-S1.

22. McCoy, Sandra I.; Zell, Elizabeth R. M.; Besser, Richard E' Antimicrobial prescribing for otitis externa in children. *Ped Inf Dis J*23(2):181-183, February 2004.

23. Bluestone, Charles D. 'Role of surgery for otitis media in the era of resistant bacteria. *Ped Inf Dis Journal*. 17(11):1090-1098, November 1998.

24. Klein, Jerome O. 'Amoxicillin/clavulanate for infections in infants and children: past, present and future;*Ped Inf Dis Journal*. 22(8) Supplement:S139-S148, August 2003.

25. Jacobs, Michael R, Johnson, Candice E.' Macrolide resistance: an increasing concern for treatment failure in children. ;*Ped Inf Dis J*. 22(8) Supplement:S131-S138, August 2003.

26. Harrison, Christopher J. Changes in treatment strategies for acute otitis media after full implementation of the pneumococcal seven valent conjugate vaccine.;*Ped Inf Dis J*. 2003;22(8) Supplement:S120-S130.

27. Gonzalez, Blanca E. ; Martinez-Aguilar, Gerardo ; Mason, Edward O. Jr. ; Kaplan, Sheldon L. Azithromycin Compared with [beta]-Lactam Antibiotic Treatment Failures in Pneumococcal Infections of Children.. *Ped Inf Dis J*. 2004; 23(5):399-405.

28. Cohen, Robert. Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute

tonsillopharyngitis. *Ped Inf Dis J* 2004.; 23(2) Supplement:S129-S134.

29. Gordon, Emma M, Blumer, Jeffrey L. "Rationale for single and high dose treatment regimens with azithromycin. *Ped Inf Dis J*. 2004; 23(2) Supplement: S102-S107.

30. Jacobs, Michael R, Johnson, Candice E. "Macrolide resistance: an increasing concern for treatment failure in children. *Ped Inf Dis J*. 2003; 22(8) Supplement:S131-S138.

31. Gonzalez, Blanca E. ; Martinez-Aguilar, Gerardo ; Mason, Edward O. Jr. Azithromycin Compared with [beta]-Lactam Antibiotic Treatment Failures in Pneumococcal Infections of Children. *Ped Inf Dis J*. 23(5):399-405, May 2004.

32. Drossou-Agakidou, Vasiliki, Roilides, Emmanuel, Papakyriakidou- Koliuska, Panagiota, Agakidis, Charalampos, Nikolaidis, Nikolaos, Sarafidis, Kosma, Kremenopoulos, Georgios. Use of ciprofloxacin in neonatal sepsis: lack of adverse effects up to one year. *Ped Inf Dis J*. 23(4):346-349, April 2004.

33. Dagan, Ron; Arguedas, Adriano ; Schaad, Urs B.' Potential Role of Fluoroquinolone Therapy in Childhood Otitis Media. *Ped Inf Dis J*. , 2004; 23(5):390-398.

34. Deville, Jaime G, Adler, Stuart, Azimi, Parvin H, Jantusch, Barbara A, Morfin, Maria Rayo, Beltran, Sandra, Edge-padbury, Barbara R, Naberhuis-Stehouwer, Sharon, Bruss, Jon. Linezolid versus vancomycin in the treatment of known or suspected resistant Gram-positive infections in neonates. *Ped Inf Dis J*. 22(9) Supplement:S158-S163, September 2003.

35. Saiman, Lisa, Goldfarb, Johanna, Kaplan, Sheldon A, Wible, Kenneth, Edge-Padbury, Barbara, Naberhuis-Stehouwer, Sharon, Bruss, Jon B." Safety and tolerability of linezolid in children. *Ped Inf Dis J*. 22(9) Supplement:S193-S200, September 2003.