

● مقاله تحقیقی **کد مقاله: ۱۰**

## بررسی فراونی و الگوی مقاومت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس و پseudomonas آئروژینوزا در عفونت‌های حاد گوش میانی

### چکیده

**زمینه:** عفونت گوش میانی یکی از شایع‌ترین بیماری‌ها در کودکان است. این مطالعه به منظور ارزیابی فراوانی استافیلوکوکوس اورئوس و پseudomonas آئروژینوزا در افراد مبتلا به عفونت حاد گوش میانی و تعیین حساسیت دارویی آنها در بیمارستان مرجع امیراعلم تهران انجام گردید.

**روش کار:** در یک مطالعه توصیفی طی ۶ ماه، ۱۰۲ بیمار مبتلا به عفونت گوش میانی در سنین ۴۰ روز تا ۷۵ سال مراجعه‌کننده به بیمارستان امیراعلم شهر تهران مورد بررسی قرار گرفتند. پس از انجام آزمون‌های تشخیصی و تعیین هویت باکتری‌ها، میزان حساسیت آنها به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف مورد ارزیابی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** از ۱۰۲ نمونه بررسی شده، در مجموع ۹۰ نمونه (۸۸٪) از کشت‌های آلوده به یکی از عوامل میکروبی زیر بودند: استافیلوکوکوس ۲۷ مورد (۲۶٪)، استرپتوکوکوس ۷ مورد (۶٪)، موراکسلا کاتارالیس ۲ مورد (۲٪)، پروتئوس ۱۱ مورد (۱۰٪)، پنوموکوکوس ۱۵ مورد (۱۴٪)، سودوموناس ۱۵ مورد (۱۴٪)، کورینه باکتریه ۶ مورد (۵٪)، هموفیلوس انفلوانزه ۷ مورد (۶٪) و در ۱۲ مورد (۱۱٪) از کشت‌ها هیچگونه میکروبی جدا نگردید. تقریباً تمام باکتری‌های ایزوله شده نسبت به آنتی‌بیوتیک‌هایی که به طور متداول و روزمره پزشکان به بیماران تجویز می‌کنند از جمله پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین مقاومت نشان می‌دادند.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به ظهور سویه‌های مقاوم باکتری‌ها نسبت به درمان‌های آنتی‌بیوتیکی رایج، توصیه می‌شود پس از انجام مطالعات تکمیلی و سریع‌تر و تأیید الگوی مقاومت، نسبت به تهیه دستورالعمل‌های درمانی کشوری اقدام و شروع درمان آنتی‌بیوتیکی برای باکتری‌های جداسازی شده، بر اساس دستورالعمل‌های کشوری انجام گیرد.

**واژگان کلیدی:** عفونت گوش میانی، آنتی‌بیوگرام، استافیلوکوکوس اورئوس، پseudomonas آئروژینوزا



دکتر شریفی‌یزدی محمدکاظم ۱  
حیدرزاده سیامک ۲  
دکتر واحدی سعید ۳  
دکتر رحیمی‌فروشانی عباس ۴  
دکتر جباری حسین ۵  
دکتر سلطان‌دلال محمد مهدی\* ۶

۱- استاد گروه علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
۲- دانشجوی دکتری باکتری‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
۳- مربی گروه هوشبری، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
۴- دانشیار گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
۵- استادیار گروه کلینیکال ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
۶- استاد میکروپزشناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* **نشانی نویسنده مسؤول:** مرکز تحقیقات میکروبیولوژی مواد غذایی و بخش میکروپزشناسی مواد غذایی، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

تلفن: ۰۲۱۸۸۹۹۲۹۷۱

نشانی الکترونیکی:

soltanda@sina.tums.ac.ir

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۴/۶/۴

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۴/۷/۴

تاریخ دریافت مقاله: ۹۳/۱۰/۶

## مقدمه

عفونت گوش میانی دومین بیماری شایع در کودکان و شایع‌ترین اندیکاسیون استفاده از درمان ضد میکروبی و جراحی در این گروه سنی است و از علل شایع مراجعه کودکان به پزشک می‌باشد که نه تنها بر کودک بلکه به دلیل مشکلات اقتصادی و اجتماعی بر خانواده نیز تأثیرگذار است [۱، ۲].

تقریباً دوسوم کودکان تا سن ۲ سالگی، حداقل یک حمله عفونت گوش میانی حاد تجربه می‌کنند و حداقل نیمی از آنها تا سن ۳ سالگی، ۲ یا بیشتر حمله عفونت گوش میانی حاد دارند [۳] و بیش از یک‌سوم از کودکان به عفونت‌های برگشت پذیر (سه بار یا بیش از سه بار) مبتلا می‌گردند [۴]. این بیماری شایع‌ترین علت تجویز آنتی‌بیوتیک در کودکان می‌باشد [۳]. شایع‌ترین باکتری‌های پاتوژن عامل عفونت گوش میانی حاد استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزای غیرقابل تیپ‌بندی و موراکسلا کاتارالیس هستند [۵، ۶]. عدم درمان صحیح و به موقع عفونت گوش میانی حاد منجر به عوارض وخیمی می‌گردد. اساس درمان عفونت گوش میانی حاد تجویز آنتی‌بیوتیک است. طعم داروها، عوارض جانبی آنها، دوره درمان و راحتی مصرف دارو از عواملی هستند که ممکن است منجر به عدم مصرف آن، شکست درمان و افزایش هزینه‌های درمانی شود؛ لذا در ارزیابی اثر بخشی یک دارو باید مد نظر باشند [۷]. توصیه‌های اخیر برای درمان عفونت گوش میانی حاد از جمله توصیه آکادمی اطفال آمریکا تجویز آموکسی‌سیلین به عنوان داروی خط اول درمان در عفونت‌های بدون عارضه است و داروی خط دوم در این زمینه آموکسی‌سیلین - کلاوولانات با دوز بالا می‌باشد [۷]. این دارو مؤثرترین داروی خوراکی بر علیه سوش‌های پنوموکوک حساس به پنی‌سیلین است. محدودیت مصرف آموکسی‌سیلین به دلیل اینست که ممکن است توسط بتالاکتاماز هموفیلوس آنفلوانزا و موراکسلا کاتارالیس غیر فعال شود. به همین خاطر در جوامع مختلف پروتوکل‌های درمانی متفاوتی استفاده می‌شود [۳]. از آنجا که شیوع مقاومت میکروبی در جوامع مختلف متفاوت است در سال‌های اخیر تصمیم‌گیری پزشکان در امر درمان بر اساس نتایج حاصل از تحقیقات انجام شده رو به افزایش است [۸].

