مجله بیماری‌های کودکان ایران
دوره ۱۷ (ویژه نامه ۲)، پائیز ۱۳۸۶: صفحه ۱۵۵-۱۶۰

مقاله تحقیقی

الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی در هموفیلوس آنفلونزا تیپ b جدا شده از اروفارنکس کودکان سالم مهد کودک‌های تهران

دکتر علیرضا فهیم زاد[۱]، فوق تخصص عفونی کودکان؛ دکتر عبدا... کریمی*[۱]، فوق تخصص عفونی کودکان؛ دکتر عبدالوهاب البرزی[۲]، فوق تخصص عفونی کودکان؛ دکتر صدیقه طباطبائی رفیعی[۱]، متخصص کودکان؛ دکتر فرزانه جدلی[۱]، پاتولوژیست؛ دکترمصطفی شریفیان[۱]، فوق تخصص کلیه اطفال

۱. مرکز تحقیقات عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. مرکز تحقیقات بالینی میکروب شناسی استاد البرزی

دریافت: ۸۵/۱۰/۱۱؛ بازنگری: ۸۵/۱۲/۱۲؛ پذیرش: ۸۶/۳/۱۱

خلاصه

هدف: هموفیلوس انفلوانزاتیپ b از علل عمده عفونت‌های تهاجمی شامل مننژیت، آرتریت سپتیک و پنومونی در کودکان زیر پنج سال می‌باشد. کلونیزاسیون این میکروب در مخاط اروفارنکس بصورت بدون علامت بوده و منشاء انتشار میکروب به دیگران و باکتریمی احتمالی در آنها می‌باشد. هدف از این مطالعه تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در نمونه‌های هموفیلوس آنفلونزای تیپ b از مخاط اروفارنکس کودکان مهد کودک‌های تهران است.

روش مطالعه: در این مطالعه بعد از جدا سازی سوش میکروبی هموفیلوس انفلونزای تیپ b از اروفارنکس ۱۰۰۰ کودک از مجموع ۲۵ مهد کودک که بطور تصادفی در نقاط مختلف شهر تهران طی ۶ ماهه دوم سال ۱۳۸۴ انتخاب شده بودند؛ حساسیت آنتی بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن نسبت به آنتی بیوتیک‌های مختلف انجام گردید.

یافته‌ها: مقاومت به آمپی سیلین در ۳۲/۳ ٪ و تولید آنزیم بتالاکتاماز در ۲۳/۶٪ موارد سوش‌های جدا شده هموفیلوس انفلونزای تیپ b دیده شد. مقاومت به سفالوسپورین‌ها بجز سفیکسیم به طور متوسط بین ۱۰ تا ۲۰ ٪ و در مورد سفیکسیم در ۵۸/۸ ٪ موارد دیده شد. مقاومت به ریفامپین در ۱۷/۵٪ سوش‌های جدا شده وجود داشت. مقاومت به دو ماکرولید مورد مطالعه شامل آزیترومایسین و کلاریترومایسین بترتیب ۱۹/۶٪ و ۳۵/۳٪ بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به مقاومت‌های آنتی بیوتیکی بالا در این مطالعه و موارد روز افزون این مقاومت‌ها در مطالعات مشابه در کشور، توصیه به مصرف بهینه و بجای آنتی بیوتیک‌ها در کلینیک، جهت کاهش کلونیزاسیون مخاط اروفارنکس در کودکان و در نتیجه کاهش عفونت‌های تهاجمی با هموفیلوس تیپ b با مقاومت بالای آنتی بیوتیکی می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: هموفیلوس آنفلوانزا؛ حساسیت آنتی بیوتیکی؛ مقاومت آنتی بیوتیکی؛ کلونیزاسیون اروفارنکس

