

بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی در کودکان مبتلا به مننژیت حاد باکتریال با استفاده از روش E-Test

دکتر علیرضا فهیم زاد*؛ فوق تخصص عفونی اطفال، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر ستاره ممبشی؛ فوق تخصص عفونی اطفال، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر ثمینه نوربخش؛ فوق تخصص عفونی اطفال، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکتر احمد سیادت؛ فوق تخصص عفونی اطفال، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر فرهاد بنکدار هاشمی؛ استادیار میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر صدیقه رفیع طباطبائی؛ متخصص اطفال، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
بابک پورا کبری؛ کارشناس ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
مرضیه علی قلی؛ کارشناس ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
مینا عابدینی؛ کارشناس میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

هدف: درمان مناسب مننژیت باکتریال خصوصا در کودکان به علت مقاومت‌های دارویی به وجود آمده، امری مهم و خطیر می‌باشد و دانستن این مقاومت‌های دارویی در کشور با تعیین حداقل غلظت مهارکننده آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در درمان مننژیت‌ها به روش کمی و دقیق E-Test کاملاً ضروری و عملی است. هدف در این مطالعه تعیین حداقل غلظت مهارکننده آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در درمان مننژیت حاد باکتریال کودکان بعد از دوران نوزادی بستری در بیمارستان مرکز طبی کودکان طی سال‌های ۱۳۸۲ - ۱۳۸۴ می‌باشد.

روش مطالعه: در این مطالعه که به صورت بررسی مقطعی واز نوع توصیفی، تحلیلی می‌باشد، میزان تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی جرم‌های جدا شده از کشت مایع مغزی نخاعی یا خون بیماران مبتلا به مننژیت باکتریایی به روش کمی E-test تعیین شده و با روش کیفی دیسک دیفیوژن مقایسه شده است.

یافته‌ها: میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی در دو جرم هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b و استرپتوکوک پنومونیه جدا شده از مجموع ۳۰ مورد مننژیت باکتریال بدین صورت می‌باشد: در ده مورد هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b مقاومت به آمپی سیلین ۹۰٪، کوآموکسی‌کلاو ۱۰٪، کلرامفنیکل ۴۰٪، سفالوسپورین‌های نسل سوم (سفترایکسون و سفوتاکسیم) صفر درصد و کوتریموکسازول ۱۰۰٪ دیده شد. و در بیست مورد استرپتوکوک پنومونیه مقاومت به پنی‌سیلین ۳۵٪، کلرامفنیکل ۱۰٪، سفالوسپورین‌های نسل سوم (سفترایکسون، سفوتاکسیم) ۵٪، ونکومایسین صفر درصد، ریفامپین ۱۰٪ و کوتریموکسازول ۶۰٪ دیده شد. ولی مقایسه نتایج دو روش آنتی بیوگرام E-Test و دیسک دیفیوژن اختلاف معنی‌داری در نتایج این دو روش دیده نشد.

نتیجه‌گیری: الگوی مقاومت دارویی در مورد دو جرم میکروبی شایع عامل مننژیت در این مطالعه با الگوی مقاومت‌های دارویی کشورهای دیگر تا حدود زیادی مطابقت دارد. لذا بنظر می‌رسد ترکیب آمپی سیلین و کلرامفنیکل که سالیان دراز بعنوان داروی اولیه در درمان مننژیت بکار می‌رفته است ترکیب مناسبی نبوده و انتخاب سفالوسپورین‌های نسل سوم به تنهایی یا همراه وانکومایسین ترکیب مناسب‌تری می‌باشد. بنابراین نیاز به مطالعات بیشتر در این زمینه در کشور احساس می‌گردد.

*مسئول مقاله، آدرس:

تهران، مخ دکتر شریعتی، بیمارستان کودکان
مفید، مرکز تحقیقات عفونی اطفال
E.mail:safahimzad@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۴/۷/۲

تاریخ بازنگری: ۸۴/۱۱/۱۰

تاریخ پذیرش: ۸۴/۱۲/۱۱

واژه‌های کلیدی: مننژیت باکتریال، حداقل غلظت مهارکننده، E-test، مقاومت آنتی بیوتیکی، کودکان