در موفقیت یک درمان آنتی‌بیوتیکی علاوه بر فعالیت ضد میکروبی دارو فاکتورهای دیگری نیز دخالت دارند. والدین اغلب در دادن داروهای خوراکی به کودک خود با مشکل روبرو می‌شوند. این اشکالات در زمینه عوارض گوارشی داروها، طعم آنها، دوز مصرفی،

فواصل مصرف، راحتی تجویز دارو و دوره درمان است [۹، ۱۰]. این فاکتورها منجر به عدم مصرف دارو، شکست برنامه درمانی و افزایش هزینه‌های درمانی شود. بنابراین در ارزیابی اثر بخشی یک دارو و تصمیم‌گیری برای تجویز نوع آنتی‌بیوتیک در بیمار باید مد نظر باشند. در کشور ما به علت عدم رعایت دستورات بهداشتی و وضعیت اقتصادی و اجتماعی افراد جامعه عفونت گوش میانی جزء بیماری‌های شایع محسوب می‌شود. هدف از این تحقیق شناخت سه باکتری شایع استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزا و موراکسلا کاتارالیس و تعیین میزان شیوع عفونت‌های گوش میانی و تغییراتی که در زمینه مقاومت دارویی ایجاد می‌شود، نسبت به تعیین حساسیت دارویی آنها به منظور انتخاب داروی مناسب جهت درمان اقدام نمود.

## روش کار

در یک مطالعه توصیفی، طی شش ماه در سال ۱۳۹۰، ۱۰۲ نمونه ترشحات گوش میانی بیمار در سنین ۴۰ روز تا ۷۵ سال، از مبتلایان به عفونت حاد گوش میانی پرفوره شده مراجعه‌کننده به بیمارستان امیراعلم تهران، که حداقل دو هفته آنتی‌بیوتیک دریافت نکرده بودند جمع‌آوری شد. پس از ضد عفونی نمودن گوش خارجی با الکل ۷۰ درجه، از ترشحات گوش میانی به وسیله یک اپلیکاتور استریل توسط متخصص گوش و حلق و بینی با کمک سوآپ پنبه‌ای دو نمونه تهیه و پس از قراردادن در محیط ترانسپورت (Carry Blair) سریعاً به آزمایشگاه میکروبی‌شناسی دانشکده بهداشت جهت بررسی مستقیم میکروسکوپی و کشت، جداسازی و شناسایی باکتری‌ها منتقل و مورد بررسی قرار گرفتند [۱۱].

### آنتی‌بیوگرام

از آنجا که سویه‌های مقاوم آنتی‌بیوتیک در حال افزایش است، لذا انتخاب آنتی‌بیوتیک مناسب در درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌ها می‌بایست پس از انجام تست‌های سنجش حساسیت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها صورت بگیرد. به همین دلیل در این بررسی پس از جداسازی باکتری و تشخیص نوع آن بر روی آن آنتی‌بیوگرام انجام گرفت.

### روش آنتی‌بیوگرام

برای انجام این آزمایش از روش استاندارد Kirby-Bauer



گوش میانی و تعیین حساسیت دارویی از ۱۰۲ بیمار مبتلا به عفونت گوش میانی در سنین ۴۰ روز تا ۷۵ سال در شهر تهران مورد بررسی قرار گرفت. پس از تشخیص عفونت و نمونه‌گیری توسط پزشک گوش، حلق و بینی، نمونه‌ها به آزمایشگاه منتقل شده و در آنجا خالص‌سازی انجام گرفت و توسط رنگ‌آمیزی گرم و محیط‌های افتراقی باکتری مولد عفونت تشخیص داده شد. از ۹۰ سوش باکتری جدا شده (۷/۶٪) باسیل گرم مثبت، (۷/۳۶٪) ۳۳ باسیل گرم منفی، (۴/۵۴٪) ۴۹ کوکسی گرم مثبت و (۲/۲٪) ۲ کوکسی گرم منفی شناسایی شدند. ۱۲ نمونه نیز فاقد رشد میکروبی بود. بر اساس آزمون‌های بیوشیمیایی و محیط‌های افتراقی ۹۰ میکروارگانیسم مختلف به دست آمد که در جدول ۱ به طور کامل نشان داده شده است. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که مهم‌ترین میکروارگانیسم جدا شده استافیلوکوکوس اورئوس با ۵/۲۲٪ و متعاقب آن pseudomonas آئروژینوزا و استرپتوکوکوس پنومونیه هر یک با ۷/۱۴٪ در مرتبه بعدی قرار دارند. نتایج به دست آمده بر اساس سن، نشان می‌دهد احتمال وجود عفونت گوش میانی در تمام سنین زندگی وجود دارد (جدول ۲).

تقریباً تمام باکتری‌های سنجیده شده نسبت به آنتی‌بیوتیک‌هایی که به طور متداول و روزمره پزشکان به بیماران تجویز می‌کنند از جمله پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین مقاومت نشان می‌دادند. تنها کورینه باکتریوم هنوز تا حدودی به این آنتی‌بیوتیک‌ها حساس باقی مانده بود. از نظر سن ۱۵/۳٪ بیماران کمتر از ۳ ماه داشتند که به وسیله باکتری‌های استافیلوکوکوس، پروتئوس و pseudomonas آلوده بودند و ۵/۱۱٪ بیماران بین ۳ ماه تا ۲ سال داشتند (جدول ۳). از نظر

استفاده شد [۱۲]. دیسک‌های آنتی‌بیوگرام زیر که برای آنتی‌بیوگرام باکتری‌های گرم مثبت و منفی بکار رفت از کارخانه‌های مست (Mast) خریداری گردید: پنی‌سیلین (P۱۰)، آمپی‌سیلین (PN۱۰)، آموکسی‌سیلین (AMX۲۵)، کاربنی‌سیلین (CB۱۰۰)، سفالوتین (CF۳۰)، سفالوکسین (CF۳۰)، استرپتومایسین (S۱۰)، جنتامایسین (GM۱۰)، توپرامایسین (TOB۱۰)، آمیکاسین (AN۳۰)، کاناماسین (K۳۰)، کلرامفنیکل (CC۳۰)، تتراسیکلین (TE۳۰)، اریترومایسین (E۱۵)، کلیندامایسین (CC۲)، کلیستین (CL۱۰)، نیتروفوران‌توین (FM۳۰۰)، تری‌متوپیریم (Sxt)، نالیدیکسیک اسید (NA۳۰)، ریفامپسین (RA۳۰)، ونکومایسین (V۳۰)، سفتیزوکسیم (CT۳۰)، داکسی‌سیکلین (D۳۰)، سولفامتاکسازول (RL۲۵).