مقدمه

هموفیلوس آنفلونزا کوکوباسیل گرم منفی است که بصورت بدون علامت در مخاط گلوی کودکان سالم کلونیزه می‌گردد. این کلونیزاسیون می‌تواند بمدت طولانی تا حدود چندین ماه پایدار بماند.[۱] علت احتمالی این کلونیزاسیون طولانی را می‌توان در توانایی شناخته شده میکروب در پایداری داخل سلولی آن جستجو نمود.[۲] به همین علت آنتی بیوتیک‌هائی که نفوذ داخل سلولی مناسبی ندارند؛ بر روی این کلونیزاسیون نمی‌توانند تأثیری داشته باشند.[۳، ۴] تهاجم داخل عروقی از راه مخاط گلو بدنبال کلونیزاسیون می‌تواند باعث باکتریمی و نهایتاً ایجاد

* مسئول مقاله؛
آدرس: تهران، خیابان دکتر شریعتی، بیمارستان کودکان مفید، مرکز تحقیقات عفونی کودکان
E-mail: info@pedirc.org

عفونت‌های سیستمیک مانند مننژیت، آرتریت سپتیک و پنومونی خصوصاً در کودکان زیر ۵ سال گردد.[۵]

هموفیلوس آنفلوانزا براساس کپسول پلی‌ساکاریدی خود به ۶ سروتیپ از a تا f و یک نوع بدون کپسول یا nontypeable تقسیم می‌گردد. در این بین بیش از ۹۵٪ عفونت‌های سیستمیک بدنبال باکتریمی، ناشی از سروتیپ نوع b می‌باشند.[۶] با انجام واکسیناسیون بر علیه هموفیلوس آنفلونزا تیپ b (هموفیلوس b) در کشورهای آمریکای شمالی[۷] و اروپا[۸] و اخیراً کشورهای در حال توسعه مانند برزیل [۹] و گامبیا[۱۰] به‌شدت از میزان شیوع عفونت‌های سیستمیک هموفیلوس b کاسته شده است. به‌طوری که امروزه عفونت‌های هموفیلوسی بدون کپسول که عمدتاً باعث عفونت‌های موضعی مانند اتیت حاد میانی یا سینوزیت حاد می‌گردند به‌عنوان عامل عفونت‌های مطرح هموفیلوسی در این گونه کشورها جایگزین هموفیلوس b شده اند.[۱۱]

در کشور ما، با توجه به اینکه واکسیناسیون بر علیه هموفیلوس b تا کنون جزو واکسیناسیون روتین کشوری قرار نگرفته است؛ بنابراین هموفیلوس b همچنان به‌عنوان علت عفونت‌های تهاجمی شایع خصوصاً در سنین اولیه عمر مطرح می‌باشد. لذا شناسایی الگوی مقاومت میکروبی آن می‌تواند بسیار ضروری و با اهمیت باشد. در مطالعه حاضر با توجه به ارتباط مستقیم میکروب‌های هموفیلوس b کلونیزه شده در گلوی کودکان سالم با عفونت‌های تهاجم هموفیلوس b در کودکان، تصمیم به بررسی الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی میکروب‌های کلونیزه گرفته شد.

مواد و روش‌ها

نمونه‌های جمع‌آوری شده ظرف مدت ۶ ماه از مهر ماه لغایت اسفند ماه ۸۴ از ۲۵ مهدکودک مناطق مختلف شهر تهران که بطور تصادفی و خوشه‌ای انتخاب گردیده بودند، بدست آمد. مجموعاً در این طرح از ۱۰۰۰ کودک این مهد کودک‌ها نمونه کشت مخاط اروفارنکس جمع آوری گردید. حجم نمونه با لحاظ α=۱/۷۵ ۴۸۰ نفر محاسبه شده بود. با توجه به اینکه این تعداد مربوط به Random sampling می‌باشد و نمونه گیری خوشه‌ای بوده با لحاظ Effect size ۲ حجم نمونه نهائی ۹۸۰ نفر محاسبه گردید. قبل از انجام نمونه گیری با هماهنگی قبلی از مهد کودک‌ها، رضایت نامه کتبی از والدین گرفته شد و در صورت وجود هر نوع بیماری حاد تب دار در کودک در موقع نمونه برداری یا عدم کسب رضایت والدین، کودک از مطالعه خارج گردید. پرسشنامه طرح شامل سوابق فردی و بیماری کودک بود که سن، جنس، تعداد افراد زیر ۵ سال خانواده، میزان تحصیلات پدر و مادر، میزان اقامت در مهد کودک در طی روز، سابقه حضور در مهدکودک، سابقه سیگار کشیدن والدین، خوابیدن در اتاق خواب به تنهایی یا همراه دیگر اعضاء خانواده و سابقه عفونت تنفسی در طی یک ماه اخیر در کودک را شامل می‌گردید.