مقدمه

مننژیت باکتریال همچنان به عنوان یک علت مهم مورتالیت و مورییدیت در کودکان و بالغین محسوب می‌گردد [۱، ۲]. سالیانه حدود ۹۵٪ موارد مرگ‌ومیر کودکان به علت مننژیت در کشورهای در حال توسعه به وقوع می‌پیوندد [۲]، لذا در صورت تأخیر در درمان یا درمان نامناسب احتمال عوارض مادام‌العمر عصبی همیشه وجود دارد که این عوارض در سنین پایین به مراتب بیشتر و جدی‌تر است [۴، ۵، ۶]. آنتی-بیوتیک انتخابی در هنگام تشخیص بیماری، بسته به نوع میکروارگانیسم متفاوت است و بر اساس اطلاعات همه‌گیر شناختی مربوط به شایع‌ترین ارگانیسم در هر گروه سنی، و الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی در هر ناحیه تعیین می‌شود [۷]. باکتری‌های مسئول مننژیت کودکان بعد از دوران نوزادی، عمدتاً شامل سه جرم استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b و نیسریا مننژیتیدیس می‌باشند [۱، ۲، ۶، ۷، ۸]. بنابراین انتخاب آنتی‌بیوتیک مناسب اولیه بر اساس پوشش این سه جرم تعیین می‌گردد [۸، ۹].

باوجود گذشت بیش از نیم قرن از مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان مننژیت باکتریال، میزان مورتالیت ناشی از مننژیت پنوموکوکی حدود ۲۰٪، مننژیت مننگوکوکی حدود ۱۰٪ و مننژیت هموفیلوسی حدود ۵٪ ثابت باقی مانده است، و میزان عوارض عصبی ناشی از آن نیز در بعضی مطالعات تا حدود ۵۰٪ گزارش می‌گردد [۱، ۱۱] که البته از علل مهم آن عدم کاهش قابل ملاحظه در مورتالیت و مورییدیت، ماهیت تهاجمی بیماری و مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی جدید را می‌توان بیان نمود. طی مطالعه جامعی توسط مرکز کنترل بیماری‌های آمریکا در سال ۱۹۹۵، مقاومت پنوموکوک‌های جدا شده از مایع مغزی نخاعی بیماران مبتلا به مننژیت نسبت به پنی-سیلین ۳۵٪ گزارش گردید که مکانیسم عمده مقاومت پنوموکوک نسبت به پنی‌سیلین، کاهش تمایل گیرنده‌های باند کننده پنی‌سیلین (Penicillin binding protein) موجود در دیواره سلولی میکروب به باند شدن با پنی‌سیلین ذکر شده است [۱، ۲، ۱۱]. از طرف دیگر، مقاومت میکروب هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b به آمپی‌سیلین که عمدتاً به علت تولید آنزیم بتالاکتاماز می‌باشد در بعضی مطالعات تا حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد گزارش گردیده است [۱، ۲]. مسئله مقاومت نسبی میکروب مننگوکوک به پنی‌سیلین نیز در سالهای اخیر در بعضی آمارها آمده است، با اینحال پنی‌سیلین با دوز بالا همچنان داروی انتخابی در درمان مننژیت مننگوکوکی است [۶].

امروزه با تجویز واکسن پلی ساکاریدی هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b و واکسن هپتوالان پنوموکوک و اخیراً مطرح شدن واکسن کونژوگه ۴ ظرفیتی مننگوکوک در کشورهای پیشرفته جهان، شیوع مننژیت در این کشورها تا بیش از ۹۰ درصد موارد کاهش داشته است [۱، ۲، ۶، ۱۰]. بنابراین اگر بتوان قرن بیستم را قرن مبارزه درمانی با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های جدیدتر علیه مننژیت و مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی آن نام نهاد قرن بیست و یکم را بایستی قرن مبارزه پیش گیرانه با علل مننژیت کودکان نامید.

