# کلونیزاسیون *استرپتوکوک پنومونیه* در خانواده و جامعه: الگوهای انتقال، اشتراک سروتیپی و پیامدهای اپیدمیولوژیک

**فاطمه اشرفیان[۱]، آمیتیس رمضانی[۲،۳]***

۱-بخش بیولوژی مولکولی انستیتو پاستور ایران
۲-بخش تحقیقات بالینی انستیتو پاستور ایران
۳- انجمن علمی متخصصین بیماری های عفونی و گرمسیری ایران

*نویسنده مسئول : آمیتیس رمضانی
نشانی برای مکاتبه: ramezaniamitis@gmail.com
دریافت مقاله: زمستان ۱۴۰۴
پذیرش برای چاپ: بهار ۱۴۰۵

## چکیده

*استرپتوکوک پنومونیه یکی از عوامل مهم عفونت‌های تنفسی و بیماری‌های تهاجمی در انسان است که کلونیزاسیون بدون علامت نازوفارنکس، مرحله‌ای اساسی در چرخه انتقال و گاه مقدمه بروز بیماری محسوب می‌شود. کودکان خردسال به دلیل تماس نزدیک با اعضای خانواده، حضور در مهدکودک و مدرسه و ویژگی‌های سیستم ایمنی، نقش مهمی در گردش این باکتری در جامعه دارند. خانواده به‌عنوان یکی از مهم‌ترین واحدهای انتقال عوامل عفونی، محیطی فراهم می سازد که در آن تماس مکرر و طولانی‌مدت میان کودکان و بزرگسالان می‌تواند در اکتساب، تداوم و انتشار پنوموکوک مؤثر باشد. بااین‌حال، شناسایی یک سروتیپ مشترک در دو عضو خانواده به‌تنهایی برای اثبات انتقال مستقیم یا تعیین جهت انتقال کافی نیست. بررسی کلونیزاسیون در سطح خانواده، در کنار مطالعات مبتنی بر جامعه، می‌تواند اطلاعات ارزشمندی درباره فراوانی ناقلی، تنوع سروتیپی، کلونیزاسیون هم‌زمان با چند سروتیپ و عوامل مؤثر بر انتقال فراهم سازد. این مقاله با مرور مفاهیم زیستی کلونیزاسیون، نقش خانواده و جامعه، روش‌های شناسایی مولکولی و محدودیت‌های استنباط انتقال، اهمیت رویکردهای طولی و مطالعات مولکولی با قدرت تفکیک بالا را در درک بهتر اپیدمیولوژی استرپتوکوک پنومونیه بررسی می‌کند.*

***واژگان کلیدی: استرپتوکوک پنومونیه، کلونیزاسیون نازوفارنکس، ناقلی، انتقال درون خانوادگی، سروتیپ، کلونیزاسیون هم‌زمان، اپیدمیولوژی مولکولی.***

## مقدمه

*استرپتوکوک پنومونیه* یکی از باکتری‌های مهم کلونیزه‌کننده دستگاه تنفسی فوقانی انسان است که می‌تواند از ناقلی بدون علامت تا بیماری‌های تهاجمی مانند پنومونی، باکتریمی و مننژیت را ایجاد کند. کلونیزاسیون نازوفارنکس نه‌تنها برای بقای باکتری و حفظ مخزن انسانی آن اهمیت دارد، بلکه یکی از مراحل اصلی انتقال پنوموکوک میان افراد محسوب می‌شود. در بسیاری از موارد، افراد ناقل هیچ علامت بالینی ندارند، اما می‌توانند در انتشار باکتری نقش داشته باشند ( ۱،۲).

کلونیزاسیون پنوموکوکی فرایندی پویا است که تحت تأثیر سن، وضعیت ایمنی میزبان، تماس‌های اجتماعی، ترکیب میکروبیوتای نازوفارنکس، مصرف آنتی‌بیوتیک و ویژگی‌های سویه باکتریایی قرار دارد. در کودکان خردسال، اکتساب و جایگزینی سروتیپ‌ها ممکن است در طول زمان تکرار شود. ازاین‌رو، بررسی یک نمونه در یک مقطع زمانی تنها تصویری از وضعیت کلونیزاسیون در همان زمان ارائه می‌دهد و الزاماً تاریخچه کامل ناقلی فرد را مشخص نمی‌کند( ۱،۳).

در مطالعات اپیدمیولوژیک، بررسی کودکان به‌تنهایی برای شناخت کامل چرخه انتقال کافی نیست. اعضای خانواده، به‌ویژه والدین، خواهران و برادران و سایر افرادی که تماس نزدیک و مستمر با کودک دارند، ممکن است در اکتساب یا انتشار پنوموکوک نقش داشته باشند. از سوی دیگر، افراد خانواده ممکن است با منبع مشترکی در محیط بیرون از خانه مواجه شوند. بنابراین، بررسی هم‌زمان کودکان و بزرگسالان خانواده می‌تواند به درک بهتر ارتباط میان کلونیزاسیون فردی و الگوهای انتقال در سطح خانواده کمک کند.

**۱.۱. روش بررسی**

این مقاله به‌صورت یک مرور روایتی با هدف بررسی شواهد موجود درباره کلونیزاسیون *استرپتوکوک پنومونیه* در نازوفارنکس و نقش خانواده و محیط‌های اجتماعی در انتقال و گردش این باکتری تدوین شد. برای شناسایی منابع مرتبط، جست‌وجو در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed و Scopus با استفاده از ترکیبی از کلیدواژه‌های مرتبط با *Streptococcus pneumoniae*، pneumococcal، colonization، nasopharyngeal carriage، transmission، household، family، daycare، serotype و serotype sharing انجام شد. مقالات مرتبط بر اساس میزان ارتباط با موضوع و محتوای موردنظر مقاله شناسایی و انتخاب شدند و یافته‌های مطالعات منتخب به‌صورت روایتی و تحلیلی بررسی و جمع‌بندی شدند. تمرکز اصلی بر الگوهای کلونیزاسیون و انتقال پنوموکوک، اشتراک سروتیپی میان افراد و اعضای خانواده، نقش محیط‌های اجتماعی از جمله مهدکودک و سایر عوامل مؤثر بر انتقال، و پیامدهای اپیدمیولوژیک این فرایندها بود.