نمونه از ناحیه کریپت و خلف لوزه‌ها و حلق کودک به‌وسیله یک سواپ استریل بدون آلودگی به دیگر مناطق دهان توسط کارشناس ارشد میکروبیولوژی گرفته شده و سواپ بلافاصله به محیط شکلات آگار در بالین بیمار برده شد. تمامی محیط‌های میکروبی تهیه شده از اروفارنکس کودکان مهدکودک در همان روز به آزمایشگاه میکروب‌شناسی مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان بیمارستان کودکان مفید حمل و در ظروف candle jar با فشار CO_2 حدود ۵٪ در دمای $37\ ^{\circ}C$ برای مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت انکوبه گردیدند. بعد از انکوباسیون، کولونی‌های مشکوک تشکیل شده با رنگ آمیزی گرم و نیاز آنها به فاکتورهای X و V به‌عنوان میکروب هموفیلوس آنفلونزا تأیید شدند. سپس با استفاده از آنتی سرم ضد سروتیپ b به روش لاتکس آگلوتیناسیون سوش هموفیلوس آنفلونزا تیپ b تأیید گردید. بعد از تشخیص نمونه هموفیلوس b تست آنتی بیوگرام به روش disk diffusion و استفاده از دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی ساخته شرکت Becton Dikinson شامل آنتی‌بیوتیک‌های آمپی سیلین، کوآموکسی کلاو، سفیکسیم، سفوراکسیم، سفتی زوکسیم، سفتازیدیم، سفوپرازون، ریفامپین، تری متوپریم، کلاریترومایسین، آزیترومایسین و کلیندامایسین پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در محیط مولر هینتون انجام گرفت؛ سپس با استفاده از حلقه مهاری رشد میکروبی اطراف کولونی‌های تشکیل شده و با استفاده از جدول NCCLS سال ۲۰۰۴ نسبت به هر آنتی‌بیوتیک به سه دسته حساس (S)، بینابینی (I) و مقاوم (R) تقسیم شدند.

نتایج بدست آمده از این مطالعه به روش آماری (Fvyreg) Regression تحت برنامه نرم افزاری رایانه‌ای Stata مورد آنالیز قرار گرفت.

یافته‌ها

کشت اروفارنکس در ۱۰۰۰ کودک از مجموع ۲۵ مهد کودک تهران در طی ۶ ماه مطالعه شامل ۷۶ مورد کشت مثبت هموفیلوس b بود. مشخصات کودکان مورد مطالعه در جدول یک نشان داده شده است. در این مطالعه هیچگونه ارتباط معنی‌داری بین دیگر خصوصیات شامل سیگار کشیدن والدین، وجود علائم سرماخوردگی در کودک طی یک ماه اخیر، وجود برادر یا خواهر زیر ۵ سال، خوابیدن در اتاق خواب به تنهایی یا همراه دیگر اعضاء در دو گروه، کشت مثبت هموفیلوس b و گروه با کشت منفی هموفیلوس b دیده نشد. از مجموع ۷۶ سوش میکروبی با کشت مثبت اروفارنکس از نظر هموفیلوس b در ۵۱ مورد تست

جدول ۱- خصوصیات دموگرافیک کودکان مورد مطالعه به تفکیک کشت مثبت و منفی هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b