تعیین حساسیت میکروبی عوامل مننژیت باکتریال به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف (آنتی‌بیوگرام)، در آزمایشگاه‌های میکروشناسی روتین در سطح کشور، به روش کیفی انتشار دیسک انجام می‌شود. استفاده از روش کمی حداقل غلظت مهارکننده (minimum inhibitory concentration) با توجه به حساسیت و اختصاصی‌تر بودن آن، به‌ویژه در موارد مقاومت نسبی (intermediate resistance) در عفونت‌های خطیری مانند مننژیت، ضروری به نظر می‌رسد. تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی با این روش دقیق راهنمای بسیار خوبی برای هدایت پزشکان، جهت انتخاب آنتی‌بیوتیک مناسب اولیه خواهد بود [۷]. بنابراین هدف از این مطالعه تعیین حداقل غلظت مهارکننده آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در درمان مننژیت حاد باکتریال در کودکان بعد از دوران نوزادی بوده که بر روی سه جرم استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b و نیسریا مننژیتیدیس در بیمارستان مرکز طبی کودکان از مهر ۱۳۸۲ لغایت خرداد ۱۳۸۴ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه توصیفی، تحلیلی بوده که به صورت مقطعی انجام گرفته است. کودکان بیمار بعد از دوران نوزادی تا ۱۵ سالگی، که با شک تشخیصی به مننژیت در بیمارستان مرکز طبی کودکان ظرف مدت ۲ سال از مهرماه ۸۲ لغایت خرداد ماه ۸۴ بستری شده و با کشت مثبت مایع نخاع یا خون در محیط‌های کشت اولیه BACTEC و سپس انتقال به محیط کشت آگار خونی و یا آگار شکلاتی تایید تشخیص شدند، وارد مطالعه ما گردیدند. بر روی کولونی‌های تازه ارسالی، آنتی‌بیوگرام به‌طور همزمان به دو روش کیفی دیسک دیفیوژن (با استفاده از دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی شرکت MAST) و روش کمی E-Test (با استفاده از نوارهای آنتی‌بیوتیکی تهیه شده از شرکت Wiseman) (سوند) انجام گرفت. ۲۴ ساعت پس از انکوباسیون در محیط با درجه حرارت ۳۷ درجه سانتیگراد و CO₂ پنج درصد جواب آنتی‌بیوگرام‌ها

مشخصات سنی بیماران در جدول ۱ به طور خلاصه بیان شده است. میانگین سنی کودکان مبتلا به مننژیت هموفیلوسی حدود ۲۲ ماه و کودکان مبتلا به مننژیت پنوموکوک حدود ۴۰ ماه بود. در جدول ۲ میزان همخوانی آنتی بیوگرام دو روش دیسک دیفیوژن و E-test با هم مقایسه شده است. تنها در بررسی مقاومت پنوموکوک به پنی سیلین در دو روش اختلاف معنی دار آماری وجود داشت و سایر آنتی بیوتیک ها در مقایسه دو روش دیسک دیفیوژن و حداقل غلظت میکروبی اختلاف معنی داری نداشتند ($p > 0.05$). اختلاف معنی داری نیز در هر یک از دو جرم هموفیلوس و پنوموکوک نسبت به آنتی بیوتیک های مختلف مشاهده نگردید. در مورد عفونت های هموفیلوسی مقاومت به آمپی سیلین در ۹ مورد (۹۰٪ موارد) وجود داشت. در حالی که در این ۹ مورد، در یک مورد مقاومت به کوآموکسی کلاو نیز دیده شد (۱۰٪ موارد). مقاومت به کلرامفنیکل (اعم از نسبی و کامل) در ۴۰٪ عفونت های هموفیلوسی دیده شد، و مقاومت به هر دو آنتی بیوتیک کلرامفنیکل و آمپی سیلین به طور همزمان در ۳۰٪ موارد بود.

جدول ۱- توزیع سنی بیماران مبتلا به مننژیت حاد باکتریال مورد مطالعه

سن	فراوانی	درصد
کمتر از یک سال	۱۷	۵۶/۷
یک تا دو سال	۴	۱۳/۳
دو تا پنج سال	۴	۱۳/۳
بزرگتر از پنج سال	۵	۱۶/۷
مجموع	۳۰	۱۰۰

جدول ۲- مقایسه دو روش آنتی بیوگرام در مورد مقاومت آنتی بیوتیکی هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b در بیماران مبتلا به مننژیت حاد باکتریال مورد مطالعه

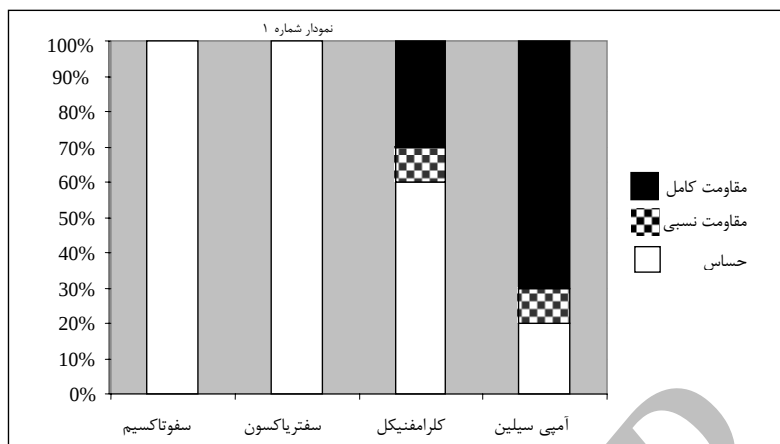
E. test	Disk diffusion	روش آنتی بیوگرام	
		مقاومت آنتی بیوتیکی	ارگانیزم
۹۰٪	۸۰٪	مقاومت به آمپی سیلین	هموفیلوس آنفلوانزا پنوموکوک
۴۰٪	۴۰٪	مقاومت به کلرامفنیکل	
۰٪	۰٪	مقاومت به سفالسپورینها	
۳۵٪	۰٪	مقاومت به پنی سیلین	
۱۰٪	۱۰٪	مقاومت به کلرامفنیکل	
۵٪	۰٪	مقاومت به سفالسپورینها	
۰٪	۰٪	مقاومت به ونکومايسين	
۱۰٪	۵٪	مقاومت به ریفامپین	

