

ارزش تشخیصی آنتی ژن اوری پنوموکک در کودکان مبتلا به پنومونی: مطالعه مورد شاهدهی

ثمیله نوربخش

فوق تخصص عفونی کودکان، استاد، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران

علی میر محمدپور

فوق تخصص عفونی کودکان، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران

آذر دخت طباطبایی

فوق لیسانس میکروب شناسی، مربی، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران

نویسنده مسئول: ثمیله نوربخش

تلفن: ۰۹۱۲۳۱۴۹۸۲۳

پست الکترونیک:

samileh_noorbakhsh@yahoo.com

آدرس: تهران، ستارخان، نیایش، مجتمع رسول اکرم (ص) طبقه هشتم، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان

وصول مقاله: ۸۹/۵/۱۵

اصلاح نهایی: ۸۹/۷/۱۵

پذیرش مقاله: ۸۹/۸/۱۰

چکیده

زمینه و هدف: هدف این مطالعه تعیین عفونت پنوموککی با دو روش تست سریع ادراری و کشت خون در کودکان مبتلا به پنومونی و مقایسه آن با کودکان سالم بود.

روش بررسی: این مطالعه مورد-شاهدهی در بخش کودکان بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) در سالهای ۱۳۸۵-۸۶ انجام شد. ۵۴ کودک مبتلا به پنومونی ناشی از اجتماع CAP و ۵۰ کودک سالم با روش نمونه گیری مستمر انتخاب شدند. تست سریع آنتی ژن پنوموکوک در ادرار با کیت BINAX NOW برای تشخیص پنوموکک در هر دو گروه انجام شد. نتایج بین ۲ گروه مورد و شاهد مقایسه گردید. کشت خون از بیماران مبتلا به پنومونی انجام گرفت.

یافته ها: تست آنتی ژن اوری پنوموکک در ۳۱/۵٪ (۱۷ نفر) از بیماران مبتلا به پنومونی و ۶٪ از گروه شاهد مثبت شد. آنتی ژن اوری پنوموکک در گروه مبتلا به پنومونی واضحاً بالاتر از گروه شاهد بود ($P = 0.01$). هیچ یک از کودکان مبتلا به پنومونی غیر پنوموککی (کشت خون مثبت) آنتی ژن اوری پنوموکک نداشتند.

نتیجه گیری: احتمال به دست آوردن کشت خون مثبت در کودکان مبتلا به پنومونی پنوموککی بسیار کم است. با روش آنتی ژن اوری پنوموکک، پنوموکک عامل پنومونی باکتریال در ۳۱٪ کودکان است. بنابراین توصیه می کنیم علاوه بر کشت های معمول از خون، تست تشخیصی سریع آنتی ژن اوری پنوموکک برای تشخیص سریع پنومونی پنوموککی در کودکان استفاده شود.

واژه های کلیدی: عفونت اکتسابی از جامعه، آنتی ژن ادراری استرپتوکوک پنومونیه، کشت خون، کودک

مقدمه

استرپتوکوکوس پنومونیه از عوامل مهم بیماری و مرگ و میر در تمام سنین است و باعث اشکال مختلف بیماری شامل اوتیت میانی و پنومونی و سپسیس و مننژیت و... می شود. این میکروب غالباً در دستگاه تنفسی فوقانی کلونیزه شده و شایعترین علت پنومونی باکتریال کسب شده از اجتماع (community-acquired pneumonia) CAP و اوتیت میانی می باشد (۱-۳).