برای انجام آنتی‌بیوگرام از سوسپانسیون میکروبی معادل نیم مک فارلند و محیط مولر هیتون آگار استفاده شد. بعد از انکوباسیون به مدت ۱۸ ساعت قطر هاله عدم رشد به وسیله خط‌کش اندازه گرفته شد و با استفاده از استاندارد جهانی (CLSI) به صورت حساس (S)، نیمه حساس (I) و مقاوم (R) تفسیر و ثبت گردید [۱۲]. نتایج حاصل از مطالعه با کمک آمار توصیفی و نرم افزار SPSS (USA, II, Chicago, SPSS, Inc) ویرایش ۱۹ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### یافته‌ها

در این مطالعات به منظور بررسی عوامل باکتریائی مولد عفونت

**جدول ۱- توزیع فراوانی درصد آلودگی میکروارگانیسم‌های جدا شده از عفونت گوش میانی در سنین مختلف بیماران**

میکروارگانیسم	کمتر از ۲ سال (%)	۲ تا ۱۵ سال (%)	۱۵ تا ۳۰ سال (%)	۳۰ تا ۵۰ سال (%)	۵۰ تا ۷۵ سال (%)
استافیلوکوکوس	۴ (۴/۴)	۲ (۲/۱)	۵ (۵/۵)	۱۱ (۱۱/۹)	۵ (۵/۵)
استرپتوکوکوس	۱ (۱/۱)	۲ (۲/۱)	-	۳ (۳/۳)	۱ (۱/۱)
موراکسلا	-	-	۲ (۲/۱)	-	-
پروتئوس	۳ (۳/۳)	۴ (۴/۴)	-	-	۴ (۴/۴)
pseudomonas	۲ (۲/۱)	۳ (۳/۳)	۱ (۱/۱)	۶ (۶/۷)	۳ (۳/۳)
پنوموکوکوس	۲ (۲/۱)	-	-	۱۳ (۱۴/۴)	-
کورینه باکتریوم	-	-	۲ (۲/۱)	۳ (۳/۳)	۱ (۱/۱)
هموفیلوس	۲ (۲/۱)	۲ (۲/۱)	۱ (۱/۱)	۲ (۲/۱)	-
جمع	۱۴ (۱۵/۶)	۱۳ (۱۴/۴)	۱۱ (۱۲/۲)	۳۸ (۴۲/۲)	۱۴ (۱۵/۶)

جدول ۲- بررسی توزیع فراوانی میکروارگانیسم‌های جدا شده از عفونت گوش میانی ۱۰۲ بیمار

میکروارگانیسم‌های جدا شده	(درصد) تعداد	مذکر (درصد) تعداد	مونث (درصد) تعداد
استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس	۴ (۳/۹)	۲ (۱/۹۶)	۲ (۱/۹۶)
استافیلوکوکوس اورئوس	۲۳ (۲۲/۵)	۱۴ (۱۳/۷)	۹ (۸/۸۲)
استرپتوکوکوس پیوژنز	۴ (۳/۹)	۱ (۰/۹۸)	۳ (۲/۹۴)
استرپتوکوکوس آگلکتیا	۳ (۲/۹)	-	۳ (۲/۹۴)
موراکسلا کاتالاریس	۲ (۲)	۱ (۰/۹۸)	۱ (۰/۹۸)
پروتئوس میرابلیس	۴ (۳/۹)	۳ (۲/۹۴)	۱ (۰/۹۸)
پروتئوس ولگاریس	۷ (۶/۹)	۳ (۲/۹۴)	۴ (۳/۹)
پسودوموناس آئروژینوزا	۱۵ (۱۴/۷)	۳ (۲/۹۴)	۱۲ (۱۱/۷۶)
استرپتوکوکوس پنومونیه	۱۵ (۱۴/۷)	۱۰ (۹/۸۰)	۵ (۴/۹۰)
کورینه باکتریوم	۶ (۵/۹)	۳ (۲/۹۴)	۳ (۲/۹۴)
هموفیلوس انفلوانزه	۷ (۶/۹)	۱ (۰/۹۸)	۶ (۵/۸۸)
فاقد رشد	۱۲ (۱۱/۸)	۲ (۱/۹۶)	۱۰ (۹/۸۰)
جمع	۱۰۲ (۱۰۰)	۴۳ (۴۲/۱۶)	۵۹ (۵۷/۸۴)

جنس نیز ۱۶/۴۲٪ را مؤنث و ۸۴/۵۷٪ را مذکر تشکیل دادند.

در مرحله بعدی حساسیت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های به دست آمده توسط تست مناسب سنجیده شد و میزان حساسیت آنها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف بر حسب حاله تولید شده، به سه صورت حساس، نیمه حساس و مقاوم تعیین شد. دو نمودار ۱ و ۲ الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی نسبت به دو باکتری استافیلوکوکوس اورئوس و پسودوموناس آئروژینوزا را نشان می‌دهد. مقایسه این دو نمودار بیانگر افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی در میان جدایه‌های سودوموناس آئروژینوزا نسبت به استافیلوکوکوس اورئوس می‌باشد.