ثبت گردید. در مورد جرم هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b نوارهای E-Test شامل آنتی بیوتیک های آمپی سیلین و کوآموکسی کلاو و کلرامفنیکل و سفتریاکسون و سفوتاکسیم و کوتریموکسازول بودند، در مورد جرم استرپتوکوک پنومونیه شامل آنتی بیوتیک های پنی سیلین، کلرامفنیکل، سفتریاکسون، سفوتاکسیم، ونکومايسين، ریفامپین و کوتریموکسازول بودند.

پس از جمع آوری کامل داده ها اطلاعات وارد نرم افزار SPSS شد و بر اساس اطلاعات موجود در پرسشنامه، نتایج آنتی بیوگرام به دو روش کمی و کیفی با محاسبات آماری و با استفاده از آزمون آماری مجذور کای صورت گرفت و میزان حساسیت (S) و مقاومت نسبی (I) و مقاومت کامل (R) جرم میکروبی مورد نظر بر روی هر آنتی بیوتیک بر اساس آخرین راهنمای کمیته ملی استاندارد های آزمایشگاهی بالینی (National Committee for Clinical Laboratory Standards) منتشره در ژانویه ۲۰۰۴ مشخص و تعیین گردید [۱۳].

نتایج

مجموع بیماران مورد مطالعه ۳۰ مورد بودند که به دو گروه بیماران مننژیتی با کشت مثبت مایع نخاع یا خون هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b (۱۰ بیمار) و بیماران با کشت مثبت استرپتوکوک پنومونیه (۲۰ بیمار) تقسیم شدند. مواردی از کشت مثبت نیسریا مننژیتیدیس در طول مطالعه نداشتیم. از ۱۰ بیمار مبتلا به مننژیت هموفیلوسی ۲ مورد کشت خون مثبت، ۶ مورد کشت مایع نخاع مثبت و ۲ مورد هم کشت خون و هم مایع نخاع مثبت داشتند. از ۲۰ مورد مننژیت پنوموکوک ۲ مورد کشت خون مثبت و ۱۸ مورد کشت مایع نخاع مثبت داشتند.



شکل ۱- نتایج آنتی بیوگرام به روش دیسک در جرم هموفیلوس آنفلوآنزا تیپ b، جدا شده از بیماران مبتلا به مننژیت حاد باکتریال مورد مطالعه



شکل ۲- نتایج آنتی بیوگرام بر روش E. test در مورد جرم هموفیلوس آنفلوآنزا تیپ b، جدا شده از بیماران مبتلا به مننژیت حاد باکتریال مورد مطالعه

مقاومت پنوموکوک به سفالوسپورین‌های نسل سوم در ۵٪ موارد و آنهم از نوع نسبی دیده شد. ولی مقاومت به وانکومایسین در هیچ مورد دیده نشد و مقاومت به ریفامپین نیز در ۱۰٪ موارد عفونت پنوموکوکی دیده شد. مقاومت به کوتریموکسازول در ۱۰۰٪ عفونت‌های هموفیلوسی و ۶۵٪ عفونت‌های پنوموکوکی دیده می‌شود