تشخیص قطعی عفونت پنوموکی با جدا کردن ارگانیسم استرپتوکوک پنومونیه از کشت نمونه بالینی بیمار بخصوص کشت خون است. (۴-۵) تعداد قابل توجهی از کودکان مبتلا به پنومونی باکتریال کشت خون منفی دارند. به علت نداشتن استاندارد طلایی تشخیص و درمان پنومونی باکتریال کودکان اغلب براساس تشخیص احتمالی و بر اساس مجموعه علائم بالینی و رادیولوژیک و پاراکلینیک در کودکان و احتمالی است (۳) مشکلات عدیده ای (مانند عدم استفاده از روش هاس کشت پیشرفته و استاندارد و...) برای کشت های باکتریال در کشور وجود دارد که منجر به موارد بالای کشت های منفی خون و کشت از سایر نواحی استریل در بدن در مقایسه با کشورهای توسعه یافته می شود (۷ و ۶) در نتیجه بسیاری از کودکان نه تنها در کشور ما بلکه در سایر نواحی دنیا به طور چشم بسته با عنوان کلی پنومونی باکتریال با انواع آنتی بیوتیکها درمان می شوند. استفاده نابه جا و چشم بسته از آنتی بیوتیکها یکی از عوامل افزایش مقاومت میکروبها بویژه پنوموکی ها در کشور است. (۸ و ۹) علی رغم وجود واکسن مناسب که می تواند در پیشگیری از عفونت پنوموکی به کار رود (۱۰-۱۲) در حال حاضر واکسینا سیون همگانی علیه پنوموکی در کودکان ایران انجام نمی شود و این باکتری هنوز نقش بسیار مهمی در بیماری های کودکان دارد. به همین دلیل تعیین نقش پنوموکی و بویژه شیوع پنومونی پنوموکی در کودکان کشور از اهمیت بسیاری برخوردار است. (۱۳-۱۴) زیرا با تشخیص مناسب و زودرس عفونتهای پنوموکی، از مصرف غیر منطقی و کنترل نشده آنتی بیوتیکها

که منجر به عوارض و مخارج بسیاری شود، پیشگیری به عمل می آید.

استفاده از راه های دیگر تشخیصی به جز کشت خون در پنومونی های باکتریال در بسیاری از کشورها توانسته است در درمان بیماران بسیار کمک کننده باشد. (۱۵-۱۸) اخیراً استفاده از روش تست سریع آنتی ژن پنوموکی ادراری Binax NOW توام با کشت خون برای تشخیص علت پنومونی با حساسیت و ویژگی بالا گزارش شده است.

Weather et al نتیجه گیری کرده است که حساسیت تستهای سریع ادراری حداقل به اندازه کشت خون است. (۱۶) در مطالعه ساتو و همکارانش حساسیت ۷۲٪ و ویژگی تست ۹۴٪ گزارش شده است (۱۹)

چون در بسیاری از مطالعات برای تست سریع آنتی ژن پنوموکی در ادرار بیماران مبتلا به پنومونی حساسیت و ویژگی بالا و قابل قبول گزارش شده است بر آن شدیم تا این روش تشخیصی را در کودکان مبتلا به پنومونی استفاده نماییم و حساسیت و ویژگی آن را در مقایسه با کشت خون تعیین نماییم

روش بررسی

این مطالعه مورد شاهی در بخش کودکان و درمانگاه اطفال بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) و بخش واکسیناسیون آن در طی سالهای ۸۶-۱۳۸۵ انجام شد. برای مقایسه درصد موارد پنومونی پنوموکی در گروه مبتلایان به پنومونی باکتریال و گروه شاهد، ۵۴ کودک بستری با تشخیص "پنومونی کسب شده از اجتماع" با روش نمونه گیری غیر احتمالی تدریجی و ۵۰ کودک سالم انتخاب شدند. از بیماران و گروه شاهد پرسشنامه ای (ضمیمه) حاوی اطلاعات افراد وارد شد.

معیار ورود بیماران: کلیه کودکان بین ۱ ماه تا ۱۴ سال بستری در بخش کودکان با تابلوی بیماری حاد و تشخیص بالینی پنومونی کسب شده از اجتماع انتخاب شدند و تشخیص پنومونی باکتریال بر اساس مجموعه علائم بالینی، رادیولوژیک و آزمایشگاهی استوار بود. (۳) کودکان مبتلا به پنومونی به

یافته ها

در طی مدت مطالعه، تعداد ۵۴ نفر بیمار مبتلا به پنومونی باکتریال مطابق با معیارهای مورد نظر در تحقیق که توسط پزشک متخصص تشخیص داده شده بود وارد مطالعه گردید و تعداد ۵۰ کودک (شاهد) که به علل دیگر در بخش جراحی برای عمل جراحی انتخابی بستری شده اند و یا برای واکسیناسیون مراجعه کرده اند نیز انتخاب شدند.