**۲ .الگوها و ویژگی‌های کلونیزاسیون پنوموکوک**

**۲-۱ .نازوفارنکس به‌عنوان مخزن طبیعی پنوموکوک**

نازوفارنکس، محیطی مناسب برای استقرار و تکثیر *استرپتوکوک پنومونیه* فراهم می‌کند. برای کلونیزاسیون، باکتری باید به اپیتلیوم مخاطی متصل شود، در برابر عوامل دفاعی میزبان مقاومت کند و در رقابت با سایر میکروارگانیسم‌های موجود در این زیستگاه باقی بماند. کپسول پلی‌ساکاریدی، پروتئین‌های سطحی و سایر عوامل بیماری‌زایی باکتری در تعامل با میزبان و تداوم کلونیزاسیون نقش دارند (۱،۲).

با این‌حال، حضور پنوموکوک در نازوفارنکس الزاماً به بروز بیماری منجر نمی‌شود. بسیاری از افراد برای مدتی ناقل باقی می‌مانند و سپس باکتری را از دست می‌دهند یا با سروتیپ دیگری کلونیزه می‌شوند. احتمال پیشرفت از کلونیزاسیون به بیماری به عواملی از جمله ویژگی‌های باکتری، پاسخ ایمنی میزبان، عفونت‌های ویروسی هم‌زمان و شرایط بالینی فرد بستگی دارد (۴).

**۲-۲ .کلونیزاسیون گذرا و پایدار**

کلونیزاسیون ممکن است کوتاه‌مدت یا طولانی‌مدت باشد. در کلونیزاسیون گذرا، باکتری پس از مدت نسبتاً کوتاهی از نازوفارنکس حذف می‌شود؛ در حالی که کلونیزاسیون پایدار می‌تواند فرصت بیشتری برای انتقال و انتشار باکتری فراهم کند. با این حال، تمایز دقیق میان این دو وضعیت به نمونه‌گیری‌های مکرر و پیگیری در طول زمان نیاز دارد.

در یک مطالعه مقطعی، مثبت بودن نمونه نازوفارنکس نشان‌دهنده شناسایی باکتری یا ماده ژنتیکی آن در زمان نمونه‌گیری است و به‌تنهایی مدت ناقلی را مشخص نمی‌کند. به همین ترتیب، منفی بودن یک نمونه نیز لزوماً به معنای فقدان سابقه کلونیزاسیون نیست؛ زیرا بار باکتریایی، زمان نمونه‌گیری و حساسیت روش تشخیصی می‌توانند بر نتیجه آزمایش تأثیر بگذارند (۲،۵).

**۲-۳ .تنوع سروتیپی و کلونیزاسیون هم‌زمان**

تنوع آنتی‌ژنی کپسول پنوموکوک، مبنای تقسیم‌بندی آن به سروتیپ‌های مختلف است. یک فرد ممکن است در طول زمان با سروتیپ‌های متفاوت کلونیزه شود و در برخی شرایط، بیش از یک سروتیپ را به‌طور هم‌زمان در نازوفارنکس داشته باشد. این وضعیت، که به‌عنوان کلونیزاسیون هم‌زمان[1] شناخته می‌شود، در مطالعات اپیدمیولوژی مولکولی اهمیت ویژه‌ای دارد.

شناسایی یک سروتیپ در نمونه لزوماً به معنای حضور انحصاری آن سروتیپ نیست. در صورت وجود هم‌زمان چند سروتیپ، روش‌های آزمایشگاهی با حساسیت محدود ممکن است تنها سروتیپ غالب را شناسایی کنند. مطالعات مبتنی بر روش‌های مولکولی حساس‌تر نشان داده‌اند که شناسایی هم‌زمان چند سروتیپ می‌تواند به روش آزمایشگاهی و جمعیت مورد مطالعه وابسته باشد (۳،۶).

**۳ .خانواده به عنوان واحد اپیدمیولوژیک انتقال**

خانواده یکی از مهم‌ترین محیط‌های تماس نزدیک و مکرر میان افراد است. زندگی مشترک، تماس روزمره، استفاده از فضاهای بسته و تماس نزدیک میان کودکان و والدین می‌تواند فرصت مواجهه با ترشحات تنفسی را افزایش دهد. در این محیط، انتقال پنوموکوک ممکن است میان کودک و والدین، میان خواهران و برادران یا از طریق فردی که با چند عضو خانواده تماس دارد رخ دهد.

کودکان خردسال اغلب به دلیل تماس‌های نزدیک با همسالان و ویژگی‌های وابسته به سن، در گردش پنوموکوک نقش مهمی دارند. ورود کودک به مهدکودک یا محیط‌های تجمعی نیز ممکن است ارتباط میان چرخه انتقال در جامعه و چرخه انتقال در خانواده را تقویت کند. بااین‌حال، نقش هر عضو خانواده باید با توجه به سن، میزان تماس، وضعیت ناقلی و

---

[1] Co-colonization

زمان نمونه‌گیری بررسی شود؛ نمی‌توان بدون شواهد زمانی و مولکولی، کودک را همیشه منبع انتقال به والدین یا والدین را منبع انتقال به کودک دانست (۲،۵) .

**۳-۱ .اشتراک سروتیپی میان کودکان و والدین**

یکی از رویکردهای بررسی انتقال درون‌خانوادگی، مقایسه سروتیپ‌های شناسایی‌شده در کودکان و بزرگسالان هم‌خانه است. اگر یک سروتیپ در هر دو عضو خانواده مشاهده شود، این یافته با امکان مواجهه مشترک یا انتقال درون‌خانوادگی سازگار است. بااین‌حال، سروتیپ یک ویژگی آنتی‌ژنی نسبتاً کلی است و شناسایی یک سروتیپ یکسان الزاماً به معنای یکسان بودن سویه باکتریایی نیست (۷،۸،۹).برای مثال، ممکن است دو عضو خانواده سروتیپ ۱۹F داشته باشند، اما ایزوله‌های آن‌ها از نظر ژنتیکی متفاوت باشند. همچنین ممکن است هر دو فرد از منبع مشترکی در جامعه کلونیزه شده باشند. بنابراین، اشتراک سروتیپی باید به‌عنوان یک یافته اپیدمیولوژیک مهم تفسیر شود، نه مدرکی قطعی برای اثبات انتقال مستقیم.