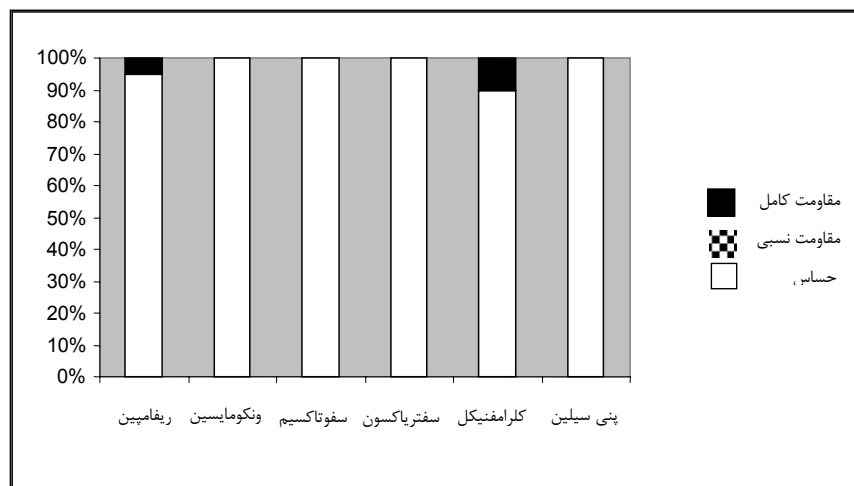
بحث

مطالعه انجام شده نشان دهنده مقاومت دارویی در سی مورد مننژیت باکتریال به دنبال استرپتوکوک پنومونیه و هموفیلوس آنفلوآنزا تیپ b بود.

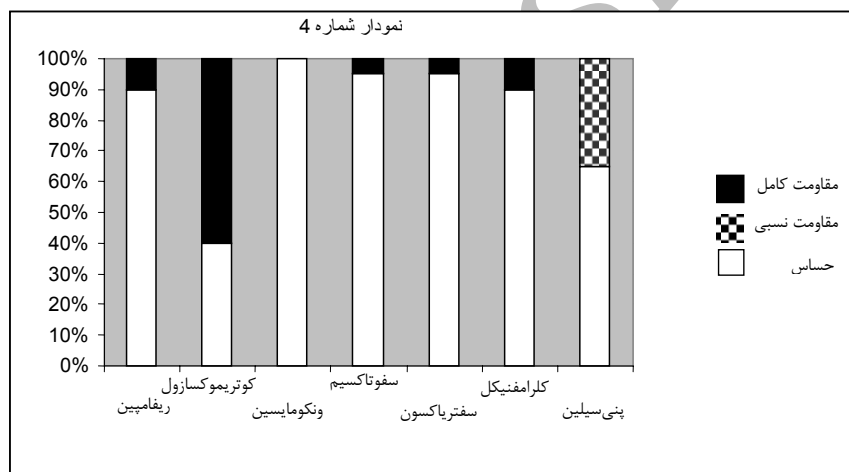
در این مطالعه ۹۰٪ هموفیلوس‌ها به آمپی‌سیلین مقاوم بودند در حالی که ۱۰٪ آنها به آموکسی‌کلاو مقاومت نشان دادند. این مقایسه نشان دهنده مکانیسم تولید بتالاکتاماز به-عنوان مکانیسم اصلی در تولید مقاومت دارویی در برابر

نتایج حاصل از آنتی بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن و حداقل غلظت مهار کننده بر روی میکروب هموفیلوس آنفلوآنزا تیپ b در شکل ۱ و ۲ نشان داده شده است. مقاومت به سفالوسپورین‌های نسل سوم شامل سفوتاکسیم و سفتریاکسون در عفونت‌های هموفیلوس در هیچ موردی یافت نشد.

همچنین نتایج حاصل از آنتی بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن و حداقل غلظت مهار کننده بر روی میکروب پنوموکوک در شکل ۳ و ۴ نشان داده شده است. در این مطالعه مقاومت به پنی‌سیلین در عفونت پنوموکوکی در ۳۵٪ موارد یافت شد که همه موارد از نوع مقاومت نسبی بوده و هیچ مورد مقاومت کامل وجود نداشت. مقاومت به کلرامفنیکل در ۱۰٪ عفونت‌های پنوموکوکی و همچنین مقاومت به مجموع پنی‌سیلین و کلرامفنیکل نیز در ۵٪ بیماران یافت شد.