خصوصیات فردی	کل تعداد (درصد)	کشت مثبت Hib* تعداد (درصد)	کشت منفی Hib تعداد (درصد)	*P value*
سن (سال) کمتر از ۲ سال	۸ (۰/۸)	۰	۸ (۰/۸)	۰/۲
بین ۲ تا ۴ سال	۲۵۱ (۲۵/۱)	۱۶ (۲۱/۱)	۲۳۵ (۲۵/۴)	
بین ۴ تا ۶ سال	۷۰۰ (۷۰)	۵۷ (۷۵)	۶۴۳ (۶۹/۶)	
بالاتر از ۶ سال	۴۱(۴/۱)	۳ (۳/۹)	۳۸ (۴/۱)	
جنس مذکر	۴۷۵ (۴۷/۵)	۳۴ (۴۴/۷)	۴۹۱ (۵۳/۱)	۰/۷
مؤنث	۵۲۵ (۳۰)	۴۲ (۵۵/۳)	۴۳۳ (۴۶/۹)	
سطح تحصیلات مادر				
دانشگاهی	۶۷۰ (۶۷)	۵۳ (۶۹/۷)	۶۱۷ (۶۶/۸)	۰/۸
دیپلم	۳۰۰ (۳۰)	۲۱ (۲۷/۶)	۲۷۹ (۳۰/۲)	
زیر دیپلم	۳۰ (۳)	۲ (۲/۶)	۲۷ (۳)	
سطح تحصیلات پدر				
دانشگاهی	۵۸۴ (۵۸/۴)	۴۴ (۵۷/۹)	۵۴۰ (۵۸/۴)	۰/۷
دیپلم	۳۸۲ (۳۸/۲)	۳۱ (۴/۸)	۳۵۱ (۳۸)	
زیر دیپلم	۳۴ (۳/۴)	۱ (۱/۳)	۳۳ (۳/۶)	

* هموفیلوس آنفلونزا تیپ b

آنتی بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن انجام گردید که نتـایج آن در جدول ۲ بیان شده است.

بحث

با گسترش روز افزون مقاومت‌های آنتی بیوتیکی به علت مصرف بی‌رویه آنها، شناسایی این مقاومت‌ها در تجویز بهینه آنتی-بیوتیک‌ها نقش به‌سزایی خواهد داشت. با توجه به مصرف آنتی-بیوتیک‌های اولیه در بیماران تب دار، احتمال مثبت شدن کشت خون و یا دیگر مایعات استریل بدن در بیماران با عفونت‌های تهاجمی هموفیلوس b کم می‌گردد. از طرفی مصرف آنتی-بیوتیک‌هایی که نفوذ داخل سلولی خوبی در مخاط نداشته باشند نمی‌توانند تأثیری در کلونیزاسیون مخاط اروفارنکس کودکان حامل میکروب هموفیلوس b داشته باشند. لذا تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی میکروب‌های کولونیزه شده در این مطالعه راهی جهت شناختن الگوی مقاومت میکروبی هموفیلوس b تهاجمی توسط روش آنتی بیوگرام دیسک دیفیوژن یا Kirby-Bauer test که یک روش کیفی و متداول بوده، که در مقایسه با روش‌های آنتی بیوگرام کمی تعیین MIC حساسیت و دقت کمتری دارد، تعیین می‌گردد.

در این مطالعه موارد هموفیلوس b مقاوم به آمپی سیلین در ۳۲/۳ ٪ موارد دیده شد. از طرفی تولید آنزیم بتالاکتاماز در ۲۳/۶٪ موارد مشاهده گردید. بنابراین ۱۳/۷٪ موارد مقاومت به آمپی‌سیلین بدون تولید آنزیم بتالاکتاماز بوده است که تحت عنوان Beta lactamase Negative Ampicillin Resistance نامیده می‌شوند. در مطالعات گوناگون میزان تولید بتالاکتاماز توسط هموفیلوس b متفاوت بوده است؛ به-طوری‌که از ۱/۸٪ در ایتالیا تا ۶۵٪ در کره جنوبی گزارش شده است.[۱۲] در مطالعه‌ای در ژاپن در ۱۲۸ مورد هموفیلوس جدا شده از خلط و ترشحات مجاری تنفسی کودکان ۳۳/۴٪ مقاومت به آمپی سیلین داشته‌اند؛ که ۱۳/۵٪ آنها بتالاکتاماز تولید کرده-اند. همچنین ۱۹/۹٪ آنها مقاومت به آمپی سیلین بدون تولید بتالاکتاماز (BLNAR) داشته‌اند.[۱۳] آمار مطالعه ما و مطالعات اخیر دیگر که مکانیسم‌های دیگری بجز تولید بتالاکتاماز را در مقاومت به آمپی‌سیلین در هموفیلوس b مطرح می‌کنند، ممکن است نشانگر این باشد که ترکیب آموکسی‌سیلین و یک بتالاکتاماز مانند کلاولینک اسید در همه موارد مقاومت میکروبی هموفیلوس b پوشش کافی نمی‌دهند و لذا استفاده از آنتی بیوتیک‌های دیگر با مکانیسم‌های اثر متفاوت در اینگونه موارد لازم است.