در مطالعاتی که تنها یک بار از هر فرد نمونه‌گیری می‌شود، تعیین توالی زمانی اکتساب باکتری امکان‌پذیر نیست. برای مشخص کردن جهت انتقال، نمونه‌گیری طولی، اطلاعات دقیق درباره تماس‌ها و روش‌های مولکولی با قدرت تفکیک بالاتر، مانند توالی‌یابی کل ژنوم، می‌توانند اطلاعات دقیق‌تری فراهم کنند.

**۳-۲ .اهمیت تفاوت میان اشتراک سروتیپی و اشتراک سویه**

این تمایز از نظر روش‌شناختی و تفسیر یافته‌های اپیدمیولوژیک اهمیت زیادی دارد. سروتیپ‌بندی پنوموکوک بر اساس ویژگی‌های آنتی‌ژنی کپسول انجام می‌شود و به‌تنهایی قادر به تعیین هویت ژنتیکی سویه نیست؛ بنابراین، سویه‌های ژنتیکی متفاوت ممکن است سروتیپ یکسانی داشته باشند (۷،۸). ازاین‌رو، مشاهده یک سروتیپ مشترک در دو فرد، لزوماً به معنای اشتراک یک سویه یا انتقال مستقیم باکتری میان آن‌ها نیست و می‌تواند ناشی از حضور سویه‌های متفاوت با سروتیپ یکسان یا اکتساب باکتری از یک منبع مشترک باشد. تعیین ارتباط ژنتیکی سویه‌ها به روش‌های مولکولی با قدرت تفکیک بالاتر، مانند تعیین توالی چندجایگاهی[۲] و به‌ویژه توالی‌یابی کل ژنوم[۳] ، نیاز دارد. با این حال، حتی شناسایی سویه‌های ژنتیکی بسیار مشابه نیز به‌تنهایی جهت انتقال را مشخص نمی‌کند و تفسیر انتقال نیازمند ترکیب داده‌های ژنومی با اطلاعات تماس و نمونه‌گیری طولی است (7,9).

**۴ .عوامل مؤثر بر کلونیزاسیون در خانواده و جامعه**

کلونیزاسیون نازوفارنکس توسط *استرپتوکوک پنومونیه* تحت تأثیر مجموعه‌ای از عوامل مرتبط با میزبان، محیط زندگی، الگوهای تماس اجتماعی و ویژگی‌های زیستی باکتری قرار دارد. این عوامل به‌صورت مستقل عمل نمی‌کنند، بلکه ممکن است از طریق تعامل با یکدیگر بر احتمال اکتساب باکتری، مدت ناقلی، انتقال به سایر افراد و تنوع سروتیپی تأثیر بگذارند. ازاین‌رو، بررسی اپیدمیولوژی کلونیزاسیون مستلزم توجه هم‌زمان به ویژگی‌های فردی و شرایط خانوادگی و اجتماعی است (۱،۲).

**۴-۱ .سن و تماس با کودکان**

سن از عوامل مؤثر بر الگوی ناقلی پنوموکوک است. کودکان خردسال، به دلیل میزان بالاتر اکتساب باکتری و تماس نزدیک و مکرر با سایر کودکان، نقش مهمی در گردش پنوموکوک در خانواده و جامعه دارند. مطالعات طولی نشان داده‌اند که میزان اکتساب پنوموکوک در کودکان بیشتر از بزرگسالان است و کودکان بزرگ‌تر می‌توانند در انتقال سروتیپ‌های جدید به سایر اعضای خانواده نقش داشته باشند (۱،۲).

بنابراین، در بررسی اشتراک سروتیپی میان کودک و والد، باید تفاوت‌های سنی، الگوی تماس و تغییرات ناقلی در طول زمان در نظر گرفته شود؛ زیرا شناسایی یا عدم شناسایی یک سروتیپ در یک نوبت نمونه‌گیری، الزاماً بیانگر سابقه یا جهت انتقال آن در خانواده نیست (۲،۳).

**۴-۲ .اندازه خانواده و تراکم تماس**

اندازه خانواده و تعداد افراد ساکن در یک خانه می‌توانند بر فرصت مواجهه با پنوموکوک و احتمال انتقال آن تأثیر بگذارند. افزایش تعداد اعضای خانواده، به‌ویژه در حضور چند کودک خردسال، ممکن است دفعات تماس نزدیک میان افراد و فرصت انتقال باکتری را افزایش دهد.

بااین‌حال، تعداد اعضای خانواده به‌تنهایی شاخص دقیقی برای ارزیابی خطر انتقال نیست؛ زیرا عواملی مانند تعداد اتاق‌ها، فضای در دسترس، اشتراک اتاق خواب، تهویه محیط و مدت تماس نزدیک نیز در تعیین تراکم واقعی تماس نقش دارند. ازاین‌رو، تراکم تماس و شرایط زندگی خانوادگی ممکن است

---

[۲] Multilocus Sequence Typing (MLST)

[۳] Whole-Genome Sequencing (WGS)

اطلاعات دقیق‌تری درباره فرصت مواجهه با باکتری فراهم کنند (۴).

در مطالعات اپیدمیولوژیک، باید میان احتمال ناقلی در سطح فرد و احتمال وجود حداقل یک فرد ناقل در سطح خانواده تمایز قائل شد. همچنین، عواملی مانند وضعیت اقتصادی ـ اجتماعی، حضور کودکان در مهدکودک و الگوی تماس خارج از خانواده می‌توانند در ارتباط مشاهده‌شده میان اندازه خانواده و ناقلی نقش مخدوش‌کننده داشته باشند.