شکل ۳- نتایج آنتی بیوگرام به روش دیسک در مورد استرپتوکوک پنومونیه جدا شده از بیماران مبتلا به مننژیت حاد باکتریال



شکل ۴- نتایج آنتی بیوگرام بر روش E-test در مورد استرپتوکوک پنومونیه جدا شده از بیماران مبتلا به مننژیت حاد باکتریال

کلرامفنیکل و آمپی سیلین به طور همزمان در ۳۰٪ موارد دیده شد. مقاومت به کلرامفنیکل در مطالعه شیراز حدود ۴۳/۳٪ بود [۱۴]. در مطالعه‌ای در کوبا این مقاومت حدود ۴۴٪ [۱۶] و در مطالعه‌ای در بنگلادش ۲۱/۵٪ بوده است [۱۷]. البته در بعضی مناطق افریقائی مانند کنیا بعثت مصرف بالای کلرامفنیکل این مقاومت تا ۸۰٪ نیز گزارش شده است [۱۸]. بنابراین بنظر می‌رسد ترکیب آمپی سیلین و کلرامفنیکل با توجه به مقاومت‌های بوجود آمده به هر دو امروزه ترکیب مناسبی در درمان مننژیت هموفیلوسی نباشد.

با توجه به عدم وجود هیچ مورد مقاومت به سفالوسپورین‌های نسل سوم شامل سفوتاکسیم و سفتریاکسون در عفونت‌های هموفیلوس در این مطالعه احتمالاً حساسیت هموفیلوس به این دسته از آنتی‌بیوتیک‌ها مناسب می‌باشد. در مطالعه شیراز ۱۸/۷٪ مقاومت به

آمپی سیلین می‌باشد. در تنها مطالعه مشابه در ایران توسط البرزی و همکاران که طی سال‌های ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۰ در شیراز صورت گرفته است، مقاومت به آمپی سیلین در ۷۵٪ عفونت‌های هموفیلوسی دیده شده است [۱۴]. همچنین در مطالعه‌ای گسترده در ژاپن مقاومت به آمپی سیلین مجموعاً در ۶۱/۴٪ و به کوآموکسی کلاو در ۱۱/۱٪ گزارش گردیده است [۱۵]. بر اساس آخرین آمار در کشورهای پیشرفته قبل از تجویز واکسن هموفیلوس در دهه ۱۹۹۰، مقاومت به آمپی سیلین حدود ۳۰ تا ۴۰٪ بوده است [۱]. شاید این مقاومت بالا به آمپی سیلین در مطالعه حاضر به علت مصرف بسیار زیاد آمپی سیلین و مشتقات آن در نسخه‌های پزشکان باشد چراکه شایعترین آنتی بیوتیک مصرفی در ایران آمپی سیلین است.

براساس نتایج این مطالعه مقاومت به کلرامفنیکل در ۴۰٪ عفونت‌های هموفیلوسی و مقاومت به هر دو آنتی بیوتیک

سفتریاکسون و ۱۲/۵٪ به سفوتاکسیم بوده است [۱۴] البته در مطالعات دیگر عمدتاً مقاومت گزارش نشده است بطوری که بالاترین مقاومت در کشور افریقائی مالی تا حدود ۳٪ بوده است [۱۹]. لذا می توان سفالوسپورین های نسل سوم را داروی مناسبی بر علیه هموفیلوس بشمار آورد.

در این مطالعه مقاومت به پنی سیلین در عفونت پنوموکوکی در ۳۵٪ موارد یافت شد که همه از نوع مقاومت نسبی بوده و هیچ مورد مقاومت کامل وجود نداشت. در حالی که در مطالعه شیراز ۹۱٪ مقاومت به پنی سیلین وجود داشته که ۲۷٪ مقاومت کامل و ۶۴٪ مقاومت نسبی بوده است [۱۴]. مقاومت پنوموکوک به پنی سیلین در کشورهای مختلف متفاوت بوده است بطوری که در افریقای جنوبی ۴۳٪، اسپانیا ۶۰٪، نیجریه ۶۷٪، کره ۷۹/۹٪ گزارش شده است [۲۰]. در یک مطالعه چند مرکزی در امریکا در سال ۱۹۹۸ مقاومت به پنی سیلین در ۳۷٪ موارد بوده که ۱۴٪ از نوع مقاومت کامل و ۲۳٪ از نوع مقاومت نسبی بوده است [۲۱]. بنابراین پنی سیلین داروی مناسبی در درمان مننژیت نمی باشد. مقاومت به کلرامفنیکل که در این مطالعه در ۱۰٪ عفونت های پنوموکوکی دیده شد در مطالعه شیراز در ۹٪ موارد بوده است [۱۴]. آمار مطالعات دیگران نیز از ۶/۴٪ در امریکا تا ۱۰٪ در اروپا و ۱۵/۸٪ در جنوب شرقی آسیا گزارش شده است [۲۲]. مقاومت به سفالوسپورین های نسل سوم در مطالعه شیراز حدود ۹٪ [۱۴] و در مطالعه چند مرکزی امریکا ۱۱٪ گزارش شده است [۲۱] در حالی که این میزان در مطالعه حاضر از این مطالعات کمتر بوده است (۵٪).