در مطالعه حاضر نکته جالب دیگر مقاومت به سفالوسپورین‌ها خصوصاً نسل سوم می‌باشد که از آمار جهانی تا حدودی بالاتر می‌باشد. در این مطالعه مقاومت به سفلوسپورین‌ها شامل سفوراکسیم (نسل دوم) سفتازیدیم، سفوپرازون، سفتی زوکسیم (نسل سوم) در حدود ۱۰ تا ۲۰ ٪ می‌باشد در حالی‌که مقاومت

جدول ۲- نتایج آنتی بیوگرام میکروب هموفیلوس آنفلونزا تیپ b جدا شده به روش دیسک دیفیوژن

آنتی بیوتیک	درصد مقاوم	درصد بینابین	درصد حساس
آمپی سیلین	٪۳۲ /۳	_	٪۶۷/۷
کوآموکسی کلاو	٪۱۱/ ۸	٪۲	٪ ۸۶/۳
تری متوپریم	٪۸۲/۱	_	٪۱۷/۶
کلیندامایسین	٪۳۰ /۳	٪۲	٪ ۶۲/۷
ریفامپین	٪۱۱ /۸	٪۵/۸	٪۸۲ / ۴
آزیترومایسین	٪ ۱۹/۶	_	٪۸۰ /۴
کلاریترومایسین	٪ ۳۵/۳	_	٪ ۶۴ /۷
سفیکسیم	٪ ۵۸ /۸	_	٪۴۱ /۲
سفوپرازون	٪۱۷/۶	_	٪ ۸۲ /۴
سفوراکسیم	٪ ۱۳/۷	_	٪۸۶ /۳
سفتی زوکسیم	٪ ۱۷ /۶	٪۲	٪۸۰ /۴
سفتازیدیم	٪۹ /۸	_	٪۹۰ /۲

به سفالوسپورین خوراکی نسل سوم دیگر یعنی سفیکسیم ٪۵۸/۸ بوده است. در مطالعه‌ای گسترده در آمریکا طی سالهای ۱۹۹۴ و ۱۹۹۵ جمعاً ۱۵۳۷ مورد هموفیلوس انفلونزا کشت مثبت داشته‌اند که در مقایسه مقاومت به سفالوسپورین‌های خوراکی مقاومت به سفیکسیم حدود ٪۰/۱، مقاومت به سفوراکسیم ٪۶/۴ و مقاومت به سفاکلر ٪۱۸/۳ بوده است که نشانگر مقاومت کمتر سفالورسپورین نسل سوم نسبت به دیگر سفالوسپورین‌ها می‌باشد.[۱۴] در مطالعه دیگر در ایران طی پنج سال از سال ۱۳۷۸ نهایت ۱۳۸۳ در موارد جدا شده هموفیلوس b از مننژیت مقاومت به سفتریاکسون ٪۹، سفوتاکسیم ٪۱۵ و سفوراکسیم ٪۵۹ بوده است.[۱۵] نکته جالب و غیر قابل انتظار در مطالعه ما مقاومت بالا به سفیکسیم می‌باشد. این مقاومت غیر منتظره و معنی‌دار می‌تواند نشانگر مصرف بسیار بیش از معمول و غیر منطقی این آنتی بیوتیک خوراکی در جامعه ما باشد.