از ۱۰۲ نمونه بررسی شده، در مجموع ۹۰ نمونه (۲/۸۸٪) از کشت‌های آلوده به یکی از عوامل میکروبی بودند. استافیلوکوکوس ۲۷ مورد (۳۰٪) مهم‌ترین عامل میکروبی بود که از نمونه‌های عفونت گوش میانی جدا شد و در ۱۲ مورد (۷۶/۱۱٪) از کشت‌ها هیچگونه میکروبی جدا نگردید (جدول ۲). تقریباً تمام باکتری‌های سنجیده شده نسبت به آنتی‌بیوتیک‌هایی که به طور متداول و روزمره پزشکان به بیماران تجویز می‌کنند از جمله پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین مقاومت نشان می‌دادند. تنها کورینه باکتریوم هنوز تا حدودی به این آنتی‌بیوتیک‌ها حساس باقی‌مانده بود. از نظر سن ۱۵/۳٪ بیماران

جدول ۳- توزیع فراوانی درصد آلودگی میکروارگانیسم‌های جدا شده از عفونت گوش میانی در سنین مختلف بیماران

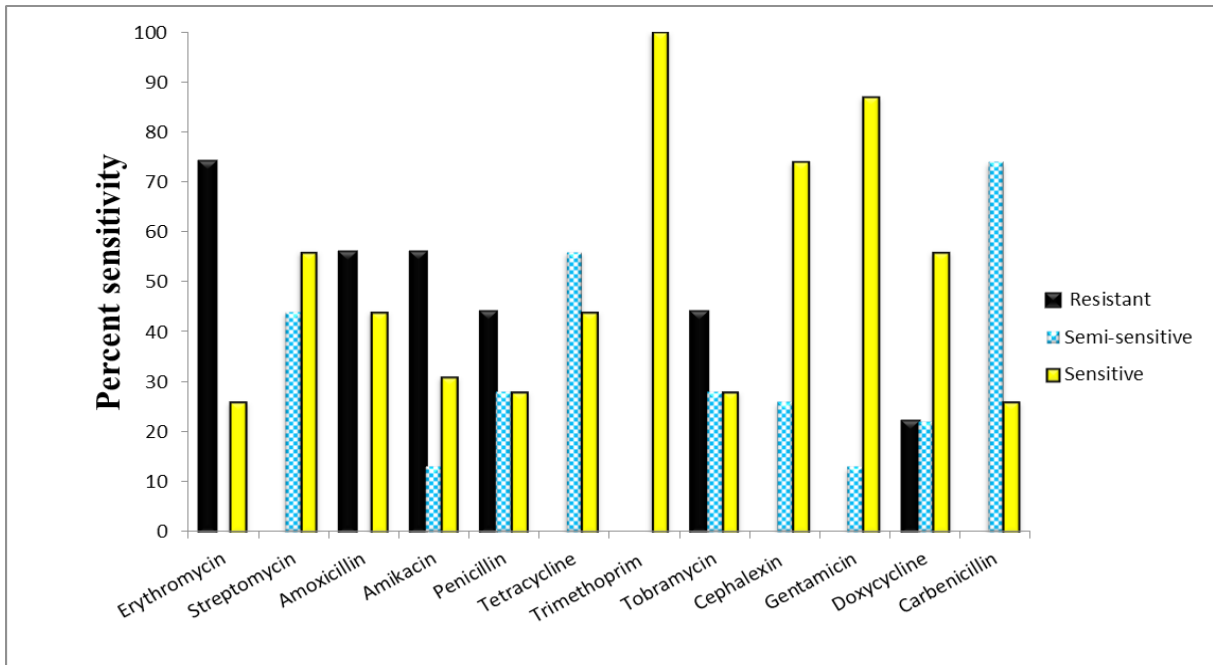
میکروارگانیسم	کمتر از ۲ سال (%)	۲ تا ۱۵ سال (%)	۱۵ تا ۳۰ سال (%)	۳۰ تا ۵۰ سال (%)	۵۰ تا ۷۵ سال (%)
استافیلوکوکوس	۴ (۴/۴)	۲ (۲/۱)	۵ (۵/۵)	۱۱ (۱۱/۹)	۵ (۵/۵)
استرپتوکوکوس	۱ (۱/۱)	۲ (۲/۱)	-	۳ (۳/۳)	۱ (۱/۱)
موراکسلا	-	-	۲ (۲/۱)	-	-
پروتئوس	۳ (۳/۳)	۴ (۴/۴)	-	-	۴ (۴/۴)
پسودوموناس	۲ (۲/۱)	۳ (۳/۳)	۱ (۱/۱)	۶ (۶/۷)	۳ (۳/۳)
پنوموکوکوس	۲ (۲/۱)	-	-	۱۳ (۱۴/۴)	-
کورینه باکتریوم	-	-	۲ (۲/۱)	۳ (۳/۳)	۱ (۱/۱)
هموفیلوس	۲ (۲/۱)	۲ (۲/۱)	۱ (۱/۱)	۲ (۲/۱)	-
جمع	۱۴ (۱۵/۶)	۱۳ (۱۴/۴)	۱۱ (۱۲/۲)	۳۸ (۴۲/۲)	۱۴ (۱۵/۶)