بنابراین، بررسی اندازه خانواده در کنار شاخص‌های تراکم تماس و شرایط محیطی، می‌تواند به درک بهتر الگوی گردش و انتقال پنوموکوک در خانوار کمک کند ( ۲،۳).

مطالعه مروری نظام‌مند Neal و همکاران، با بررسی ۸۲ مطالعه، عوامل مختلف مرتبط با ناقلی نازوفارنژیال پنوموکوک را ارزیابی کرده است. در این مرور، سن پایین، زندگی با کودکان خردسال، داشتن خواهر و برادر، حضور در مهدکودک و شرایط نامناسب اقتصادی ـ اجتماعی از عوامل مرتبط با افزایش احتمال ناقلی گزارش شدند (۴). همچنین، میزان ناقلی در کشورهای کم‌درآمد بیشتر از کشورهای پردرآمد بود. این یافته‌ها بر اهمیت ویژگی‌های خانوادگی و شرایط محیطی در الگوی انتشار و گردش پنوموکوک تأکید دارند (۱۱،۱۰).

**۴-۳ . مهدکودک، مدرسه و ارتباط خانواده با جامعه**

مهدکودک‌ها و مراکز نگهداری کودکان از محیط‌های مهم گردش و انتقال پنوموکوک هستند. تماس نزدیک و مکرر کودکان در این محیط‌ها می‌تواند احتمال اکتساب باکتری و مواجهه با سروتیپ‌هایی را که پیش‌تر در خانواده وجود نداشته‌اند، افزایش دهد. در نتیجه، حضور کودک در مهدکودک می‌تواند ارتباط میان گردش پنوموکوک در جامعه و ناقلی در خانواده را تقویت کند.

مدت و میزان حضور در مهدکودک، سن شروع مراقبت گروهی و تعداد کودکان حاضر از جمله متغیرهای مهم در بررسی این ارتباط هستند. بنابراین، در مطالعات ناقلی خانوادگی، سابقه حضور کودک در مهدکودک یا سایر محیط‌های تجمعی باید به‌عنوان یکی از عوامل مؤثر بر احتمال مواجهه و اکتساب پنوموکوک در نظر گرفته شود ( ۱،۲).

در یک مطالعه طولی ۹ماهه در سه مهدکودک فنلاند، ۵۹ کودک، ۱۱۷ عضو خانواده و ۳۷ نفر از کارکنان مهدکودک مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که ۶۶٪ از موارد اکتساب سروتیپ جدید در اعضای خانواده، با ناقلی هم‌زمان یا قبلی همان سروتیپ در کودک حاضر در مهدکودک همراه بوده است. این یافته، نقش مهدکودک‌ها را به‌عنوان یکی از محیط‌های مهم گردش پنوموکوک و ارتباط آن‌ها با الگوی ناقلی در خانواده برجسته می‌کند (۱۲).

**۴-۴ . مصرف آنتی‌بیوتیک و میکروبیوتای نازوفارنکس**

میکروبیوتای نازوفارنکس مجموعه‌ای از میکروارگانیسم‌هاست که در تعامل با یکدیگر و با میزبان زندگی می‌کنند. ترکیب این جامعه میکروبی می‌تواند بر استقرار، رشد و پایداری باکتری‌های مختلف، از جمله *استرپتوکوک پنومونیه* ، تأثیر بگذارد. رقابت برای اتصال به سطوح مخاطی، دسترسی به مواد مغذی، تولید ترکیبات مهارکننده و تعاملات میان گونه‌های باکتریایی از جمله سازوکارهایی هستند که ممکن است در تنظیم کلونیزاسیون نقش داشته باشند (۳،۵).

مصرف آنتی‌بیوتیک می‌تواند ترکیب میکروبیوتای نازوفارنکس را تغییر دهد و با کاهش برخی جمعیت‌های باکتریایی، شرایط متفاوتی برای استقرار یا رشد سایر میکروارگانیسم‌ها فراهم کند. جهت و میزان این تغییرات به نوع آنتی‌بیوتیک، طیف اثر، دوز، مدت درمان و حساسیت باکتری‌های موجود بستگی دارد. مرور مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که مصرف آنتی‌بیوتیک در برخی جمعیت‌ها با کاهش احتمال ناقلی پنوموکوک همراه بوده است؛ بااین‌حال، این ارتباط را نمی‌توان به همه انواع داروها و شرایط بالینی تعمیم داد. بنابراین، اثر مصرف آنتی‌بیوتیک بر ناقلی پنوموکوک باید با توجه به شرایط مطالعه و ویژگی‌های جمعیت مورد بررسی، تفسیر شود (۴) .

از سوی دیگر، مواجهه اخیر با آنتی‌بیوتیک ممکن است بر بار باکتریایی و در نتیجه احتمال شناسایی پنوموکوک در کشت تأثیر بگذارد. در چنین شرایطی، کاهش میزان شناسایی باکتری الزاماً به معنای حذف کامل آن از نازوفارنکس نیست و ممکن است تا حدی ناشی از کاهش بار باکتریایی و محدودیت حساسیت روش کشت باشد. ازاین‌رو، در تفسیر تفاوت‌های مشاهده‌شده در میزان ناقلی، باید میان تغییر واقعی در وضعیت کلونیزاسیون و تغییر در قابلیت شناسایی آزمایشگاهی تمایز قائل شد.

مصرف آنتی‌بیوتیک همچنین از منظر مقاومت میکروبی اهمیت دارد. فشار انتخابی ناشی از مصرف دارو می‌تواند به بقای باکتری‌های مقاوم منجر شود و ترکیب سویه‌های قابل‌شناسایی در جمعیت را تغییر دهد. بااین‌حال، شناسایی یک سروتیپ مشخص به‌تنهایی برای پیش‌بینی حساسیت آنتی‌بیوتیکی آن کافی نیست؛ زیرا مقاومت به آنتی‌بیوتیک می‌تواند میان سویه‌های متعلق به یک سروتیپ متفاوت باشد.

