

بررسی شیوع و تعیین مقاومت دارویی و سروتایپینگ استرپتوکوک پنومونیه در ایران

مسعود یوسفی (PhD)^۱، مهرداد محمدی (MSc)^۲، داود افشار (PhD)^۳، علی نظری عالم (PhD)^{۴*}

- ۱-مرکز تحقیقات بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران
 ۲-گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
 ۳-گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
 ۴-مرکز تحقیقات بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

دریافت: ۹۸/۱۱/۲۲، اصلاح: ۹۹/۵/۱۹، پذیرش: ۹۹/۶/۱۰

خلاصه

سابقه و هدف: استرپتوکوک پنومونیه یکی از عوامل اصلی ایجاد کننده مننژیت، پنومونی، سینوزیت و عفونت گوش میانی می باشد که با مرگ و میر بالایی همراه است. هدف از این مطالعه، مرور کلی و ارائه گزارش توزیع سروتیپ و الگو های مقاومت آنتی بیوتیکی و تعیین فراوانی استرپتوکوک پنومونیه در ایران می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه مروری نظام مند، از مقالات منتشره از دی ماه ۱۳۶۸ تا شهریور ماه ۱۳۹۹ در بانک های اطلاعاتی Scopus, Google Scholar, Pubmed, SID, Magiran, IranMedex استفاده شد که بیان کننده توزیع سروتیپ، الگو های مقاومت آنتی بیوتیکی و فراوانی استرپتوکوک پنومونیه در ایران می باشند. واژه های جستجو شامل "استرپتوکوک پنومونیه، مقاومت آنتی بیوتیکی، سروتایپینگ، مرور نظام مند و ایران" می باشند. موارد گزارش مورد، گزارش های صرفاً در خصوص سروگروپ ها و حجم نمونه کمتر از ۱۰ مورد از مطالعه خارج شدند.

یافته ها: از ۵۶ مطالعه، ۳۳ مورد را که دارای معیار ورود بودند، جهت استخراج اطلاعات و آنالیز انتخاب شدند. میانگین شیوع در بیماران و افراد ناقل به ترتیب ۱۲/۵٪ و ۲۰/۷٪ محاسبه گردید. بیشترین میزان مقاومت ایزوله ها نسبت به کوتریموکسازول، پنی سیلین و اریترومايسين بود. شایعترین سروتیپ ها ۲۳F و به ترتیب ۱۹F، ۶A/B و ۱۹A و ۱۸C بودند.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه استفاده نامناسب از آنتی بیوتیک ها و متعاقب آن گسترش ایزوله های مقاوم پنوموکوک در کشورمان نگران کننده می باشد.

واژه های کلیدی: استرپتوکوک پنومونیه، مقاومت آنتی بیوتیکی، سروتایپینگ، مرور نظام مند، ایران.

مقدمه

پنوموکوکی از آنتی بیوتیک های گروه ماکرولید ها، بتالاکتام ها، فلوروکینولون ها، کوتریموکسازول، وانکومایسین و غیره استفاده می گردد (۹ و ۱۰)، اما در طی دهه های گذشته مقاومت دارویی در این باکتری افزایش یافته است و بیوتیپ های آنتی بیوتیک ها یک چالش مطاعف شده اند (۱۱ و ۱۲). جهت مبارزه بر علیه این باکتری و کنترل آن، انجام واکسیناسیون توصیه می گردد (۱۳). تزریق واکسن به میزان خیلی زیادی میزان شیوع عفونت های ناشی از این باکتری را پایین می آورد. واکسن هایی که امروزه استفاده می شوند از نوع واکسن کوئوگه چند ظرفیتی می باشد (۱۴). به طور کلی این باکتری دارای بیش از ۹۳ سروتیپ می باشد. برای اولین بار در سال ۲۰۰۰ میلادی از واکسن ۷ ظرفیتی (PCV7) استفاده گردید (۱۳). در این واکسن کوئوگه، شایع ترین سروتیپ های عامل ایجاد بیماری پنوموکوکی وجود دارند. این سروتیپ ها شامل ۲۳F، ۱۹F، ۱۸C، ۱۴، ۹V، ۶B و ۴ می باشد. اما بعد از مدتی استفاده در جامعه، مشخص گردید که این واکسن کارایی بالایی ندارد. برای رفع این مشکل، واکسن های ۱۰ ظرفیتی جایگزین گردید. در این واکسن ها علاوه بر سویه هایی که قبلاً ذکر شد، سویه های ۱۹A،

استرپتوکوک پنومونیه (پنوموکوک) یک باکتری گرم مثبت می باشد. این نوع از میکروارگانیسم ها در انسان و به ویژه در کودکان، می تواند جزء فلور طبیعی نازوفارنکس باشند (۱). این باکتری کلونیزه شده خطرناک نیست، اما این باکتری قادر است که به نقاط دیگر بدن مثل گوش، ریه، خون و مایع مغزی نخاعی مهاجرت کند و باعث ایجاد اختلال در این اندام ها شود (۲). علاوه بر این در افراد ناقل قابلیت ایجاد عفونت های حاد پنوموکوکی مانند پنومونی، مننژیت، سینوزیت و عفونت گوش میانی (Otitis Media) وجود دارد. بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی (WHO) سالانه در جهان یک میلیون کودک در اثر عفونت های ناشی از پنوموکوک جان خود را از دست می دهند (۳ و ۴). کلونیزاسیون این باکتری در افراد ناقل نقش مهمی در گسترش باکتری در جامعه دارد، بنابراین می توان با جداسازی ایزوله از افراد جامعه، میزان شیوع این پاتوژن را برآورد نمود (۵). استرپتوکوک پنومونیه عامل اصلی محدوده وسیعی از بیماری های عفونی تهاجمی همانند عفونت خون (سپسیس)، باکتری می باشد (۶). این عفونت ها عامل مرگ و میر در کودکان و بالغین در سرتاسر جهان می باشند (۷ و ۸). برای درمان بیماران