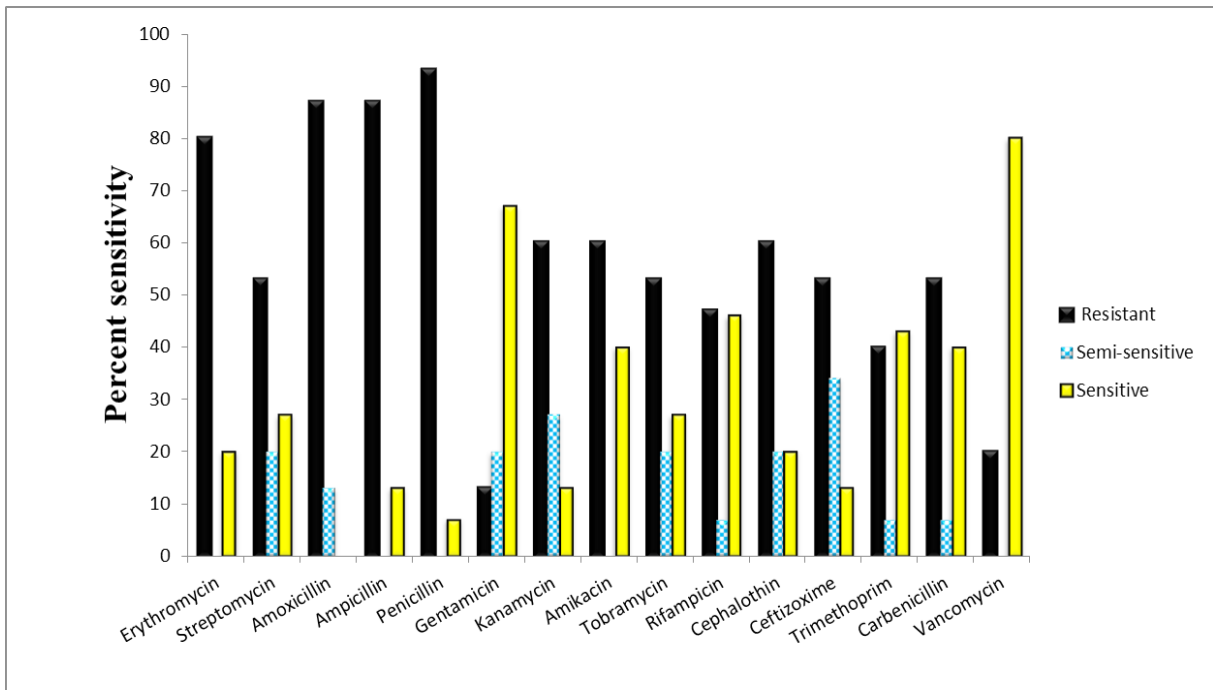
بحث

عفونت حاد گوش میانی شایع‌ترین عفونت باکتریال اطفال است. تقریباً ۱۰ درصد از اطفال، ۴۰٪ موارد عفونت را به خود

کمتر از ۳ ماه داشتند که به وسیله باکتری‌های استافیلوکوکوس، پروتئوس و سودوموناس آلوده بودند و ۵/۱۱٪ بیماران بین ۳ ماه تا ۲ سال داشتند (جدول ۳). از نظر جنس نیز ۱۶/۴۲٪ را مونث و ۸۴/۵۷٪ را مذکر تشکیل دادند.



نمودار ۱- بررسی حساسیت آنتی‌بیوتیکی ۲۳ نمونه استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از عفونت گوش میانی



نمودار ۲- بررسی حساسیت آنتی‌بیوتیکی ۱۵ نمونه سودوموناس جدا شده از عفونت گوش میانی

۷۰/۱۴٪، سودوموناس ۷۰/۱۴٪، کورینه باکتر ۸۰/۵٪، هموفیلوس آنفلوانزا ۸۰/۶٪ و از میان کشت‌های حاصل از ۱۲ کشت (۷۰/۱۱٪) هیچ باکتری جدا نشد.

در سال‌های اخیر افزایش شیوع روزافزون پاتوژن‌های گوش میانی مقاوم به دارو سبب نگرانی در مورد کارایی عوامل ضد میکروبی سنتی گردیده است. زمانی که پزشکان از آنتی‌بیوتیک برای درمان اوتیت مدیای حاد (AOM) استفاده می‌کنند، بسیار مهم است که آنها درک روشنی از الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی در منطقه جغرافیایی خود و مزایا و یا عوارض جانبی آنتی‌بیوتیک‌های مورد انتخاب داشته باشند [۲۴، ۲۳].

در طول سال‌های اخیر، استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزا و موراکسلا کاتارالیس عامل اکثر موارد عفونت گوش میانی می‌باشند. درمان موراکسلا کاتارالیس مشکل چندانی ندارد در نتیجه تمرکز اصلی بر روی انتخاب آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده برای درمان هموفیلوس آنفلوانزا و پنوموکوک و همچنین الگوهای مقاومت در بین آنها است [۲۵، ۲۴، ۲۳].

به نظر می‌رسد از دهه ۱۹۷۰، با شروع درمان اوتیت مدیای حاد، مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده آغاز گردید. به نظر می‌رسد بخش عمده‌ای از مقاومت ناشی از استفاده آنتی‌بیوتیک‌ها باشد، اما همچنین واضح است که افزایش استفاده از مهد کودک، به سبب‌های مقاوم اجازه داده می‌دهد تا به راحتی انتقال یابند، و علاوه بر این اخیراً واکسن کونژوگه ۷- ظرفیتی پنوموکوک الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی را تغییر داده است [۲۳].

اگر چه در ابتدا حتماً باید آموکسی‌سیلین با دوز بالا مورد استفاده قرار گیرد، اما طبق توصیه AAP/AAFP<sup>۱</sup>، پزشکان باید به ظهور ارگانسیم‌های مقاوم (به ویژه استرپتوکوک پنومونیه و هموفیلوس آنفلوانزا) در بیمارانی که نسبت به درمان آنتی‌بیوتیکی نقص نشان می‌دهند توجه ویژه‌ای داشته باشند [۲۵، ۲۴، ۲۳].

اطلاعات میکروبیولوژی نشان می‌دهد که سفیکسیم مزیت‌های متمایزی در شرایط خاص داشته باشد، مثلاً درمان اوتیت میانی حاد در زمانی که تصور شود درمان خط اول با توجه به β-لاکتاماز تولیدی توسط هموفیلوس آنفلوانزا با شکست مواجه می‌شود [۲۳].