به همین دلیل، بررسی هم‌زمان سروتیپ و الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی می‌تواند اطلاعات اپیدمیولوژیک ارزشمندتری فراهم کند (۱۳).

در مطالعات خانوادگی، سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک باید برای هر عضو خانواده به‌طور جداگانه ثبت شود. ممکن است کودک به دلیل عفونت تنفسی یا سایر بیماری‌ها آنتی‌بیوتیک دریافت کرده باشد، درحالی‌که والدین او چنین سابقه‌ای نداشته باشند. این تفاوت می‌تواند بر نتایج کشت، بار باکتریایی و احتمال شناسایی سروتیپ‌ها اثر بگذارد و در نتیجه، مقایسه مستقیم وضعیت ناقلی اعضای خانواده را پیچیده کند.

علاوه بر مصرف آنتی‌بیوتیک، عفونت‌های ویروسی تنفسی و تغییرات ناشی از التهاب مخاطی نیز ممکن است بر تعامل میزبان و پنوموکوک تأثیر بگذارند. شواهد موجود نشان می‌دهد که کلونیزاسیون پنوموکوک در نازوفارنکس تحت تأثیر تعاملات پیچیده با سایر میکروارگانیسم‌های تنفسی، به‌ویژه ویروس‌ها، قرار دارد. عفونت‌های ویروسی مانند آنفلوانزا، رینوویروس و کرونا ویروس[۴]می‌توانند با تغییر شرایط مخاطی و پاسخ ایمنی میزبان، بر کلونیزاسیون، انتقال و پیامدهای عفونت پنوموکوکی اثر بگذارند؛ از سوی دیگر، حضور پنوموکوک نیز ممکن است بر خطر و شدت عفونت‌های ویروسی تأثیرگذار باشد. این تعاملات می‌توانند الگوی کلونیزاسیون و رقابت یا هم‌زیستی میان میکروارگانیسم‌های نازوفارنکس را تغییر دهند. همچنین، شواهدی وجود دارد که واکسیناسیون پنوموکوکی و کاهش کلونیزاسیون سروتیپ‌های تحت پوشش واکسن ممکن است بر خطر و شدت برخی عفونت‌های ویروسی نیز اثر بگذارد (۱۴). ازاین‌رو، زمان نمونه‌گیری نسبت به عفونت اخیر، مصرف دارو و وجود علائم تنفسی می‌تواند در تفسیر یافته‌ها اهمیت داشته باشد. بااین‌حال، رابطه میان عفونت ویروسی، تغییرات میکروبیوتا و کلونیزاسیون پنوموکوک چندعاملی است و نباید از یک ارتباط مقطعی، رابطه علّی مستقیم استنباط کرد (۱۴).

برای ارزیابی دقیق‌تر این ارتباطات، مطالعات آینده می‌توانند سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک در بازه زمانی مشخص، نوع و مدت درمان، سابقه عفونت تنفسی و نتایج کشت و سروتیپ‌بندی را به‌صورت استاندارد ثبت کنند. در صورت امکان، روش‌های مولکولی و بررسی ترکیب میکروبیوتا نیز می‌توانند به روشن شدن سازوکارهای مرتبط کمک نمایند. چنین رویکردی برای تمایز اثر مصرف آنتی‌بیوتیک بر کلونیزاسیون واقعی از اثر آن بر قابلیت شناسایی آزمایشگاهی اهمیت دارد (۴،۱۴).

### ۴-۵ .وضعیت اقتصادی ـ اجتماعی، شرایط محیطی و دسترسی به خدمات سلامت

شرایط اقتصادی ـ اجتماعی می‌توانند از طریق تأثیر بر محیط زندگی، تراکم تماس، تغذیه، دسترسی به خدمات سلامت و الگوی استفاده از آنتی‌بیوتیک با کلونیزاسیون پنوموکوک ارتباط داشته باشند. بااین‌حال، این ارتباطات معمولاً غیرمستقیم و وابسته به زمینه جمعیتی هستند و نباید وضعیت اقتصادی را به‌تنهایی عامل تعیین‌کننده ناقلی در نظر گرفت (۴).

شرایط مسکن، تعداد اتاق‌ها، تهویه و میزان تماس نزدیک میان افراد ممکن است بر فرصت انتقال عوامل عفونی تنفسی اثر بگذارند. در خانواده‌هایی که اعضا زمان زیادی را در فضای مشترک سپری می‌کنند، احتمال مواجهه مکرر با ترشحات تنفسی می‌تواند بیشتر باشد. بااین‌حال، ارزیابی دقیق این رابطه به اطلاعاتی فراتر از درآمد یا تعداد اعضای خانوار نیاز دارد (۱۰).

دسترسی به خدمات بهداشتی و سابقه واکسیناسیون نیز در تفسیر اپیدمیولوژی پنوموکوک اهمیت دارند. واکسن‌های کونژوگه پنوموکوکی می‌توانند ناقلی سروتیپ‌های هدف را کاهش دهند و در نتیجه بر الگوی گردش سروتیپ‌ها در جامعه تأثیر بگذارند. بنابراین، مقایسه جمعیت‌هایی با پوشش واکسیناسیون متفاوت، بدون ثبت وضعیت واکسیناسیون افراد، ممکن است به برداشت نادرست از تفاوت‌های مشاهده‌شده منجر شود (۱۵).

همچنین تفاوت در دسترسی به خدمات تشخیصی و کیفیت نمونه‌گیری ممکن است بر میزان ناقلی گزارش‌شده در مطالعات مختلف اثر بگذارد. در نتیجه، مقایسه نتایج مناطق جغرافیایی یا گروه‌های اجتماعی متفاوت باید با توجه به روش‌های آزمایشگاهی، ساختار جمعیت و شاخص‌های سلامت انجام شود (۴).