۲۱ نفر (۳۸٪) از بیماران دختر و ۳۳ نفر (۶۲٪) پسر بودند و در گروه شاهد، ۲۱ نفر (۴۲٪) مونث و ۲۹ نفر (۵۸٪) مذکر بودند. (جدول ۱)

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی بیماران مبتلا به پنومونی باکتریال بر مبنای منبع (۳) و گروه شاهد بر حسب سن

گروه مورد مطالعه	مورد	کنترل
گروه سنی	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
< ۱ سال	۲۹ (۵۳٪)	۲۲ (۴۴٪)
۱-۵ سال	۲۰ (۳۷٪)	۱۶ (۳۲٪)
۶-۱۰ سال	۲ (۴٪)	۹ (۱۸٪)
۱۱-۱۵ سال	۳ (۶٪)	۳ (۶٪)

بیشتر بیماران ۴۴ نفر (۸۱/۵٪) در فصل بهار، ۶ نفر (۱۱/۱٪) زمستان و ۴ نفر (۷/۴٪) در فصل تابستان بستری بودند. تعداد ۱۶ نفر از بیماران دارای بیماری زمینه ای نظیر بیماری های مادرزادی قلب، نقص ایمنی، شکاف کام، و... بودند و ۶۰٪ بیماران سابقه مصرف آنتی بیوتیک داشتند. همانطور که در جدول ۲- دیده می شود شایع ترین علامت بالینی در بیماران تنگی نفس در ۹۰٪ موارد بود و ۸۸٪ رادیوگرافی غیر طبیعی ریه داشتند.

علت خفیف بودن علایم نیاز به بستری نداشتند و خونگیری برایشان انجام نشد. کسانی که تشخیص "پنومونی بیمارستانی" بر اساس سابقه بستری و یا پیدا شدن ارگانیزم های شناخته شده به عنوان عفونت بیمارستانی در آنها داده شد و نیز کودکانی که با استفاده از سایر روش های تشخیصی سایر عفونتها مثل عفونتهای ویرال (آسم و پنومونی های آتی پیکال و....) در آنها تأیید شده بود از مطالعه حذف شدند (۳)

گروه شاهد: کودکان سالم مراجعه کننده به درمانگاه و بخش واکسیناسیون بیمارستان و کودکانی که برای اعمال جراحی انتخابی (Elective) به شرط سالم بودن از نظر نداشتن عفونت در ارگانهای مختلف (مانند ادراری و پنومونی و سایر عفونت های تنفسی فوقانی مانند اوتیت، سینوزیت و....) کودکان شاهد در صورت معاینات غیر طبیعی و یا داشتن هر نوع عفونت (منجمله کلیه عفونتهای تنفسی فوقانی و تحتانی) از ۱۰ روز قبل تا هنگام معاینه حذف می شدند.

بعد از پرکردن پرسشنامه و معاینات بالینی یک نمونه ادرار تازه از بیماران و همچنین از گروه کنترل در لوله های استریل گرفته شد. تعیین آنتی ژن با تست ایمونوکروماتوگرافیک Binax -NOW (immunochromatographic test Inc.,USA) بر اساس دستور العمل شرکت سازنده کیت، صورت گرفت. تست در عرض ۱۵ دقیقه خوانده شد. از تمامی بیماران مبتلا به پنومونی خونگیری انجام شد و در محیط کشت بلاد آگار و در موارد مشکوک برای تشخیص قطعی BACTEC Ped Plus (Becton, Dickenson company) استفاده شد.

آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS, version 11.5 بود. Chi-square values (CI 95%, p<0.05) برای تمامی متغیرها و برای مقایسه متغیرها از Student's t test استفاده شد.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه بعد از تأیید کمیته اخلاق در مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ایران و کسب رضایت والدین از هر ۲ گروه بیمار و شاهد انجام یافت.