در درمان آنتی‌بیوتیکی اوتیت میانی مشکل عمده‌ای که وجود دارد افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی است که رو به افزایش

اختصاص می‌دهند. دوسوم کودکان حداقل یکبار قبل از ۳ سالگی به آن مبتلا می‌شوند [۱۳]. مطالعات میکروبیولوژی نشان می‌دهد که عوامل باکتریال، ویرال و قارچی پاتوژن‌های علل مهم این عفونت می‌باشند [۱۴]. شایع‌ترین باکتری‌های پاتوژن استرپتوکوکوس پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزا، موراکسلا کاتارالیس و استافیلوکوکوس اورئوس هستند [۵، ۶، ۱۵]. استرپتوکوکوس گروه A و باسیل‌های رودهای گرم منفی از عوامل نادرتر می‌باشند. دیفترئوئیدها و استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس که اغلب در اوتیت میانی غیر پاتوژن شناخته می‌شوند [۱۶، ۱۷]. اوتیت میانی در منطقه شمالی استرالیا یک بیماری بومی محسوب می‌شود و در روستاهای این منطقه همه بچه‌ها پس از چند روز بعد از تولد به این عفونت دچار می‌شوند و در آنها پاتوژن‌های استرپتوکوکوس پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزا و موراکسلا کاتارالیس دیده می‌شود [۱۸]. این بیماری در کودکان خصوصاً اطفال کم سن و سال شایع‌تر از بزرگسالان می‌باشد. ۸۵٪ از بچه‌ها حداقل یکبار قبل از ورود به مدرسه و تقریباً ۵۰٪ سه بار یا بیشتر به آن مبتلا می‌شوند. عفونت حاد گوش میانی به دو صورت حاد و مزمن دیده می‌شود که صورت حاد این بیماری در صورت عفونت‌های مکرر و معالجه نشدن یا معالجه غلط می‌تواند به حالت مزمن درآید [۱۱].

شناسائی ارگانسیم‌های مقاوم در اتخاذ تدابیر درمانی مناسب نقش تعیین‌کننده‌ای در عفونت‌های گوش دارد. مداخله به موقع و مناسب پزشکی و جراحی می‌تواند از پیشرفت بیماری جلوگیری نماید و منجر به بهبودی گردد. در غیر این صورت پیشرفت بیماری می‌تواند منجر به مرگ بیمار گردد [۱۹].

مطالعات قبلی آموکسی‌سیلین را به عنوان داروی خط اول برای درمان اوتیت مدیا پیشنهاد می‌کردند. درمان مداوم با آموکسی‌سیلین یا تغییر به یک آنتی‌بیوتیک جایگزین بر اساس پاسخ‌های کلینیکی بعد از ۴۸ ساعت درمان می‌باشد [۲۰، ۲۱]. اما امروزه هموفیلوس آنفلوانزا و موراکسلا به این دارو مقاوم می‌باشند و تنها ۴۰ درصد از ایزوله‌های پنوموکوک به آموکسی‌سیلین حساس می‌باشند [۲۲].

در این بررسی، ما باکتری‌های مولد عفونت گوش میانی را در ۱۰۲ بیمار مبتلا به عفونت گوش میانی بررسی و از نظر سن و جنس مقایسه کردیم؛ باکتری‌های تشخیص داده شده به قرار زیر بودند: استافیلوکوکوس اورئوس ۴/۲۶٪، استرپتوکوکوس ۸۰/۶٪، موراکسلا کاتارالیس ۹۰/۱٪، پروتئوس ۷۰/۱۰٪، پنوموکوک

American Academy of Pediatrics (AAP)/American – ۱  
Academy of Family Physicians (AAFP)



می‌باشد، مثلاً مقاومت پنی‌سیلین پنوموکوک در ۲۰ سال گذشته در حال افزایش است و مقاومت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها به ویژه کلرامفنیکل و تتراسیکلین و ماکرولیدها در حال ظهور است [۱۱، ۲۵].

همچنین درصد تولید بتالاکتاماز توسط برانهاملا کاتارالیس از ۳۰٪ در سال ۱۹۸۱ به ۷۱٪ در سال ۱۹۸۵ رسید [۲۶]. البته هنوز برانهاملا کاتارالیس به اکثر آنتی‌بیوتیک‌ها به جز آمپی‌سیلین و تری‌متوپریم حساس باقی‌مانده است [۱۱]، لذا لازم است تا پزشک قبل از اقدامات درمانی از نوع باکتری و میزان حساسیت آنتی‌بیوتیکی آنها توسط آزمایشات میکروبیولوژی اطلاع حاصل کند، سپس اقدام به تجویز آنتی‌بیوتیک مناسب کند. ما نیز در این بررسی حساسیت باکتری‌های حاصل از عفونت گوش میانی بیماران به دست آمده را توسط آنتی‌بیوتیک‌های مختلف آنتی‌بیوگرام کرده و میزان حساسیت آنها را سنجیده و به صورت نمودار نمایش داده شد.

در بررسی که توسط Rodrigues و همکارانش در سال ۱۹۹۵ بر روی ۱۵۹ گوش کودکان یک الی شش ساله انجام گرفت پاتوژن‌های حاصل به قرار زیر بودند: پنوموکوک در ۶۱ بیمار (۳۷٪)، هموفیلوس آنفلوانزا ۴۵ بیمار (۲۷٪)، برانهاملا کاتارالیس ۴۱ بیمار (۲۵٪)، استرپتوکوکوس A ۶ مورد (۴٪)، استافیلوکوکوس اورئوس ۴ بیمار (۲٪) و درمورد ۸ مورد (۵٪) هیچ باکتری رشد نکرده بود. پس از انجام آنتی‌بیوگرام مشاهده شد که ۲۱٪ از پنوموکوکوس‌ها مقاوم پنی‌سیلین، ۶۲٪ از هموفیلوس آنفلوانزا و ۹۳٪ از برانهاملا کاتارالیس به علت تولید بتالاکتاماز مقاوم آمپی‌سیلین بودند و در ۵۴٪ بیماران که ماه قبل یک آنتی‌بیوتیک بتالاکتام دریافت نکرده بودند، این مقاومت ۵۷٪ بود. طبق این نتایج ۵۰٪ بچه‌های زیر ۱ سال و ۶۳٪ یک تا سه سال و ۳۶٪ ۴ تا ۶ سال و ۵۲٪ بالای ۶ سال با میکروارگانیزم‌های مقاوم پنی‌سیلین یا آمپی‌سیلین آلوده بودند [۲۷]. در بررسی که انجام شد مقاومت پنی‌سیلین در باکتری‌های مختلف به شرح ذیل به دست آمد: استافیلوکوکوس اورئوس ۹۳٪، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس ۷۵٪، پنوموکوکوس ۸۰٪، پروتئوس ۷/۷۲٪، سودوموناس ۳/۹۳٪، کورینه باکتر ۳/۳۳٪، هموفیلوس آنفلوانزا ۴۲٪ [۲۷].