با توجه به اینکه مقاومت به وانکومایسین در هیچ مورد در این مطالعه دیده نشد بنابراین بعنوان یک داروی موثر در درمان مننژیت پنوموکوکی همچنان مطرح است. نکته جالب توجه در مورد وانکومایسین اینست که میانگین حداقل غلظت مهارکننده در این مورد برابر ۰/۹۲ می باشد در حالی که ۸۵٪ موارد حداقل غلظت میکروبی نسبت به وانکومایسین برابر یک بود و این می تواند نشاندهنده ایجاد مقاومت در سال های بعد باشد. البته تنها مقاومت گزارش شده پنوموکوک نسبت به وانکومایسین در مطالعه ای در سال ۱۹۹۹ در ۳ تا ۸ درصد موارد بوده است [۲۳].

مقاومت به کوتریموکسازول در ۱۰۰٪ عفونت های هموفیلوسی و ۶۵٪ عفونت های پنوموکوکی دیده می شود. در مطالعه ای در

آژانتین نیز مقاومت عفونت پنوموکوکی به کوتریموکسازول تا ۴۸٪ دیده شده است [۲۴].

با توجه به یافته های فوق و مقایسه نتایج مطالعات بنظر می رسد ترکیب آمپی سیلین و کلرامفنیکل که سالیان دراز بعنوان داروی اولیه در درمان مننژیت بکار می رفته است ترکیب مناسبی با توجه به مقاومت بالای موجود نمی باشند و انتخاب سفالوسپورین های نسل سوم بتنهائی یا همراه وانکومایسین بسیار ترکیب مناسب تری می باشند. همچنین در مقایسه بین دو روش آنتی بیوگرام به نظر می رسد استفاده از روش کم هزینه دیسک دیفیوژن با استفاده از دیسک های مناسب به ویژه در کشور ما نسبت به روش پرهزینه E-Test قابل قبول می باشد. در خاتمه با توجه به نتایج به دست آمده از این تحقیق ضرورت مطالعات مشابه در نقاط دیگر کشور برای دستیابی هر چه واقعی تر به الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در عفونت مننژیت باکتریال کودکان ضروری می نماید.

نتیجه گیری

الگوی مقاومت دارویی در مورد دو جرم میکروبی شایع عامل مننژیت در این مطالعه (هموفیلوس تیپ b و استرپتوکوک پنومونیه) با الگوی مقاومت دارویی بسیاری از کشورهای دنیا تا حدود زیادی مطابقت دارد. لذا بنظر می رسد ترکیب آمپی سیلین و کلرامفنیکل که سالیان دراز بعنوان داروی اولیه در درمان مننژیت بکار می رفته است ترکیب مناسبی نبوده و انتخاب سفالوسپورین های نسل سوم بتنهائی یا همراه وانکومایسین ترکیب مناسب تری می باشد. همچنین بنظر می رسد استفاده از روش کم خرج آنتی بیوگرام به روش دیسک (دیسک های آنتی بیوتیکی معتبر) در مقایسه با روش پرخرج آنتی بیوگرام به روش E-Test خصوصاً در کشور ما قابل پذیرش می باشد

سیاسگزاری

از همکاری بخش های میکروب شناسی بیمارستان حضرت رسول اکرم (به ویژه خانم طباطبائی) و بیمارستان بقیه ا... (سرکار خانم مجیدی و همکاران) که در ارسال نمونه ها و انجام آزمایشات همکاری داشته اند تشکر می شود. همچنین از پرسنل بخش عفونی بیمارستان مرکز طبی کودکان به ویژه خانم داوریان سرپرستار بخش سپاسگزاری می شود.

Study of antibiotics resistance in pediatric acute bacterial meningitis with E-Test method

AR Fahimzad *; MD, Assistant Professor of Pediatrics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

S Mamaishi; MD, Associate Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

S Noorbakhsh; MD, Associate Professor of Pediatrics, Iran University of Medical Sciences

A Siadati; MD, Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

FB Hashemi; PhD, Assistant Professor of Microbiology, Tehran University of Medical Sciences

SR Tabatabaei; MD, Assistant Professor of Pediatrics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

B Pourakbari; MSc, Microbiologist, Tehran University of Medical Sciences

M Aligholi; MSc, Microbiologist, Tehran University of Medical Sciences

M Abedini; MTA, Children's Medical Center

* Correspondence author,
Address: Pediatric Infectious
Disease Research Center, Mofid
Hospital, Dr Shariati Ave,
Tehran, IR Iran
E-mail:safahimzad@yahoo.com

Received: 24/9/05

Revised: 31/1/06

Acceptance: 1/3/06

Abstract

Background: Appropriate treatment of bacterial meningitis especially in children is a important problem due to multiple drug resistance. The determination MIC of conventional antibiotics for bacterial meningitis with quantitative E. test is exactly practical and essential. We studied MIC of conventional antibiotics in pediatric acute bacterial meningitis older than two months, center children hospital, 1382-1384.