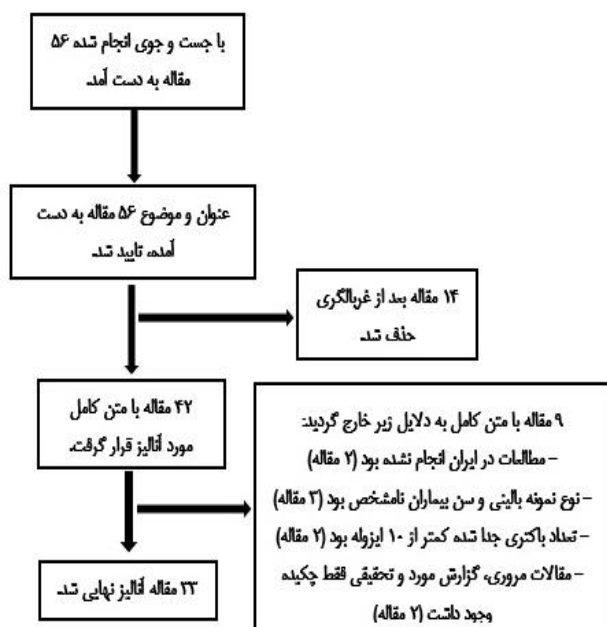
*مسئول مقاله: دکتر علی نظری عالم

آدرس: کاشان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی. تلفن: ۰۳۱-۵۵۵۴۱۱۲۳

شده و برای ثبت اطلاعات استخراج شده برای متغیرهای زیر استفاده شده است: اندازه نمونه مشخص شده، ویژگی جمعیتی آماری، تعداد ایزوله های بزرگتر از ۱۰، تاریخ مطالعه، تاریخ انتشار، محل مطالعه، شیوع، نتایج آنتی بیوتیک ها (پنی سیلین، اریترومايسين، وانکومايسين، کلرامفیکل، جنتامایسین، سفوتاکسیم، سفریاکسون، تتراسایکلین، ریفامپین، کوتریموکسازول، سیپروفلوکساسین و آمپی سیلین) و سروتایپینگ. چهار پژوهشگر در این تیم به طور آزاد جستجوی ادبیات را انجام داده و کلیه عناوین و خلاصه مقالات را مورد بررسی قرار دادند. کیفیت مقالات با فرم اقتباس شده از مقیاس کوهورت نیوکاسل-اتاوا برای مطالعات مقطعی استفاده شد. **آنالیز اطلاعات:** تجزیه و تحلیل داده های استخراج شده با برنامه صفحه گسترده Microsoft Excel انجام شد. اطلاعات جمع آوری شده به سه بخش گروه بندی شدند: "شیوع استرپتوکوکس پنومونیه"، "مقاومت آنتی بیوتیکی" و "سروتیپ های پنوموکوک". درصد سروتیپ ها با تقسیم تعداد ایزوله ها برای هر سروتیپ بر تعداد کل جدا شده های موجود در کلیه گزارشات محاسبه شد. فراوانی مقاومت ضد میکروبی به عنوان درصد ایزوله هایی که از نظر مقاومت با تعداد کل جدا شده های آزمایش شده برای مقاومت در برابر ماده ضد میکروبی خاص فوق تقسیم می شوند، تعریف شده است.

یافته‌ها

در جستجوی اولیه ۵۶ مقاله مورد بررسی قرار گرفت که از این تعداد ۳۳ مطالعه معیارهای ورود به مطالعه را داشتند و در تجزیه و تحلیل نهایی قرار گرفتند و ۲۳ مقاله از مطالعه حذف شدند (شکل ۱).



شکل ۱. فلوجارت روش جست و جو و انتخاب مطالعه

شیوع پنوموکوک در افراد ناقل: اولین مطالعات از سال ۱۳۶۶ تا ۱۳۸۴ بودند که فراوانی باکتری ها را در ۲۶۲۹ فرد مورد مطالعه قرار دادند و از سه مطالعه، ۳۱۵ نفر (۱۲٪) مورد گزارش شده است (۱۹-۱۷). در چهار مطالعه انجام شده از ۱۳۸۴

۶A/C، ۷F/A، ۵، ۳ و ۱ نیز در واکنس وجود دارند. اما پس از مدتی استفاده از این واکنس ها دوباره کارایی آنها کاسته شد (۱۳). برای جبران این نقیصه واکنس ۲۳ ظرفیتی معرفی شد (۱۵). جهت بالا بردن کارایی این نوع واکنس ها در جوامع مختلف، نیاز به اطلاعات، از جمله شیوع این پاتوژن در هر جامعه، نوع سروتیپ های در گردش از جامعه و حساسیت آنتی بیوتیکی لازم و ضروری است. در ایران مطالعات مختلفی در این زمینه انجام گرفته است، اما اختلاف زیادی وجود دارند.

در حال حاضر، واکنس پنوموکوک در برنامه گسترده ایمن سازی در ایران به جز در موارد گروه های در معرض خطر برای انسان ها قرار نگرفته است (۱۶). در ایران اطلاعات در خصوص سروتیپ ها به دلیل کم بودن سطح گزارش های مثبت که خود به علت استفاده نامناسب از آنتی بیوتیک ها و مشکلات کشت خود باکتری می باشند، به ندرت در دسترس می باشند. هدف اصلی طراحی این مرور نظام مند تعیین سروتیپ های پنوموکوک، مقاومت آنتی بیوتیکی و فراوانی آن در ایران می باشند. اهداف مشخص این ارزیابی مروری، عبارتند از مرور توزیع سروتیپ، الگو های مقاومت آنتی بیوتیکی استرپتوکوک پنومونیه در ایران و پر نمودن شکاف های اطلاعاتی موجود و تهیه اطلاعات پایه و مهم برای خط مشی های واکنسیناسیون پنوموکوک می باشند.