موارد آنتی بیوگرام مقاوم و بینابینی به ریفامپین در این مطالعه ٪۱۷/۶ بود. در مطالعه‌ای دربرزیل در بین ۱۷۴ مورد هموفیلوس b با عفونت تهاجمی قبل و بعد از انجام واکسیناسیون، مقاومت به ریفامپین در ۰/۳ ٪ موارد دیده شد.[۱۶] با توجه به اینکه ریفامپین جهت نفوذ خوب داخل سلولی خصوصاً در مخاط اوروفارنکس به‌عنوان داروی انتخابی جهت ریشه کنی کلونیزاسیون هموفیلوس b در اروفارنکس کودکان بکار می‌رود. لذا مقاومت نسبتاً بالای هموفیلوس b نسبت به ریفامپین در این مطالعه قابل اهمیت می‌باشد.

مقاومت به ماکرولیدها در این مطالعه نسبت به آزیترومایسین ٪۱۹/۶ و کلاریترومایسین ٪۳۵/۳ بوده است. در مطالعات دیگر مقاومت به ماکرولیدها در کلاریترومایسین از همه بیشتر و بعد از آن اریترومایسین و سپس آزیترومایسین بوده است.[۱۴] در مطالعه‌ای در ترکیه بر روی ۱۲۷ مورد هموفیلوس b مقاومت به کلاریترومایسین در حدود ٪۷ بوده است.[۱۷] در نهایت می‌توان گفت ماکرولیدهای داروی انتخابی بر روی هموفیلوس b نیستند ولی در صورت انتخاب یکی از آنها آزیترومایسین را می‌توان توصیه نمود.

در این مطالعه با توجه به حجم نمونه کم کودکان سنین زیر دو سال و عدم امکان صحیح نمونه گیری در این گروه سنی (بدون آلوده شدن سواپ به نقاط دیگر دهان) برسی این گروه سنی که از شیوع بالای کلونیزاسیون هموفیلوس آنفلونزای گروه تیپ b نیز برخوردار هستند، میسر نشد.

نتیجه گیری

با توجه به مقاومت‌های آنتی بیوتیکی بالا نسبت به هموفیلوس b، مصرف بالای آنتی‌بیوتیک در کشور و شیوع بالای کلونیزاسیون در اروفارنکس کودکان بهترین راه مبارزه با این مشکل مصرف بهینه و بجای آنتی بیوتیک‌ها در کلینیک می‌باشد.

سپاسگزاری

از همکاری مسئولین محترم مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان بیمارستان کودکان مفید و مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی دکتر البرزی بیمارستان نمازی شیراز تشکر می‌گردد.

Antibiotic Susceptibility Patterns in H. Influenzae Type B Isolated from Healthy Children Oropharynx in Day Care Centers of Tehran

Alireza Fahimzad[1], MD; Abdollah Karimi[*1], MD; Abdolvahab Alborzi[2], MD; Sedigheh Rafiee Tabatabae[1], MD; Farzaneh Jadali[1], MD; Mostafa Sharifian[1], MD:

1. Pediatrics Infectious Diseases Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, IR Iran
2. Dr Alborzi Research Center, Shiraz University of Medical sciences, IR Iran

Received: 01/01/07; Revised: 02/03/07; Accepted: 01/06/07

Abstract

Objective: Haemophilus influenzae type b (Hib) is a most frequent cause of invasive diseases such as meningitis, septic arthritis and pneumonia in children under 5 years old. Asymptomatic oropharyngeal colonization is an origin of distribution of microorganism to others and probable bacteremia in the same child. The aim of this study was to determine antibiotic susceptibility of Hib in Tehran day care centers.

Material & Methods: Hib was isolated from oropharynx of 1000 children visiting 25 day care centers selected randomly in different parts of Tehran city during second half of year 2005. For antibiotic susceptibility determination we used disk diffusion test.

Findings: Ampicillin resistance was 32.3% and Beta lactamase production was seen in 23.6%. Cephalosporins resistance except for cefixime was between 10% to 20% and in cefixime was 58.8%. Rifampin resistance was 17.6%. Resistance to studied macrolids including azythromycin and clarythromycin was 19.6% and 35.3%.