جدول شماره (۲): توزیع فراوانی علائم بالینی در بیماران مبتلا به پنومونی باکتریایی

علائم بالینی	تعداد	درصد کل
تنگی نفس	۴۹	۹۰
رادیوگرافی غیر طبیعی ریه	۴۸	۸۸
سمع غیر طبیعی ریه	۴۶	۸۵
تب	۳۸	۷۰
ESR بالا	۲۰	۳۷
CRP بالا	۱۵	۲۸
لکوسیتوز	۱۳	۲۴
پلی نوکلئوز	۸	۱۵
کشت خون مثبت	۰	۰

نتایج کشت خون: از کشت خون های به عمل آمده،

حتی ۱ مورد هم از نظر پنوموکوک مثبت گزارش نشده است. این امر می تواند به علت مصرف آنتی بیوتیک ها در بیشتر بیماران باشد.

اما در ۱۹ بیمار مبتلا به پنومونی سایر ارگانیزم ها (شامل استافیلوکوک ارئوس، هموفیلوس آنفلونزا، انواع استرپتوکوک ها) به دست آمد و تشخیص پنومونی باکتریال غیر پنوموکوکی گذاشته شد. ۶ نفر از بیماران با کشت خون مثبت غیر پنوموکوکی بیماری زمینه ای داشتند. در باقی بیماران علی رغم نداشتن بیماری زمینه ای کشت خون مثبت بود.

آنتی ژن اوری پنوموکوک:

از ۵۰ نفر افراد شاهد، فقط ۳ نفر (۶٪)، آنتی ژن مثبت ادراری داشتند که (۲ دختر و ۱ پسر) و همگی کمتر از ۵ سال بودند. آنتی ژن اوری مثبت در ۱۷ نفر (۳۱/۵٪) از بیماران مشاهده شد که همگی کشت خون منفی برای پنوموکوک داشتند، ۶ نفر (۱۱٪) از آنها دختر و ۱۱ نفر (۲۰٪) پسر بودند. ۱۴ نفر (۲۶٪) از آنها در فصل بهار و ۲ نفر در تابستان و یک نفر در زمستان بستری شده بودند. آنتی ژن اوری پنوموکوک بین کودکان مبتلا به پنومونی و گروه شاهد تفاوت معنی داری وجود داشت

(fisher test ; CI 95%, P =0.01) بیشترین فراوانی آنتی

ژن اوری پنوموکوکی به ترتیب در کودکان زیر یکسال (۱۰ مورد) و ۱-۵ سال (۶ مورد) و تنها یک مورد در گروه سنی ۱۱-۱۵ سال دیده شد.

۱۰۰٪ (۱۹/۱۹) بیماران مبتلا به پنومونی غیر پنوموکوکی (اثبات شده با کشت خون استافیلوکوک ارئوس، هموفیلوس آنفلونزا، استرپتوکوک) آنتی ژن اوری منفی بود.

بحث

در این مطالعه، اکثر بیماران مبتلا به پنومونی باکتریال زیر ۵ سال و بیشترین درصد زیر ۱ سال سن داشتند که با موارد پنومونی های منابع مشابه است. (۱-۵). از نظر شیوع جنسی، پنومونی در افراد مذکر بیشتر دیده شد که با منابع (۱-۳) هم خوانی دارد، همچنین بیشتر بیماران در فصل بهار بستری بودند. اما با توجه به شرایط مطالعه تاکید فصلی چندان منطقی نیست. تنگی نفس (۹۰٪)، سمع غیر طبیعی ریه ها (۸۵٪) و تب (۷۰٪) از شایع ترین علائم و معیارهای تشخیصی در بیماران بودند. چون گزارش عکس غیر طبیعی ریه (به نفع پنومونی) در اکثر بیماران (۸۸٪)، مشاهده شد اهمیت تشخیص بالینی و رادیولوژیک مطالعه ما را بیشتر میکند.