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه و روش جست و جو: در این بررسی متون نظام مند گزارش های چاپ شده از دی ماه ۱۳۶۸ تا شهریور ۱۳۹۹ که در خصوص سروتایپ های پنوموکوک در ایران می باشند، جمع آوری شد. این فرآیند به وسیله مشخص کردن مقالاتی که در وب سایت های شامل Magiran, IranMedex, SID, Pubmed, Scopus, Google Scholar بودند انجام شد که موارد شامل شرح توزیع سروتیپی، الگوی های مقاومت آنتی بیوتیکی و فراوانی پنوموکوک در ایران بودند. واژه های جستجو شامل "استرپتوکوک پنومونیه" مقاومت آنتی بیوتیکی، سروتایپینگ و ایران" بودند. فقط مقالاتی که به زبان فارسی یا انگلیسی بودند مورد بررسی قرار گرفتند. این مطالعه به کد اخلاق IR.KAUMS.REC.1399.024 ثبت شده است.

معیار ورود و معیار خروج: مطالعات بر پایه مشاهدات (گذشته نگر، آینده نگر، آنالیزی و توصیفی) را که اطلاعات در خصوص فراوانی، توزیع سروتیپ ها و الگوی های مقاومت آنتی بیوتیکی از استرپتوکوک پنومونیه را ارائه می دهند، مد نظر قرار گرفت. کلیه موارد از نمونه های بالینی (همانند خون، مایع مغزی نخاعی، مایع پلورال، مایع مفصلی یا شکمی، چشم، گوش یا آسپیره نازوفارنکس در موارد بیمار یا نمونه های نازوفارنژیال در ناقلین) از ایران می باشند. معیار خروج شامل مطالعات مشخصی که در ایران انجام نشده اند، نوع نمونه بیمار و سن آنها نامشخص باشند، حجم نمونه کمتر از ۱۰ مورد بوده و مقالات مروری و نظام مند، گزارش مورد و مقالاتی که صرفاً خلاصه آنها در دسترس باشند، بودند.

استخراج اطلاعات: نتایج جستجوی ما با استفاده از نرم افزار End Note ترکیب شد و اسناد تکراری از اسناد مشابه حذف شدند. عناوین و چکیده ها با معیارهای عدم صلاحیت بررسی شدند و مواردی که الگوی مد نظر معیارها را ندارند از مطالعه حذف شدند. متن های کامل گزارش های گنجانده شده با دقت خوانده شد و جداول الگوی سازمان یافته در صفحه گسترده مایکروسافت اکسل ساخته

نویسنده اول	سال	استان	حجم نمونه	درصد مقاومت آنتی بیوتیکی											
				AMP	CIP	SXT	RPM	TCN	CRO	CTX	GEN	CAM	VAN	ERY	PEN
Sanaei Dashti	۱۳۸۷-۸۸	تهران	۵۷۳	-	۱/۵	۱۱/۸	۰	۶۶	۴/۵	۳	-	۶	۱/۵	-	۹/۲
Kargar	۱۳۸۸-۸۹	شیراز	۳۰	۵۶	-	۴۸	-	۱۰	-	۵۰	۰	۰	-	۱۸	۶۰
Soltan Dalal	۱۳۹۱	تهران	۱۵	۶۵	-	-	-	۰	-	-	۵۳	۵۳	۶۵	۸۰	۱۵
Mirzaei	۱۳۹۰-۹۱	کاشان	۲۹۱	-	-	-	۰	۲۵/۵	-	-	-	۰	۳/۴	-	۲۹۱
Sabory	۱۳۹۱	کرمانشاه	۸۳	-	-	۴۱	-	-	۳۱	-	-	-	-	-	-
Tabatabaei	۱۳۹۱-۹۴	تهران	۷۳	-	-	۱۵	-	-	۳۱/۵	۴۲/۵	-	-	۷	۸۳/۶	۲۰/۵
Gharailoo	۱۳۹۲-۹۳	سیستان بلوچستان	۷۴	-	-	۹۳	-	۶۱	-	۰	۴۶	۱۶	۰	۵۶	-
Houri	۱۳۹۳	تهران	۵۳	-	-	۵۷/۱	-	۶۶/۹	۹/۵	۴/۷	-	-	۰	۷۱/۴	۱۹/۱
Najafi Mosleh	۱۳۹۴	همدان	۵۵	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۰	۲۵/۵	-
Mousavi	۱۳۹۳-۹۴	تهران	۷۶	-	-	-	۰	۵	-	-	۹۴	-	-	۸۶	-
Mohamadi Gharibani	۱۳۹۴	اردبیل	۴۳	-	-	۸۱/۴	-	-	-	-	-	۱۶/۳	-	۷۴/۴	۹/۳۴
Ahmadi	۱۳۹۵	تهران	۱۰۰	-	-	۹۲	-	۵۷	-	-	-	۲۳	-	۵۹	۲۲
Talebi	۱۳۹۴-۹۵	تهران	۱۶۱	-	-	۹۴	-	۷۵	-	-	-	۵۹	-	۶۰	۵۸
Emaneini	۱۳۹۵-۹۶	تهران	۴۴	-	-	۸۶	-	۶۶	-	-	-	۱۴	-	۷۳	۱۶
Ghahfarokhi	۱۳۹۴-۹۶	تهران	۸۰	-	-	۶۳	-	۲۰	-	-	-	۱۸	-	۵۵	۸/۷
	۱۳۹۷-۹۸			-	-	۸۰	-	۱۵	-	-	-	۲۰	-	۶۸	۲۷/۵

Pen: penicillin, ERY: erythromycin, VAN: vancomycin, CAM: chloramphenicol, GEN: gentamicin, CTX: cefotaxime, CRO: ceftriaxone, TCN: tetracycline, RPM: rifampin, SXT: co-trimoxazole, CIP: ciprofloxacin, AMP: ampicillin