### ۵ .روش‌های تشخیص کلونیزاسیون و محدودیت‌های تفسیر

روش‌های متداول شناسایی *استرپتوکوک پنومونیه* در نمونه‌های نازوفارنکس شامل کشت، آزمون‌های بیوشیمیایی و روش‌های مولکولی مانند واکنش زنجیره‌ای پلیمراز[۵] هستند. کشت میکروبی امکان جداسازی باکتری زنده، تأیید هویت آن

---

[۴] SARS-CoV-2

[۵] Polymerase Chain Reaction(PCR)

و انجام بررسی‌های تکمیلی، از جمله سروتیپ‌بندی و تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی را فراهم می‌کند. بااین‌حال، حساسیت کشت به عوامل مختلفی مانند کیفیت و محل نمونه‌گیری، نحوه انتقال و نگهداری نمونه، بار باکتریایی، شرایط کشت و مصرف اخیر آنتی‌بیوتیک وابسته است. بنابراین، منفی بودن کشت لزوماً به معنای فقدان پنوموکوک در نازوفارنکس نیست. روش‌های مولکولی، به‌ویژه PCR و PCR کمی[۶] ، می‌توانند حساسیت شناسایی را افزایش دهند و در برخی شرایط امکان شناسایی مقادیر کم DNA باکتریایی را فراهم کنند. بااین‌حال، نتیجه این آزمون‌ها به هدف ژنی انتخاب‌شده، اختصاصیت پرایمرها و پروب‌ها، کیفیت استخراج DNA و آستانه تعریف نتیجه مثبت[۷] بستگی دارد. همچنین، شناسایی DNA باکتریایی به‌تنهایی اثبات‌کننده زنده بودن باکتری نیست. از سوی دیگر، استفاده از یک هدف ژنی به‌تنهایی ممکن است به دلیل وجود توالی‌های مشابه در گونه‌های نزدیک، مانند برخی اعضای گروه *استرپتوکوکوس میتیس*[۸] ، به نتایج مثبت کاذب منجر شود. به همین دلیل، استفاده از دو هدف ژنی مستقل مانند ***lytA*** **و** ***SP2020*** و ارزیابی تطابق نتایج آن‌ها می‌تواند اطمینان از شناسایی پنوموکوک را افزایش دهد (۱۷،۱۶).

در مطالعات سروتیپ‌بندی مولکولی نیز باید به دامنه و محدودیت روش مورد استفاده توجه شود. آزمون‌های مبتنی بر PCRمعمولاً تعداد مشخصی از سروتیپ‌ها یا گروه‌های سروتیپی را شناسایی می‌کنند و ممکن است همه سروتیپ‌های شناخته‌شده را پوشش ندهند. بنابراین، عدم شناسایی یک سروتیپ در روش محدود به پنل مشخص، الزاماً به معنای فقدان آن در نمونه نیست. علاوه بر این، در نمونه‌های حاوی چند سروتیپ، سروتیپ غالب ممکن است با حساسیت بیشتری شناسایی شود و سروتیپ‌های با تعداد کمتر از شناسایی باز بمانند. این محدودیت به‌ویژه در مطالعات بررسی کلونیزاسیون هم‌زمان اهمیت دارد (۱۶).

در تفسیر نتایج، باید میان شناسایی پنوموکوک در سطح نمونه و تعیین سویه تمایز قائل شد؛ زیرا شناسایی DNA پنوموکوک یا ژن‌های کپسولی، به‌ویژه با روش‌های PCR مستقیم، لزوماً امکان تعیین هویت ژنتیکی سویه یا ارتباط آن با سویه‌های شناسایی‌شده در افراد دیگر را فراهم نمی‌کند. همچنین، تفاوت در روش و نوع نمونه‌گیری، شرایط کشت و روش‌های مولکولی می‌تواند مقایسه میزان ناقلی میان مطالعات را محدود کند.

در مجموع، انتخاب روش تشخیصی باید متناسب با هدف مطالعه انجام شود. برای بررسی میزان ناقلی، شناسایی سروتیپ‌ها، تشخیص کلونیزاسیون هم‌زمان یا مقایسه ارتباط ژنتیکی سویه‌ها، ممکن است به روش‌ها و سطوح متفاوتی از بررسی آزمایشگاهی نیاز باشد. ازاین‌رو، گزارش دقیق روش نمونه‌گیری، شرایط کشت، اهداف ژنی PCR ، دامنه سروتیپ‌های قابل شناسایی و محدودیت‌های آزمون، برای تفسیر معتبر یافته‌های اپیدمیولوژیک ضروری است (۱۶).

## ۶ .پیامدهای اپیدمیولوژیک و اهمیت مطالعات جامعه‌محور

مطالعات کلونیزاسیون در خانواده و جامعه می‌توانند اطلاعات مکملی درباره مخزن انسانی پنوموکوک و گردش سروتیپ‌ها فراهم کنند. این مطالعات برای ارزیابی تغییرات اپیدمیولوژیک، بررسی عوامل خطر ناقلی و شناخت الگوهای احتمالی انتقال مفید هستند. بااین‌حال، برای ارزیابی پیامدهای بالینی، لازم است یافته‌های ناقلی در کنار داده‌های مربوط به بیماری‌های تهاجمی، وضعیت واکسیناسیون و حساسیت آنتی‌بیوتیکی بررسی شوند.

در ایران، یک مطالعه چندمرکزی در کودکان ۶ تا ۵۹ ماهه، پیش از معرفی واکسن کونژوگه پنوموکوک، ناقلی نازوفارنکس را در ۲۰/۴ درصد نمونه‌ها گزارش کرد. سروتیپ‌های 23F، 19F، ۱۴، 15B و 6A از سروتیپ‌های شایع بودند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که مطالعات ناقلی می‌توانند اطلاعات پایه مهمی درباره توزیع سروتیپی در جمعیت کودکان فراهم کنند؛ بااین‌حال، نتایج این مطالعه را نمی‌توان مستقیماً به میزان انتقال درون‌خانوادگی تعمیم داد، زیرا طراحی مطالعه متفاوت است (۱۸).