تعداد ۱۶ نفر از بیماران دارای بیماری زمینه ای نظیر بیماری های مادرزادی قلب و... بودند. این امر قابل قبول است چون این بیماران بیشتر از کودکان دیگر مستعد ابتلا به عفونت می باشند. با اینکه آنتی ژن اوری پنوموکوک در این گروه ۲۵٪ است (در مقایسه با ۳۱,۵٪ در کل بیماران). اما بسیاری از موارد کشت های خون غیر پنوموکوکی در این گروه اتفاق افتاده است (۶ مورد از ۱۹ مورد با کشت مثبت خون). البته به دلیل کمی حجم نمونه، نتیجه گیری آماری فوق قابل تاکید نمی باشد. شاید بتوان نتیجه گیری کرد که نقش عفونتهای غیر پنوموکوکی در ایجاد پنومونی کودکان با بیماری های زمینه ای پررنگ تر است. اما فراوانی پنوموکوک در این کودکان احتمالا مشابه کودکان بدون بیماری زمینه ای است.

کشت خون تمامی بیماران از نظر پنوموکوک منفی بود که شاید بتوان آن را به استفاده از آنتی بیوتیک خوراکی قبل از بستری در ۶۰٪ بیماران نسبت داد. به نظر می رسد با مصرف

خون منفی (استاندارد طلایی) در تمامی بیماران تعیین حساسیت تست آنتی ژن اوری مقدور نمی باشد. اما ویژگی تست (منفی بودن آنتی ژن اوری در تمامی موارد پنومونی های غیر پنوموкокی اثبات شده با کشت خون) ۹۴٪ است. با در نظر گرفتن مشکلات موجود در کشت های خون و... در کشور و موارد بالای گزارش منفی کشت خون در شرایط فعلی این تست سریع مناسب به نظر می رسد. بنابراین توصیه می کنیم در کودکانی که به علت پنومونی کسب شده از اجتماع بستری می شوند علاوه بر کشت های معمول از خون، از تست تشخیصی سریع پنومونی پنوموкокی استفاده شود. بنابراین انجام این تست را توصیه می کنیم.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه به علت محدودیتهای زیر ممکن است قابلیت تعمیم کمی داشته باشد؛ کم بودن تعداد بیماران بستری به طور متناسب در تمام فصول، کم بودن موارد کشت مثبت در بیماران مبتلا به پنومونی و مصرف قبلی آنتی بیوتیک ها در ۶۰٪ بیماران.

آنتی بیوتیکهای خوراکی، کشت منفی پنوموкок محتمل تر است. با استفاده از روش آنتی ژن اوری پنوموкок BinaX Now می توان در ۳۱٪ کودکان مبتلا به پنومونی باکتریال (کسب شده از اجتماع) پنوموкок را به عنوان عامل بیماری در نظر گرفت. آنتی ژن اوری مثبت در بیماران زیر ۵ سال، بخصوص زیر یک سال بارزتر بوده است. اما بین دو جنس مونث و مذکر یکسان است.

میانگین سنی ونیز جنس گروه بیماران و شاهد تقریباً یکسان است. حدود ۶٪ از افراد شاهد آنتی ژن مثبت ادراری داشتند که ممکن است نشان دهنده کلونیزاسیون حلقی در این گروه باشد. در گروه شاهد مانند گروه بیماران، آنتی ژن مثبت در زیر ۵ سال بخصوص زیر یک سال بیشتر بوده، نشانگر کلونیزاسیون بیشتر حلقی در گروه سنی پایینتر می باشد. این امر به آمارهای دیگر کشوری در تهران و مشهد (۷-۳٪) بسیار نزدیک است (۲۰ و ۲۱).

در مقایسه بین تست سریع آنتی ژن ادراری و کشت خون مثبت پنوموкок (به عنوان استاندارد طلایی) به علت کشت