بحث و نتیجه گیری

روی ۵۶۰ نمونه بالینی، شایعترین سروتیپ‌ها در استرپتوکوک پنومونیه غیر حساس به پنسیلین ۲۳F، ۱۹F، ۱۴، ۳ و ۹V (۲۶) و در گزارش Abdoli و همکاران در سال ۱۳۹۹ در بجنورد از ۱۰۶ مورد استرپتوکوک پنومونیه، سروتیپ‌های ۲۳F، ۱۹F، ۱۹A، ۱، ۱۴ سروتیپ‌های رایج بودند (۲۵) که همانند مطالعه ما سروتیپ‌های اصلی ۲۳F و ۱۹F می‌باشند. در سایر گزارش‌های فعلی، شباهت بین توزیع سروتیپ در ایران وجود دارد. در گزارش Ahmadi و همکاران، رایج‌ترین سروتیپ‌ها سروتیپ‌های ۱۴، ۱۹F، ۲۳F بودند (۲۸). در گزارش Talebi و همکاران، بیشترین سروتیپ‌ها در بین استرپتوکوک پنومونیه غیر حساس به پنسیلین موارد ۱۴، ۲۳F و ۱۹F می‌باشند (۵۰) و در گزارش Ghahfarokhi در تهران، رایج‌ترین سروتیپ‌ها ۲۳F، ۱۴، ۳، ۱۹F و ۱۹A بود (۳۲). تمام گزارش‌های قبلی نشان می‌دهد که سروتیپ‌های اصلی در ایران در سال‌های جاری ۲۳F و ۱۹F است که می‌توانیم از آنها در تهیه واکسن برای موقعیت‌های اجتماعی خود استفاده کنیم. بر خلاف گزارش Rafiei و Tabatabaei و همکاران که سروتیپ‌های شناسایی شده سروتیپ‌های ۱، ۴، ۶A/B، ۷F، ۹V، ۱۱A، ۱۴، ۱۵A، ۱۹A، ۱۹F و ۲۳F بودند (۲)، در حالیکه مهمترین سروتیپ‌ها ۲۳F بود. جهش‌های ژنتیکی می‌توانند در مناطق خاص تغییر کنند و باید دلایل آن ارزیابی شوند. در مقایسه با مطالعه Beheshti

در این بررسی، بیشترین سروتیپ به دست آمده از بیماران ایرانی F۲۳ و پس از آن A/B، ۱۹F، ۱۹A و C۱۸ بود. در این مطالعه فراوانی استرپتوکوک پنومونیه در بیماران و ناقلین به ترتیب ۱/۵٪ و ۲۰٪ تخمین زده شده است. بیشترین میزان مقاومت در برابر کوتریموکسازول و پس از آن پنی سیلین و اریترومیسین بود. در سایر نقاط جهان رایج‌ترین سروتیپ‌ها ۱۴، ۱، ۴، ۶A/B و ۳ و ۸ هستند (۵۳). فراوانی سروتیپ‌ها در ایران با سایر مناطق جهان بسیار متفاوت است (۲۰۸)، اما در توافق با یک مرور نظام‌مند توسط Singh و همکاران در هند نشان داد سروتیپ‌های ۱۴، ۱، ۱۹F، ۵، ۶B، ۶A، ۹V و ۲۳F رایج‌ترین بودند (۵۴). غلبه این سروتیپ‌ها ممکن است در مواردی افزایش یابد که کشت خون منحصراً برای بیماران بستری در بیمارستان انجام شود (۵۵). از این رو، سروتیپ‌های عفونی‌ظاهر باعث ایجاد بیماری‌های عفونی جدی می‌شوند که خواستار بستری شدن در بیمارستان هستند (۴۰). برای پیشگیری از پنوموکوک، از واکسن‌های چند ظرفیتی (هفت، ده، سیزده، بیست و سه) استفاده می‌شود (۱۳ و ۵۶). استفاده از این نوع واکسن باید مبتنی بر نوع سروتیپ در گردش در جامعه باشد، اما در ایران توصیه می‌شود یک مطالعه جامع درباره فراوانی سروتیپ‌های پنوموکوک در کلیه مناطق ایران ارائه شود. همانند گزارش Azarsa و همکاران در سال ۱۳۹۴ در تهران بر

بالاترین مقاومت در برابر کوتریموکسازول و تتراسایکلین است (۵۷). در آسیا، بالاترین مقاومت در برابر اریترومیسین و پنی سیلین گزارش شده است که تا حدودی مشابه مطالعات انجام شده در ایران است (۶۶). مطالعات مربوط به آزمایش حساسیت آنتی بیوتیکی پنوموکوک به طور دوره ای و به طور منظم در اکثر کشورهای آسیایی انجام می شود (۵۹۶۶۷). اما مطالعات کمی در ایران وجود دارد مانند گزارش Rafiei Tabatabaei و همکاران در سال ۱۳۹۶ در تهران، از ۷۳ ایزوله استرپتوکوک پنومونیه، حساسیت های آنتی بیوتیکی آنها در برابر افلوکساسین ۹/۹۵٪، وانکومیسین ۹۳٪ و پنی سیلین ۷۸٪ بود که بیانگر افزایش در ایزوله های مقاوم استرپتوکوک پنومونیه در برابر داروهای معمولی در درمان را نشان دادند (۳۹). به مانند نتایج گزارش Mohammadi Gharibani و همکاران در سال ۱۳۹۸ در اردبیل که ۷۴/۴٪ از ایزوله ها در برابر اریترومیسین، ۹۵/۳٪ به پنی سیلین و ۸۱/۳٪ به کوآتریموکسازول مقاوم بودند (۲۷).

می توان ادعا کرد که راهکارهای درمانی فعلی در ایران مناسب نبوده و نیاز به تغییر دارند. مقاومت ونکومیسین در نتایج ما بسیار نادر است، اما در گزارش Nazari Alam و همکاران، ۵ ایزوله استرپتوکوک پنومونیه که در مقابل ونکومیسین مقاوم هستند مشخص و تعیین هویت شده اند. نتایج آنها نشان داد که میزان هشدار دهنده پنوموکوک های مقاوم در برابر ونکومیسین ممکن است ناشی از مصرف بی رویه وانکومیسین و خود درمانی باشد (۸).