در مطالعه دیگری نیز سابقه ابتلا به عفونت‌های تنفسی، حضور در مهدکودک، سکونت در تهران و سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک از عوامل مرتبط با افزایش کلونیزاسیون پنوموکوکی بودند (۱۹).

مطالعات کلونیزاسیون در خانواده و جامعه اطلاعات مکملی درباره مخزن انسانی پنوموکوک، توزیع سروتیپ‌ها و الگوهای گردش این باکتری فراهم می‌کنند. از آنجا که نازوفارنکس محل اصلی استقرار پنوموکوک و ناقلان بدون علامت از منابع مهم انتشار آن هستند، بررسی ناقلی در جمعیت‌های مختلف

---

[۶] qPCR
[۷] Cycle threshold (Ct)
[۸] *Streptococcus mitis*

می‌تواند به شناسایی گروه‌های دارای احتمال بیشتر اکتساب و انتقال، عوامل مرتبط با ناقلی و الگوهای احتمالی انتشار باکتری کمک نماید.

یکی از کاربردهای مهم مطالعات جامعه‌محور، ارزیابی تغییرات ناشی از اجرای برنامه‌های واکسیناسیون پنوموکوکی است. واکسن‌های کونژوگه با کاهش ناقلی سروتیپ‌های هدف می‌توانند انتقال این سروتیپ‌ها را در جامعه کاهش دهند و از طریق اثرات غیرمستقیم، از افراد واکسینه‌نشده نیز محافظت کنند. در مقابل، کاهش سهم سروتیپ‌های هدف ممکن است با افزایش نسبی سروتیپ‌های غیرواکسنی همراه شود؛ پدیده‌ای که با عنوان جایگزینی سروتیپی[۹] شناخته می‌شود(۲۰).

به‌عنوان مثال، در یک مطالعه، توزیع سروتیپ‌های پنوموکوک در نازوفارنکس کودکان واکسینه‌شده و واکسینه‌نشده با واکسن کنژوگه ۱۳ ظرفیتی پنوموکوک (PCV13) متفاوت بود؛ به‌طوری‌که سروتیپ‌های غیرواکسنی در گروه واکسینه‌شده شیوع بیشتری داشتند. بنابراین، پایش ناقلی پس از اجرای برنامه واکسیناسیون باید علاوه بر میزان کلی ناقلی، تغییرات فراوانی و تنوع سروتیپ‌ها را نیز در بر گیرد(۱۹).

از سوی دیگر، پایش ناقلی باید در کنار مراقبت بیماری‌های پنوموکوکی، به‌ویژه بیماری پنوموکوکی تهاجمی[۱۰] ، انجام شود. فراوانی یک سروتیپ در ناقلی لزوماً با میزان بیماری‌زایی یا سهم آن در ایجاد بیماری تهاجمی متناسب نیست؛ زیرا سروتیپ‌های مختلف از نظر قابلیت تهاجم و ایجاد بیماری تفاوت دارند. بنابراین، برای ارزیابی اهمیت بالینی تغییرات سروتیپی، باید داده‌های ناقلی با اطلاعات مربوط به بروز بیماری، سروتیپ‌های عامل بیماری و الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی تلفیق شوند.

همچنین، بررسی تغییرات مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سویه‌های پنوموکوک در گردش، یکی دیگر از جنبه‌های مهم پایش جامعه‌محور است. تغییر فراوانی سروتیپ‌ها و کلون‌های باکتریایی در طول زمان، همراه با فشار انتخابی ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک، می‌تواند بر الگوی مقاومت در جمعیت اثر بگذارد. ازاین‌رو، پایش هم‌زمان ناقلی، توزیع سروتیپی و حساسیت آنتی‌بیوتیکی می‌تواند برای شناسایی روندهای اپیدمیولوژیک و برنامه‌ریزی مداخلات پیشگیرانه و درمانی ارزشمند باشد.

از نظر طراحی مطالعه، مطالعات مقطعی برای برآورد ناقلی و توصیف توزیع سروتیپ‌ها مناسب‌اند، درحالی‌که مطالعات طولی با نمونه‌گیری مکرر، امکان بررسی اکتساب و حذف باکتری، مدت کلونیزاسیون و الگوهای احتمالی انتقال را فراهم می‌کنند. تلفیق داده‌های اپیدمیولوژیک و تماس افراد با روش‌های مولکولی مانند MLST و توالی‌یابی کل ژنوم، در کنار پایش سروتیپ‌ها و مقاومت آنتی‌بیوتیکی، می‌تواند درک جامع‌تری از پویایی کلونیزاسیون و گردش پنوموکوک و نیز ارزیابی اثر برنامه‌های واکسیناسیون و تغییرات اپیدمیولوژیک فراهم کند(21).

**۷ .نتیجه‌گیری**

کلونیزاسیون نازوفارنکس مرحله‌ای اساسی در چرخه انتقال و اپیدمیولوژی *استرپتوکوک پنومونیه* است و ناقلان، به‌ویژه کودکان خردسال، نقش مهمی در حفظ و گردش این باکتری در خانواده و جامعه دارند. خانواده به‌عنوان محیطی با تماس نزدیک و مکرر، می‌تواند در اکتساب، انتقال و انتشار سروتیپ‌های مختلف پنوموکوک نقش داشته باشد.

بررسی هم‌زمان اعضای خانواده می‌تواند اطلاعات ارزشمندی درباره میزان ناقلی، توزیع سروتیپ‌ها و اشتراک سروتیپی فراهم کند. بااین‌حال، شناسایی سروتیپ یکسان در افراد به‌تنهایی نشان‌دهنده انتقال مستقیم یا تعیین‌کننده جهت انتقال نیست؛ زیرا سویه‌های ژنتیکی متفاوت می‌توانند سروتیپ یکسان داشته باشند و اکتساب از منابع مشترک یا تماس‌های خارج از خانه نیز ممکن است رخ دهد. بنابراین، تمایز میان اشتراک سروتیپی، اشتراک سویه و انتقال واقعی، برای تفسیر صحیح مطالعات اپیدمیولوژیک خانوادگی ضروری است.