Conclusion: On the base of high antibiotic resistance to Hib in our study and other similar studies in Iran, we recommend to use optimal effective and proper antibiotics to decrease the high rate of antibiotics resistance to Hib colonization and its invasive diseases.

Key Words: Haemophilus influenza; Antibiotic susceptibility; Oropharyangeal colonization; Antibiotic resistance

REFERNCES

1. Evans As. Epidomiological concepts. In: Evans As, Feldman HA (ed). Bacterial infections in Humans: Epidemiology and Control. New York; Plenum. 1982; Pp:1- 48.
2. Murphy TV, Granoff D, Chrane DF, et al. Pharyngeal colonization with haemophilus influenzae type b in children in a day care center without invasive disease. J Pediatr. 1985;106(5):712-16.
3. Shapiro ED. Persistent pharyngeal colonization with H. influanzae type b after intravenous chlorampheniuol therapy. Pediatr. 1981;67(3):435-37.
4. Shapiro ED, Wald ER. Efficacy of rifampin in eliminating pharyngeal carriage of H.influenzae type b. Pediatr. 1980;66(1):5-8.
5. Redmond SR, Pichichero ME. Haemophilns influenzaae type b disease. An epidemiological study with special reference to day care centers. JAMA. 1984;252(18):2581-4.

*** Correspondence Author;**
Address: Pediatrics Infectious Diseases Research Center, Mofid Children's Hospital, Dr Shariati Ave, Tehran, IR Iran
E-mail: info@pedirc.org

6. Mason EO, Kaplan SL, lambeth L, B et al. Serotype and ampicillin susceptibility of Haemophilus influenzae causing systemic infection in children: 3 years of experience. J Clin Microbiol. 1982;15(4):543-6.

7. Liptak GS, Mc Connochie KM, Roghmann KJ, et al. Decline of pediatric admissions with Haemophilus influenzae type b in New York State, 1982-1993; Relation to immunizations. J pediat, 1996:130(6):923-30.

8. Van Alphen L, Spanjanrd L, Van derende A, et al. Effect of nationwide vaccination of 3-month-old infants in the Netherlands with conjugate Haemophilus influenzae type b vaccine: high efficacy and lack of herd immunity. J Pediotr. 1997;13(6):869-73.

9. da Silva ME, Marin JM. An epidemiological study of Haemophilus influenzae of a Brazilian day care center. Braz J Infect Dis. 2001;5(5):260-8.

10. Adegbola AA, Mulholland EK, Secka O, et al. Vaccination with a haemophilus influenzae type b conjugate vaccine reduces oropharyngeal carriage of H. influenzae type b among Gambian children. J Infect Dis. 1998;177(6):1758- 61.

11. Foxwell AR, Kyd JM, Cripps AW. Nontypeable Haecmophilus influenzae: pathogenesis and prevention. Microbiol Mol Biol Rev. 1998;62(2):294-308.

12. Moban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study antimicrobial susceptibility of Haemophilus influenzae and moraxella catarrhalis from community aquired respirtory tract infections. J Antimicrob Chemother. 2002;50(Suppl 2):49-59.

13. Cao LD, Narakiko I, Nobae T, et al. Antimicrobial susceptibility of respiratory H. influenzae strains isolated from pediatric respiratory tract infections. Pediatr Int. 2004;46(4):419- 24.

14. Doern GV, Brueggemann AB, Pierce G ,et al. Antibiotic resistance among clinical isolates of H. influenzae in the USA in 1994 and 1995 and detection of beta lactamase positive strains resistance to amoxicillin clavulanate. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41(2):292-7.

15. Alborzi A, Japoni A, oboodi B, et al. Periodical report antibacterial suseptibility patterns (2001-2004). PACMRC. Shiraz University of Medical Sciences Press. 2006.

16. De Almeida AE, De Filippis I, Ferreira DG, et al. Antimicrobial susceptibility of H. influenzae isolates collected from 4 centers in Brazil (1990-2003). Diagn Microbiol Infect Dis. 2006;54(1): 57- 62.

17. Budak F, Gur D. Invitro sensitivity to antimicrobial agents of H. influenzae strains isolated from clinical specimens, Microbiyol Bul. 2003;37(1):19-25.