با توجه به شکاف موجود، لازم است مطالعات منظم زیر نظر یک واحد مشخص در ایران باید انجام شود که بر طبق اطلاعات به دست آمده بتوان یک مدیریت صحیح آنتی بیوتیک ها، کاهش هزینه های درمانی و به موقع بیماران مبتلا به بیماری پنوموکوک انجام شود. در نتیجه، اگرچه مطالعات منظم در مورد پنوموکوک در سراسر ایران انجام نشده است، اما فراوانی ناقلین و انواع سروتیپ ها را می توان بر اساس اطلاعات مروری سیستماتیک ما تخمین زد و بر اساس آن استراتژی، استراتژی واکسیناسیون طراحی شده و تغییرات اساسی ایجاد کرد. همچنین با آگاهی از مقاومت دارویی در ایزوله های پنوموکوک، باید به طور صحیح برنامه درمانی در مورد بیماران پنوموکوک انجام شود. استفاده نادرست از آنتی بیوتیک ها و گسترش سویه های مقاوم در جامعه باعث افزایش مقاومت دارویی پنوموکوک ها شده است که در آینده نگران کننده است. برای حل این مشکل، تهیه و معرفی نسخه مناسب آنتی بیوتیک برای پنوموکوک ضروری است.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کاشان به خاطر همراهی ما در این تحقیق تقدیر و تشکر می گردد.

همکاران که همه ایزوله های مقاوم به پنی سیلین را تحت عنوان مقاومت چند دارویی (MDR) گزارش کرده اند و اصلی ترین تیپ کپسولی پنوموکوک که در ۶۴٪ موارد گزارش شده اند عبارت از ۶A/B، ۱۹A، ۱۵A، ۲۳F هستند (۱۶). می توان فرض کرد که MDR جدا شده می تواند مهمترین مشکل ما در ایران باشد زیرا این نتیجه بسیار شبیه به نتایج ما می باشد. با مقایسه مطالعات انجام شده در ایران و سایر مطالعات سایر مناطق جهان (۵۹-۵۷ و ۵۵ و ۴۰ و ۱)، می توان دریافت که تفاوت معنی داری در شیوع مننژیت پنوموکوک در ایران وجود دارد که کم است. بنابراین می توان گفت که در ایران علت اصلی بروز مننژیت باکتریایی میکروارگانسیم دیگری غیر از پنوموکوک هستند. برای اثبات این ادعا، لازم است یک مطالعه جامع در این زمینه انجام شود. فراوانی ذات الریه پنومونی ناشی از این باکتری به ترتیب ۲۵٪ و ۲۸٪ در ایالات متحده و آلمان گزارش شده است (۶۰ و ۶۱). در یک مطالعه توسط Edmond و همکاران، شیوع پنوموکوک ۱۵/۵٪ گزارش شده است (۶۲).

برخلاف این گزارش ها در سایر مناطق ایران، فراوانی استرپتوکوک پنومونیه در بیماران ۱/۵٪ تخمین زده شده است که در مقایسه با سایر کشورها بسیار کم است. فراوانی پنوموکوک در هلند، اسپانیا و چین به ترتیب ۲۲٪، ۳۶٪ و ۱۶/۶٪ گزارش شده است (۵۸ و ۶۳ و ۶۴) که در مقایسه با گزارش ما که نشانگر شیوع ایران بود ۱/۵٪ گزارش شده است. از طرف دیگر، در توافق با مطالعه Ahangarzadeh Rezaee و همکاران در گزارشی که در مورد کودکان مبتلا به سرطان گزارش شده است، مشخص شد که ۲٪ از بیماران مبتلا به عفونت ذات الریه بوده اند (۶۵). در این مطالعه نشان داده شده است که باکتری های پنوموکوک می توانند به عنوان یک عامل عفونی تهدید کننده زندگی در بیماران سرطانی در نظر گرفته شوند.

مورد دوم در عفونت های پنوموکوک وضعیت ناقل است که یکی از محدودیت های این مطالعات این بود که سن ناقلین ارزیابی شده یکسان نبودند. میانگین تعداد ناقلین پنوموکوک در جهان بین ۳ تا ۱۸٪ است (۵۳)، اما فراوانی استرپتوکوک پنومونیه در ناقل ها ۲۰٪ محاسبه شد. بر اساس این مطالعات، تعداد ناقلین پنوموکوک در مناطق ایران بالاتر از میانگین جهانی است. به دلایل مختلف عوامل دخیل در این پدیده شامل عدم رعایت مراقبت های بهداشتی و عدم واکسیناسیون منظم در گروه های سنی در معرض است. در سطح جهانی در مقالات علمی منتشر شده، مقاومت آنتی بیوتیکی استرپتوکوک پنومونیه در سال های اخیر به شدت در حال گسترش است. دانشمندان و پزشکان نیاز دارند که الگوهای مقاومت آنتی بیوتیکی برای ایزوله های حاصله از مننژیت و غیر مننژیت را متمایز نمایند. بر اساس نتایج مطالعات، در ایران بیشترین مقاومت دارویی استرپتوکوک پنومونیه به ترتیب کوتریموکسازول (حداکثر دامنه)، اریترومیسین و پنی سیلین است. در آفریقا،

Evaluation of Frequency, Drug Resistance and Serotyping of Streptococcus Pneumoniae in Iran: A Systematic Review

M. Yousefi (PhD)¹, M. Mohammadi (MSc)², D. Afshar (PhD)³, A. Nazari-Alam (PhD)^{*4}

1. Infectious Diseases Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, I.R.Iran

2. Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R.Iran

3. Department of Microbiology and Virology, Faculty of Medicine, Zanzan University of Medical Sciences, Zanzan, I.R.Iran

4. Infectious Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 23; 2021; PP: 189-198

Received: Feb 11st 2020, Revised: Aug 9th 2020, Accepted: Aug 31st 2020.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Streptococcus pneumoniae is one of the main etiologies of meningitis, pneumonia, sinusitis, and middle ear infection associated with significant morbidity and mortality. This report aims to review and report the serotype distribution and antimicrobial resistance patterns and determine the frequency of S. pneumoniae in Iran.