Methods: In this prospective and cross sectional process research we measured MIC of antibiotics in 30 positive bacterial culture in CSF or blood with quantitative E. test and compared with qualitative disk diffusion test.

Findings: Antibiotic resistance of 10 Haemophilus influenzae type b patient was : ampicillin resistance in 90%, co – Amoxiclave R. in 10%, chloramphenicol R. in 40%, third generation cephalosporins R.(ceftriaxone and cefotaxime) in 0% and cotrimoxazole R. in 100% and antibiotic resistance of 20 streptococcal pneumoniae patient was :penicillin R. in 35% , chloramphenicol R. in 10%, third generation cephalosporins R. in 5% ,rifampin R. in 10% and cotrimoxazole R. in 60% .In comparison of two methods E-Test and Disk Diffusion we found insignificant difference.

Conclusions: Antibiotic Resistance of our study is compatible with other studies .Therefore it seems that composition of ampicillin and chloramphenicol as empiric therapy for bacterial meningitis for many years ago ,aren't appropriate today and third generation cephalosporins alone or with vancomycin is a suitable therapy.

Key Words: Bacterial meningitis, MIC, antibiotic resistance, children

REFERENCES

1. Prober CG. Central nervous system infection. In: Behrman RE, Kleigman. RM, Jenson HB. Nelson Textbook of pediatrics 17th ed. Philadelphia. WB Saunders. 2004 Pp:2038-44.
2. Fegin RD, Peorlman E. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Fegin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infection Diseases. 5th 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. Macaluso 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: 26th 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 bacterial 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; 346 (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: Twelve 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. Hasegawa K, Chiba N, Koboyashi R, et al. Molecular, epidemiology of Haemophilus influenzae strains isolated from patient, with meningitis during 1999 to 2003. *Kansenshogoka Zasshi*. 2004; 78(9): 835-45.
16. Tamargo I, Fuenten K, Llop A, et al . High levels of multiple antibiotic resistance among 938 Haemophilus influenzae type b meningitis isolates from Cuba (1990-2002). *J Antimicrob chemother*. 2003; 52(4): 695-8.
17. Saha SK, Baqui AH, Darmstadt GL, et al. Invasive haemophilus influenzae type b disease in Bangladesh, with increased resistance to antibiotics. *J Pediatr*. 2005; 146(2): 227-33.
18. Curtis N, Duke T, et al. Bacterial meningitis in developing countries the problem worsens?. *Lancet*. 2003; 361: 1564
19. Koumare B, Bougoudogo F. Cisse M, et al. Bacteriological aspects of purulent meningitis in Bamako district. A propose of 1541 bacterial strains collected from 1979 to 1991 .*Bull Soc Pathol Exol*. 1993; 80: 136- 140.
20. Prospective multicentre hospital surveillance of Streptococcus pneumoniae disease in India. Invasive Bacterial Infection Surveillance (IBIS) Group, International Clinical Epidemiology Network (INCLEN). (Comment). *Lacnet* 1999; 353: 1216– 21.
21. Whitney, C. G Farley M. M, Hadler J et al: Increasing. Prevalence of multi-drug resistant strep . pneumonia in the united states. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1917-24
22. Hoban D. Dern G, Fluit A. et al . Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in strep . pneumoniae, Haemophilus influenzae and moraxella catarrhalis in the century antimicrobial surveillance program, 1997-1999. *Clin Infec Dis*. 2001; 32: 581- 93.
23. Mitchell L, Tuomanen E. Vancomycin tolerant & Vancomycin-Tolerant Streptococcus pneumoniae and its clinical significant. *Pediatr Inf Dis J*. 2001; 20(5):531-3.
24. Grenon S, Vou specht, corso A, et al. Distribution of serotypes and antibiotic susceptibility patterns of strep. pneumonia strains isolated from children in missions, Argentina. *Enferm Infect Microbial Clin*. 2005; 23(1): 10-4.