در بررسی که توسط Behre و همکارانش در سال ۱۹۹۷ بر روی کودکان ۱۲-۲ ساله به عفونت میانی حاد انجام گرفت یک گروه را به مدت ۱۰ روز به وسیله amoxycillin/clavulanate با دوز ۷۰ میلی‌گرم به ازای هر ۱۰ کیلوگرم وزن بدن و در گروهی دیگر

با دوز ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر ۱۰ کیلوگرم وزن بدن تحت درمان قرار دادند. مشاهده کردند در گروه اول ۸/۹۱٪ درمان مؤثر و در گروه دوم ۵/۹۰٪ درمان مؤثر واقع شده است و نتیجه گرفتند که مصرف amoxycillin/clavulanate در درمان اوتیت میانی به خصوص بر روی باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام مؤثر است [۲۸].

تحقیق ما نشان داد پسودوموناس آئروژینوزا نسبت به ونکومایسین ۱۰۰ درصد حساس و جنتامایسین از حساسیت بسیار بالایی برخوردار بود، اما به پنی‌سیلین ۱۰۰ درصد مقاوم و آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین و اریترومایسین از مقاومت بسیار بالایی برخوردار بودند. نتایج خورشیدی و یگانه مقدم ۱۰۰ درصد مقاومت را نسبت به جنتامایسین نشان دادند [۲۹].

این تحقیق نشان داد که استافیلوکوک اورئوس به عنوان اولین ارگانیزم جدا شده از بیماران، نسبت به تری‌متوپریم ۱۰۰ درصد حساس بود ولی به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها (پنی‌سیلین، داکسی‌سیکلین، اریترومایسین، آمپی‌سیلین، آمیکاسین و توبرامایسین) مقاومت نشان می‌داد. این موضوع در مقایسه با تحقیق Campus که مقاومت به پنی‌سیلین‌ها را صددرصد خواند [۳۰] و با مطالعه خورشیدی و یگانه مقدم که حساسیت را نسبت به پنی‌سیلین و داکسی‌سیکلین صددرصد معرفی نموده‌اند [۲۹] همخوانی ندارد، ولی با تری‌متوپریم که صددرصد حساسیت نشان داد، همخوانی داشت.

مطالعات نشان می‌دهد که فاکتورهائی مانند حساسیت آنتی‌بیوتیکی از بیماری به بیمار دیگر، نفوذ به داخل گوش میانی و فعالیت در چرک گوش میانی، آناتومی و فیزیولوژی گوش میانی و لوله اوستاش و پاسخ ایمنی میزبان در حساسیت بیمار به آنتی‌بیوتیک مؤثر است. از آنجائی که بیماران در ۵۰٪ موارد پاتوژنی نشان نمی‌دهند، ناتوانی کلینیکی وقتی هیچ پاتوژنی نشان داده نشود باعث ناتوانی آنتی‌بیوتیکی می‌شود، اما ناتوانی بیمار احتمالاً به وسیله آنتی‌ژن‌های التهاب‌زای موجود در گوش میانی ایجاد می‌شود. بنابراین علیرغم اینکه حساسیت نسبت به یک آنتی‌ژن ممکن است در *in vitro* نشان داده می‌شود بیماران به درمان آنتی‌بیوتیکی پاسخ ندهند [۳۲، ۳۱].

با توجه به اینکه تمام ایزوله‌های هموفیلوس در این مطالعه نسبت به آنتی‌بیوتیک متداول و رایجی که پزشکان به بیماران تجویز می‌کنند از جمله پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین مقاوم نشان می‌دادند، و همچنین حساسیت آنها به آنتی‌بیوتیکی‌های نظیر

گوش میانی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و با توجه به عوارض بعدی آن اقدام سریع برای درمان و جدی شمردن آن حائز اهمیت است و باید توجه زیادی به آن شود و با توجه به ظهور سویه‌های مقاوم باکتری‌ها نسبت به درمان‌های آنتی‌بیوتیکی رایج توصیه می‌شود پس از انجام مطالعات تکمیلی وسیع‌تر و تأیید الگوی مقاومت، نسبت به تهیه دستورالعمل‌های درمانی کشوری اقدام و شروع درمان آنتی‌بیوتیکی برای باکتری‌های جداسازی شده، براساس دستورالعمل‌های کشوری انجام گیرد.

### سپاسگزاری

این مقاله نتیجه بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران به شماره قرارداد ۱۱۷۵۹ مورخ ۱۳۹۰ می‌باشد، که بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه تشکر و قدردانی می‌شود.

تری‌متوپریم و ونکومایسین، لذا توصیه می‌شود که پزشکان بر اساس الگوی مقاومت دارویی به دست آمده در آنتی‌بیوگرام اقدام به تجویز دارو نمایند.

درمان عفونت پنوموکوک باید بر حسب محل عفونت و بیماری زمینه‌ای باشد و پنی‌سیلین، کوتریموکسازول و سفیکسیم به عنوان درمان تجربی برای این عفونت‌ها سودمند نیستند. یکی از دلایل مقاومت بالای پنوموکوک به این آنتی‌بیوتیک‌ها مصرف بی‌رویه آنها در عفونت حاد گوش میانی، سینوزیت و عفونت‌های تنفسی است. اکثر سویه‌های باکتریایی ایزوله شده نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج مورد استفاده در درمان عفونت حاد گوش میانی مقاوم هستند.