METHODS: A systematic literature review of the literature published from January 1990 to August 2020 was performed to identify articles that have been published in Google Scholar, Scopus, PubMed, SID, IranMedex, and Magiran databases that describe the serotype distribution, antimicrobial resistance patterns and frequency of S. pneumoniae in Iran. The search terms were "Streptococcus pneumoniae, Antibiotic resistance, Serotyping, Systematic review, and Iran". The exclusion criteria were review articles or case reports, reports only emphasizing on serogroups rather than serotypes, and having isolates fewer than 10.

FINDINGS: Of 56 reports, 33 publications that met our inclusion criteria were selected for data extraction and analysis. The frequency of S. pneumoniae in patients and carriers was estimated at 1.5% and 20%, respectively. Highest levels of resistance were against co-trimoxazole followed by penicillin, and erythromycin. The most common serotypes were 23F followed by 19F, 6A/B, 19A, and 18C.

CONCLUSION: Based on the results of this study, the inappropriate use of antibiotics and the subsequent spread of resistant pneumococcal isolates in our country is worrisome.

KEY WORDS: *Streptococcus Pneumoniae, Antibiotic Resistance, Serotyping, Systematic Review, Iran.*

Please cite this article as follows:

Yousefi M, Mohammadi M, Afshar D, Nazari-Alam A. Evaluation of Frequency, Drug Resistance and Serotyping of Streptococcus Pneumoniae in Iran: A Systematic Review. J Babol Univ Med Sci. 2021; 23: 189-98.

*Corresponding Author: A. Nazari-Alam (PhD)

Address: Infectious Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R.Iran

Tel: +98 31 55541112

E-mail: : nazarialam-a@kaums.ac.ir

References

1. Feldman C, Anderson R. Recent advances in the epidemiology and prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-338.
2. Rafiei Tabatabaei S, Fallah F, Afshar D, Nazari Alam A. Molecular identification and detection of streptococcus pneumoniae serotypes isolated from selected hospitals in tehran using multiplex PCR method. *J Babol Univ Med Sci*. 2019;21(1):46-52. [In Persian]
3. Anthony L, Meehan A, Amos B, Mtove G, Mjema J, Malahiyo R, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence and risk factors in HIV-positive children in Tanzania. *Int J Infect Dis*. 2012;16(10):e753-7.
4. Suaya JA, Mendes RE, Sings HL, Arguedas A, Reinert R-R, Jodar L, et al. *Streptococcus pneumoniae* Serotype Distribution and Antimicrobial Nonsusceptibility Trends Among Adults with Pneumonia in the United States, 2009–2017. *J Infect*. 2020;81(4):557-66.
5. Li M-C, Wang Y, Zhang H, Liu Y, Chen X-J, Yang H-W, et al. Serotype distribution and clinical characteristics associated with streptococcus pneumoniae among Chinese children and adults with invasive pneumococcal disease: a multicenter observational study. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(1):146-56.
6. Kim L, McGee L, Tomczyk S, Beall B. Biological and epidemiological features of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in pre-and post-conjugate vaccine eras: a United States perspective. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):525-52.
7. Khajeh Karamodini M, Sarvghad M, Alamian Samak khah S, Jahan Shahi A. Determination of the minimum inhibitory concentration of penicillin compared to pneumococcus. *Med J Mashhad Univ Med Sci*. 2001;44(73):84-90. [In Persian] Available from: <https://www.sid.ir/FA/JOURNAL/ViewPaper.aspx?id=14007>
8. Nazari Alam A, Tabatabaei SR, Hashemi A, Yousefi M, Hoseini Alfatemi SM. Characterization of 5 Episodes of Vancomycin Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* From Clinical Isolates in Tehran, Iran. *Archives of Clinical Infectious Diseases*. 2017;12(2): e57285.
9. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Suppl 2):S27-72.
10. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Hinedi K. Empiric antibiotic therapy in the treatment of community-acquired pneumonia in a general hospital in Saudi Arabia. *J Glob Infect Dis*. 2019;11(2):69-72.
11. Koliou MG, Andreou K, Lamnissos D, Lavranos G, Iakovides P, Economou C, et al. Risk factors for carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):144.
12. Mosleh MN, Gharibi M, Alikhani MY, Saidijam M, Vakhshiteh F. Antimicrobial susceptibility and analysis of macrolide resistance genes in *Streptococcus pneumoniae* isolated in Hamadan. *Iran J Basic Med Sci*. 2014;17(8):595-9.
13. Masomian M, Ahmad Z, Ti Gew L, Poh CL. Development of next generation *Streptococcus pneumoniae* vaccines conferring broad protection. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(1):132.
14. Rinta-Kokko H, Palmu AA, Auranen K, Nuorti JP, Toropainen M, Siira L, et al. Long-term impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease among children in Finland. *Vaccine*. 2018;36(15):1934-40.
15. Schiffner-Rohe J, Witt A, Hemmerling J, von Eiff C, Leverkus F-W. Efficacy of PPV23 in preventing pneumococcal pneumonia in adults at increased risk—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016 Jan 13;11(1):e0146338.
16. Beheshti M, Jabalameli F, Feizabadi MM, Bonakdar Hahsemi, F, Beigverdi R, Emameini M. Molecular characterization, antibiotic resistance pattern and capsular types of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolated from clinical samples in Tehran, Iran. *BMC Microbiol*. 2020;20:167.
17. Ghaemi EE, Fazeli MR, Tabaraei AJ, Vakili MA. The prevalence of pneumococci throat carrier in healthy school children in Gorgan. *J Urmia Univ Med Sci*. 2002;13(1):16-24. [In Persian]