References

- 1-Epiemiology Reference Group. *Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age*. World Health Organ. 2004; 82:895-903.
- 2- Wardlaw I, Salama P, Thite Johansson E: *Pneumonia: the leading killer of children*. Lancet 2006; 368:1048-1050.
- 3- Steclich TC and Rober CG. *Pneumonia in Nelson Textbook of Pediatrics*; 18th edition. Philadelphia Saunders. 2004; 1796-7.
- 4- Nelson JD. *Community-acquired pneumonia in children: Guidelines for treatment*. *Pediatr Infect Dis* 2000; 19:251-253.
- 5-Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins N, Duffy L, Ziegler T, et al: *Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children*. *Pediatrics*. 2004; 113:701-707.
- 6- Barati M, Noorbakhsh S, Bageri Hoseini H, Mortazavi H R.. *BACTEC medium: a useful method for detection of microorganisms in sterile body fluids*. *Teh Uni Med J*. 2008; 66: (5)315-320.
- 7- Noorbakhsh S, Arzpeima S, Moradi MB, Koohpayeh Zadeh. *Bactec system compare with conventional system in hospitalized children (1 mo to 14y) for bacterial infection diagnosis, Infections Ward of Rasool Hospital, 1379-80*. *Iranian journal OF Infectious Diseases & Tropical Medicine* 2004; 9(26):65-60.
- 8-Noorbakhs S, Siadati A, Rimaz SH, Mamaishi S, Ashtiani M, Erfanian TA. *Determination Of Appropriate Antibiotic In Bacterial Meningitis Of Children Based On MIC*. *Tehran University Medical Journal*. 2005; 63(1): 68-76.
- 9- Fahimzad AR, Mamaishi S, Noorbakhsh S, Siadati A, Hashemi FB, Tabatabaei SR, et al. *Study of antibiotics resistance in pediatric acute bacterial meningitis with E-Test method*. *Iranian J of Ped*, 16(2):149-156.
- 10- JACOBS MR. *Worldwide trends in antimicrobial resistance among common respiratory tract pathogens in children*. *Ped Inf Dis J*. 2003; 22(8):109-119.
11. Modlin JF. *pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *Advisory Committee on Immunization Practices* 2000; 49(9):1-38
12. Sørensen, UB and Henriksen J.. *C-polysaccharide in a pneumococcal vaccine*. *Clin Microbiol*. 2001; 39(10): 3495-3498.
13. Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Tojo Y, Tachibana H, Jinnai M.A. *3-year prospective study of a urinary antigen-detection test for S. Pneumoniae in community-acquired pneumonia: utility and clinical impact on the reported etiology*. *J Inf Chemother*. 2004; 10(6):359-63.

14. Kaplan SL. *Review of antibiotic resistance , treatment and prevention of pneumococcal pneumonia*. Ped Res Review .2004; 5: 153-8.
15. Neuman MI, Harper MB. *Rapid antigen assay for the diagnosis of pneumococcal bacteremia in children: a preliminary study*. Ann Emerg Med. 2002; 40(4):399-404.
16. Weatherall C, Paoloni R, Gottlieb T. *Point-of-care urinary pneumococcal antigen test in the emergency department for community acquired pneumonia*. Emerg Med J. 2008; 25(3):144-8.
17. Kobashi Y, Yoshida K, Miyashita N, Niki Y, Matsushima T. *Evaluating the use of a S.Pneumoniae urinary antigen detection kit for the management of community-acquired pneumonia in Japan*. Respiration. 2007; 74(4):387-93.
18. Barati M, Noorbakhsh S, Tabatabaei A, Taj FE. *Adenovirus, Influenza Virus A, B and. Respiratory Syncytial Virus Infection in Children*. International Journal of Infectious. 2008; 12: 1- 66.
- 19-.Sato N, Takayanagi N, Kurashima K, Tokunaga D, Matushima H, Ubukata M, etal. *Usefulness of Streptococcus pneumoniae urinary antigen detection kit and the duration and intensity of reactivity with urinary antigen in patients with pneumonia*. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2004; 42(3):247-52.
- 20- Bakhshae M, Ghazvini K, Naderi HR, Zamanian A, Haghighi J, Boghrabadian M. *The prevalence of nasopharyngeal streptococcal pneumonia carriers in Mashhad day care children and their antibiotic resistance pattern*. Iranian J of Oto rhino laryng. 2006; 18 (45):119-126.
- 21-Khotayi Q, Ashtiani MT, Makki N, Shekarabi D. *Pneumococcal nasopharyngeal colonization during the first days of antibiotic treatment in pediatric patients*. Iranian J of ped 2002; 12(3): 45- 48.