### نتیجه‌گیری

نتیجه‌های که از این مطالعه می‌توان گرفت این است که عفونت

### مراجع

- 1- Teele DW, Klein JO, Rosner B, Bratton L, Fisch GR, Mathieu OR, et al. Middle ear disease and the practice of pediatrics. JAMA: the journal of the American Medical Association. 1983;249(8):1026-9.
- 2- Bondy J, Berman S, Glazner J, Lezotte D. Direct expenditures related to otitis media diagnoses: extrapolations from a pediatric Medicaid cohort. Pediatrics. 2000;105(6):e72-e.
- 3- Behrman RI, Kliegman RO, Arvin AN. Nelson textbook of pediatrics. 2007;18th edi:1950.
- 4- Klein JO. Otitis media. Clinical infectious diseases. 1994;19(5):823-32.
- 5- Couloigner V, Levy C, Francois M, Bidet P, Hausdorff WP, Pascal T, et al. Pathogens Implicated in Acute Otitis Media Failures After 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in France: Distribution, Serotypes, and Resistance Levels. Pediatr Infect Dis J. 2012 Feb;31(2):154-8.
- 6- Wen R, Deng Q, Sun C, Gao S, Tao J, Luo R. Pathogenic bacteria distribution and drug

- susceptibility in children with acute otitis media in Pearl River Delta. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2011 Oct;25(19):884-7.
- 7- Block SL, Schmier JK, Notario GF, Akinlade BK, Busman TA, MacKinnon III GE, et al. Efficacy, tolerability, and parent reported outcomes for cefdinir vs. high-dose amoxicillin/clavulanate oral suspension for acute otitis media in young children\*. Current Medical Research and Opinion®. 2006; 22(9): 1839-47.
- 8- Mcconaghy JR, Smith SR. Controversy in otitis media management: should we follow the CDC recommendations? American family physician. 2000;61(2):317.
- 9- Ramgoolam A, Steele R. Formulation of antibiotics for children in primary care: effects on compliance and efficacy. pediatr drugs. 2002; 4: 323-33.
- 10- Steele RW, Thomas MP, Begue RE. Compliance issues related to the selection of



- antibiotic suspensions for children. The Pediatric infectious disease journal. 2001; 20(1): 1-5.
- 11- Kilpi T, Herva E, Kaijalainen T, Syrjanen R, Takala AK. Bacteriology of acute otitis media in a cohort of Finnish children followed for the first two years of life. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Jul; 20(7): 654-62.
- 12- Wikler MA, Cockerill FR, Craig WA, Dudley MN, Eliopoulos GM, Hecht DW, et al. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Seventeenth Informational Supplement. *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*. 2007; 27(1).
- 13- Woo JI, Pan H, Oh S, Lim DJ, Moon SK. Spiral ligament fibrocyte-derived MCP-1/CCL2 contributes to inner ear inflammation secondary to nontypeable H. influenzae-induced otitis media. *BMC Infect Dis*. 2010;10:314.
- 14- Klein JO, Pelton S. Patient information: Ear infections (otitis media) in children. <http://www.uptodate.com>. 2012.
- 15- Zgherea D, Pagala S, Mendiratta M, Marcus MG, Shelov SP, Kazachkov M. Bronchoscopic findings in children with chronic wet cough. *Pediatrics*. 2012 Feb; 129(2): e364-9.
- 16- Yamanaka N, Hotomi M, Billal DS. Clinical bacteriology and immunology in acute otitis media in children. *J Infect Chemother*. 2008 Jun; 14(3):180-7.
- 17- Khoo A. Otitis Media. *Perspectives*. 2009:120-7.
- 18- Gibney KB, Morris PS, Carapetis JR, Skull SA, Smith-Vaughan HC, Stubbs E, et al. The clinical course of acute otitis media in high-risk Australian Aboriginal children: a longitudinal study. *BMC Pediatr*. 2005; 5(1):1-8.
- 19- Brook I. Otitis media: microbiology and management. *J Otolaryngol*. 1994 Aug;23(4):269-75.
- 20- Corbeel L. What is new in otitis media? *Eur J Pediatr*. 2007;166:511-9.
- 21- Segal N, Leibovitz E, Dagan R, Leiberman A. Acute otitis media-diagnosis and treatment in the era of antibiotic resistant organisms: updated clinical practice guidelines. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol*. 2005; 69: 1311-9.
- 22- Shishegar M, Faramarzi A, Kazemi T, Bayat A, Motamedifar M. Polymerase chain reaction, bacteriologic detection and antibiogram of bacteria isolated from otitis media with effusion in children, shiraz, Iran. *IJMS*. 2011 36(4):273-80.
- 23- Collier AM, Haggmann M, Harrison C, Jacobs MR, Murillo J. Acute otitis media: translating science into clinical practice. *Royal Society of Medicine Press Ltd*. 2007:1-62.
- 24- Soltan Dallal MM, Rahimi Forushani A, Heidarzadeh S, Jabbari H, Rajabi Z, Sedigh Maroufi S, Sharifi Yazdi MK. Identification and determination antimicrobial resistance pattern of Haemophilus influenza isolated from patients with otitis media. Accepted by *Razi Journal of Medical Sciences (Persian)*.
- 25- Soltan Dallal MM, Jabbari H, Rahimi Forushani A, Heidarzadeh S, Afrogh p, Sharifi Yazdi MK. Frequency and Resistance Patterns of Streptococcus Pneumoniae in Acute Otitis Media. *J Mazand Univ Med Sci* 2013; 23(98): 28-35 (Persian).
- 26- Broides A, Dagan R, Greenberg D, Givon-Lavi N, Leibovitz E. Acute otitis media caused by Moraxella catarrhalis: epidemiologic and clinical characteristics. *Clin Infect Dis*. 2009 Dec 1; 49(11): 1641-7.
- 27- Rodriguez WJ, Schwartz RH, Thorne MM. Increasing incidence of penicillin- and ampicillin-resistant middle ear pathogens. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Dec;14(12):1075-8.
- 28- Behre U, Burow HM, Quinn P, Cree F, Harrison HE. Efficacy of twice-daily dosing of amoxicillin/clavulanate in acute otitis media in children.

- Infection. 1997; 25(3): 163-6.
- 29- Khorshidi A, Yeganemogaddam A. A Survey on Bacterial Agents in Patients with Suppurative Otitis Media Referred to Matini Hospital of Kashan in 2002-2003. KAUMS Journal (FEYZ). 2005; 9 (2): 28-32.
- 30- Compos MA. Etiology and therapy of chronic suppurative otitis. J Chemother 1995;7(5): 427-31.
- 31- Bezáková N, Damoiseaux RA, Hoes AW, Schilder AG, Rovers MM. Recurrence up to 3.5 years after antibiotic treatment of acute otitis media in very young Dutch children: survey of trial participants. BMJ (Clinical research ed). 2009; 338: b2525.
- 32- Pichichero ME, Pichichero CL. Persistent acute otitis media: I. Causative pathogens. Pediatr Infect Dis J. 1995 Mar; 14(3): 178-83.