18. Behnaz F, Firoosabadi L, Babaei-Zadeh A, Mohammad-Zadeh M. Prevalence of Pharyngeal Pneumococcal Carriers and Susceptibility Patterns among Children of Day Care Centers in Yazd District, Iran. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci.* 2004;12(1):65-9. [In Persian]
19. 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. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2006;18(3):119-26. [In Persian]
20. Sanaei Dashti A, Abdinia B, Karimi A. Nasopharyngeal carrier rate of *Streptococcus pneumoniae* in children: serotype distribution and antimicrobial resistance. *Arch Iran Med.* 2012;15(8):500-3.
21. Mirzaee H, Moniri R, Piroozmand A, Valipour M, Rezaei M, Yasini M, et al. Evaluating the prevalence of pneumococcal nasopharyngeal carriers and the related risk factors among students in Kashan. *Feyz (J Kashan Univ Med Sci).* 2014;17(6):597-601. [In Persian]
22. Sabory T, Ghadiri K, Abiri R, Elahi A, Poormohammadi Sh, Gharib AR. Incidence of nasopharyngeal carriers of *Streptococcus pneumoniae* and antibiotic resistance in the children in Kermanshah 2012. *J Nurs Educ.* 2016;4(4):90-7. [In Persian]
23. Bokaeian M, Khazaei HA, Javadimehr M. Nasopharyngeal Carriage, Antibiotic Resistance and Serotype Distribution of *Streptococcus Pneumoniae* among Healthy Adolescents in Zahedan. *Iran Red Crescent Med J.* 2011;13(5):328-33.
24. Gharailoo Z, Mousavi SF, Halvani N, Feizabadi MM. Antimicrobial Resistant Pattern and Capsular Typing of *Streptococcus Pneumoniae* Isolated from Children in Sistan -Baluchestan. *Maedica (Bucur).* 2016;11(3):203-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28694854/>
25. Abdoli S, Safamanesh S, Khosrojerdi M, Azimian A. Molecular Detection and Serotyping of *Streptococcus Pneumoniae* in Children with Suspected Meningitis in Northeast Iran. *Iran J Med Sci.* 2020;45(2):125-33.
26. Azarsa M, Moghadam SO, Rahbar M, Baseri Z, Pourmand MR. Molecular serotyping and genotyping of penicillin non-susceptible pneumococci: the introduction of new sequence types, Tehran, Iran. *New Microb New Infect.* 2019;32:100597.
27. Mohammadi Gharibani K, Azami A, Parvizi M, Khademi F, Mousavi SF, Arzanlou M. High Frequency of Macrolide-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Colonization in Respiratory Tract of Healthy Children in Ardabil, Iran. *Tanaffos.* 2019;18(2):118-25.
28. Ahmadi A, Yaghoobi S, Irajian G. Molecular analysis of PBP1A in *Streptococcus pneumoniae* isolated from clinical and normal flora samples in Tehran, Iran: a multicenter study. *Microb Drug Resist.* 2019;25(1):39-46.
29. Mousavi SF, Mirzaei B, Shaghaghi B, Jalali P, Setayesh T, Moosavi SH. Phenotypic and genotypic features of first biofilm forming nasopharyngeal colonized *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Iran J Microbiol.* 2017;9(4):200-7.
30. Gholamhosseini-Moghaddam T, Rad M, Mousavi SF, Ghazvini K. Detection of *lytA*, *pspC*, and *rrgA* genes in *Streptococcus pneumoniae* isolated from healthy children. *Iran J Microbiol.* 2015;7(3):156-60.
31. Moein Jahromi F, Kargar M, Doosti A, Mohammadalipour Z. Evaluation of Prevalence of *S. pneumoniae* pharyngeal carriers under 5 years of age by *lytA* gene detection. *Med Lab J.* 2016;10(6):1-6.
32. Ghahfarokhi SH, Mosadegh M, Ahmadi A, Pourmand MR, Azarsa M, Rahbar M, et al. Serotype Distribution and Antibiotic Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* Isolates in Tehran, Iran: A Surveillance Study. *Infect Drug Resist.* 2020;13:333-40.
33. Khotayi Q, Ashtiani MT, Makki N, Shekarabi D. Pneumococcal nasopharyngeal colonization during the first days of antibiotic treatment in pediatric patients. *Iran J Pediatr.* 2002;12(3):45-8. [In Persian]
34. Yosefi-Mashouf R, Hashemi SH, Shams S. Study of bacterial agents of meningitis in children and detection of antibiogram patterns in Hamadan. *Yafte.* 2004;5(2):31-9. [In Persian]
35. Rezaeizadeh G, Pourakbari B, Ashtiani MH, Asgari F, Mahmoudi S, Mamishi S. Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from cerebrospinal fluids in an Iranian referral pediatric center, 1998-2008. *Maedica (Bucur).* 2012;7(2):131-7.