الگوی ناقلی و گردش سروتیپ‌ها تحت تأثیر عواملی مانند سن، تماس‌های خانوادگی و اجتماعی، حضور در مهدکودک و مدرسه، مصرف آنتی‌بیوتیک و وضعیت واکسیناسیون قرار دارد. ازاین‌رو، با اجرای برنامه‌های واکسیناسیون پنوموکوکی، پایش مستمر ناقلی، تغییرات سروتیپی و مقاومت آنتی‌بیوتیکی و نیز ارتباط آن‌ها با بیماری پنوموکوکی تهاجمی اهمیت ویژه‌ای دارد.

در آینده، مطالعات طولی با نمونه‌گیری مکرر از اعضای خانواده و ثبت دقیق تماس‌های داخل و خارج از خانه، همراه با روش‌های مولکولی با قدرت تفکیک بالا، می‌توانند درک دقیق‌تری از پویایی کلونیزاسیون و مسیرهای انتقال فراهم کنند. در مجموع، تلفیق داده‌های ناقلی، ویژگی‌های مولکولی سویه‌ها و مراقبت بیماری‌های پنوموکوکی می‌تواند به ارزیابی اثر واکسیناسیون و شناسایی تغییرات الگوی سروتیپی و مقاومت آنتی‌بیوتیکی کمک کند.

---

[۹] Serotype replacement

[۱۰] Invasive Pneumococcal Disease (IPD)

## REFERENCE

1. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion. Nat Rev Microbiol. 2018;16(6):355–367.
2. Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. Lancet Infect Dis. 2004;4(3):144–154.
3. Althouse BM, Hammitt LL, Grant L, et al. Identifying transmission routes of Streptococcus pneumoniae and sources of acquisitions in high transmission communities. Epidemiol Infect. 2017;145(13):2750–2758.
4. Neal EFG, Chan J, Nguyen CD, Russell FM. Factors associated with pneumococcal nasopharyngeal carriage: a systematic review. PLOS Glob Public Health. 2022;2(4): e0000327.
5. Carvalho MGS, Tondella ML, McCaustland K, et al. Evaluation and improvement of real-time PCR assays targeting lytA, ply, and psaA genes for detection of pneumococcal DNA. J Clin Microbiol. 2007;45(8):2460–2466.
6. Dhoubhadel BG, Yasunami M, Nguyen HAT, et al. Bacterial load of pneumococcal serotypes correlates with their prevalence and multiple serotypes is associated with acute respiratoryinfections among children less than 5 years of age. PLoS One. 2014;9(10):e110777.
7. Sheppard CL, Groves N , Andrews N, et al. The Genomics of Streptococcus pneumoniae Carriage Isolates from UK Children and Their Household Contacts, Pre-PCV7 to Post-PCV13. Genes (Basel). 2019;10(9):687.
8. Dagerhamn J, Blomberg C, Browall S, et al. Determination of accessory gene patterns predicts the same relatedness among strains of Streptococcus pneumoniae as sequencing of housekeeping genes does and represents a novel approach in molecular epidemiology. J Clin Microbiol. 2008
9. Hackman J, Sheppard C, Phelan J, et al. Phylogenetic inference of pneumococcal transmission from cross-sectional data, a pilot study. Wellcome Open Res. 2023; 8:427
10. Parker AM, Jackson N, Awasthi S, et al. Upper respiratory Streptococcus pneumoniae colonization among working-age adults with prevalent exposure to overcrowding. Microbiol Spectr. 2024;12(8): e0087924.
11. Leino T, Auranen K, Jokinen J, et al. Pneumococcal carriage in children during their first two years: important role of family exposure. Pediatr Infect Dis J. 2001;20(11):1022–1027.
12. Leino T, Hoti F, Syrjänen R, et al. Clustering of serotypes in a longitudinal study of Streptococcus pneumoniae carriage in three day care centres. BMC Infect Dis. 2008; 8:173.
13. Andrejko K, Ratnasiri B, Lewnard JA. Association of pneumococcal serotype with susceptibility to antimicrobial drugs: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2022;75(1):131-140
14. Howard LM, Grijalva CG. Impact of respiratory viral infections on nasopharyngeal pneumococcal colonization dynamics in children. Curr Opin Infect Dis. 2024;37(3):170-175.
15. Davis SM, Deloria-Knoll M, Kassa HT, O'Brien KL. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage and invasive disease among unvaccinated people: review of evidence on indirect effects. Vaccine. 2013;32(1):133-145.
16. Miellet WR, Almeida ST, Trzciński K, Sá-Leão R. Streptococcus pneumoniae carriage studies in adults: importance, challenges, and key issues to consider when using quantitative PCR-based approaches. Front Microbiol. 2023; 14:1122276.
17. Satzke C, Turner P, Virolainen-Julkunen A, et al. Standard method for detecting upper respiratory carriage of Streptococcus pneumoniae: updated recommendations from the World Health Organization Pneumococcal Carriage Working Group. Vaccine. 2013 Dec 17;32(1):165-79.

18. Rohani M, Ashrafian F, Sorouri R, et al. Baseline epidemiology study of nasopharyngeal carriage and serotypes of Streptococcus pneumoniae in children aged 6–59 months prior to the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Iran. J Infect Public Health. 2026;19(6):103242.
19. Ashrafian F, Sadat Larijani M, Haji Maghsoudi S, et al. Nasopharyngeal carriage, serotype distribution, and antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae among PCV13-vaccinated and-unvaccinated children in Iran. Vaccines. (2025) 13(7), 707.
20. Ashrafian F, Sadat Larijani M, Azerang P, Ramezani A. The Role of Pneumococcal Vaccination in Altering Circulating Serotypes in the Community: Risk or Benefit. Iranian Journal of Infectious Diseases. (2025) 29(106), 65-73. magiran.com/p2874675
21. Chan J, Nguyen CD, Dunne EM, et al. Using pneumococcal carriage studies to monitor vaccine impact in low- and middle-income countries. Vaccine. 2019;37(43):6299-6309