36. 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. *Iran J Med Sci*. 2011;36(4):273-80.
37. Soltan Dallal MM, Jabari H, Rahimi Forushani A, Heidarzadeh S, Afrogh P, Sharifi Yazdi MK. Frequency and Resistance Patterns of *Streptococcus Pneumoniae* in Acute Otitis Media. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2013;23(98):28-35. [In Persian]
38. Mohsenpoor M, Mehrabi Tavana A, Ataee R, Ranjbar R, Mirnejad R. Isolation and Identification of *Streptococcus pneumoniae* from Admitted Patients in Tehran Hospitals in during 2013-2015. *Iran J Med Microbiol*. 2017;11(2):9-16. [In Persian]
39. Rafiei Tabatabaei S, Rahbar M, Nazari Alam A, Fallah F, Hashemi A, Yousefi M, et al. Detection of *pbp2b* gene and antimicrobial susceptibility pattern of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Tehran hospitals, Iran. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2017;5(1):e38891.
40. Oskoui M, Feizabadi M-M, Amirkhani A. Drug susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Tehran, Iran. *Arch Iranian Med*. 2003;6(3):192-5.
41. Jahanmehr SAH, Rajabi A, Soltani Radd M, Behzadian Nejad Gh. The resistance of *Streptococcus pneumoniae* against penicillin and other antibiotics. *Act Med Iran*. 2004;42(3):223-7.
42. Rajabi A, Soltani-Rad M, Behzadian Nejad G. Evaluation of antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* and determination MIC and MBC of selective antibiotics. *Hakim Health Sys Res*. 2000;3(4):316-21. [In Persian] Available from: <https://www.sid.ir/fa/Journal/ViewPaper.aspx?id=25452>
43. Oskoui M, Nobari S, Rahmati Ghezalgeh F, Shaghghi B, Amirmozafari N. Molecular characterization of PBP2b in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Iran J Med Microbiol*. 2010;4(1 And 2):9-16. [In Persian]
44. Haghi Ashtiani MT, Sadeghian M, Nikmanesh B, Pourakbari B, Mahmoudi S, Mamishi S. Antimicrobial susceptibility trends among *Streptococcus pneumoniae* over an 11-year period in an Iranian referral children Hospital. *Iran J Microbiol*. 2014;6(6):382-6.
45. Zargarzadeh A, Shirazian J, Zohrabi A. Evaluation of drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from spinal fluid and sputum in meningitis and pneumonia patients in Tehran hospitals in 2001-2002. *Pajoothane*. 2004;9(1):9-15. [In Persian] Available from: <http://pajoothane.sbmu.ac.ir/article-1-155-fa.html>
46. Abdinia B, Ahangarzadeh Rezaee M, Abdoli Oskouie S. Etiology and antimicrobial resistance patterns of acute bacterial meningitis in children: a 10-year referral hospital-based study in northwest Iran. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16(7):e17616.
47. 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. *Iran J Pediatr*. 2006;16(2):149-56. [In Persian]
48. Kargar M, Baghernejad M, Ghorbani Dalini S. The Role of *pbp1a*, *pbp2b* and *pbp2x* Genes in Penicillin Resistance in *Streptococcus pneumoniae* Strains Isolated from ICUs. *J Isfahan Med School*. 2012;30(175):1-8. [In Persian]
49. Hourri H, Rafiei Tabatabaei S, Saei Y, Fallah F, Rahbar M, Karimi A. Distribution of capsular types and drug resistance patterns of invasive pediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates in Teheran, Iran. *Int J Infect Dis*. 2017;57:21-6.
50. Talebi M, Sadeghi J, Ahmadi A, Lohrasbi V, Owlia P, Pourshafie MR. High Rate of Serotype Switching and Genetic Variations Indicates Widespread Recombination Between Clinical and Commensal Penicillin-Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in Tehran. *Microb Drug Resist*. 2019;25(6):865-73.
51. Mirzaei Ghazikalayeh H, Moniri R, Moosavi SGA, Rezaei M, Yasini M, Valipour M. Serotyping, Antibiotic Susceptibility and Related Risk Factors Aspects of Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Healthy School Students. *Iran J Public Health*. 2014;43(9):1284-90.
52. Mehrabi Tavana A, Ataee RA, Najde Gerami EH, Goya MM, Rahbar M. Serotyping of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from Tehran, Iran. *Iran J Med Microbiol*. 2009;2(3-4):67-72. [In Persian]

- 53.Ortqvist A, Hedlund J, Kalin M. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and clinical features. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26(6):563-74.
- 54.Singh J, Sundaresan S, Manoharan A, Shet A. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility pattern in children ≤ 5 years with invasive pneumococcal disease in India—A systematic review. *Vaccine*. 2017 16;35(35 Pt B):4501-9.
- 55.Zhao C, Xie Y, Zhang F, Wang Z, Yang S, Wang Q, et al. Investigation of Antibiotic Resistance, Serotype Distribution, and Genetic Characteristics of 164 Invasive Streptococcus pneumoniae from North China Between April 2016 and October 2017. *Infect Drug Resist*. 2020;13:2117-28.
- 56.Morais V, Texeira E, Suarez N. Next-generation whole-cell pneumococcal vaccine. *Vaccines (Basel)*. 2019;7(4):151.
- 57.Iroh Tam P-Y, Thielen BK, Obaro SK, Brearley AM, Kaizer AM, Chu H, et al. Childhood pneumococcal disease in Africa - A systematic review and meta-analysis of incidence, serotype distribution, and antimicrobial susceptibility. *Vaccine*. 2017;35(15):1817-27.
- 58.Hu J, Sun X, Huang Z, Wagner AL, Carlson B, Yang J, et al. Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b carriage in Chinese children aged 12-18 months in Shanghai, China: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2016;16:149.
- 59.Song J-H, Jung S-I, Ko KS, Kim NY, Son JS, Chang H-H, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical Streptococcus pneumoniae isolates in Asia (an ANSORP study). *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(6):2101-7.
- 60.Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015;372(9):835-45.
- 61.Cilloniz C, Rodriguez-Hurtado D, Torres A. Characteristics and Management of Community-Acquired Pneumonia in the Era of Global Aging. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(2):35.
- 62.Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(5):317-28.
- 63.Wyllie AL, Chu ML, Schellens MH, van Engelsdorp Gastelaars J, Jansen MD, van der Ende A, et al. Streptococcus pneumoniae in saliva of Dutch primary school children. *PLoS One*. 2014;9(7):e102045.
- 64.Lopez B, Cima MD, Vazquez F, Fenoll A, Gutierrez J, Fidalgo C, et al. Epidemiological study of Streptococcus pneumoniae carriers in healthy primary-school children. *Eur J Clin Microbiol*. 1999;18(11):771-6.
- 65.Ahangarzadeh Rezaee M, Abdinia B, Delpak A, Rezamand A. The Microbiologic Pattern in Pediatric Cancer Patients with Febrile Neutropenia and Bacteremia: A Referral Hospital-Based Study in Northwest of Iran. *Iran J Pediatr*. 2017;27(2):e9452.
- 66.Kim SH, Song J-H, Chung DR, Thamlikitkul V, Yang Y, Wang H, et al. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of Streptococcus pneumoniae isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(3):1418-26.
- 67.Mirnejad R, Jeddi F, Kiani J, Khoobdel M. Etiology of spontaneous bacterial peritonitis and determination of their antibiotic susceptibility patterns in Iran. *Asian Pac J Trop Dis*. 2011;1(2):116-8.