

Evaluating the prevalence of pneumococcal nasopharyngeal carriers and the related risk factors among students in Kashan

Mirzaee H¹, Moniri R^{2,3*}, Piroozmand A³, Valipour M³, Rezaei M³, Yasini M³, Mousavi GA⁴

1- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.

2- Anatomical Sciences Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.

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

4- Trauma Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.

Received January 6, 2013; Accepted May 8, 2013

Abstract:

Background: *Streptococcus pneumoniae*, as an important human pathogen, is a leading cause of serious infections (e.g., sepsis, pneumonia and meningitis). Nasopharyngeal colonization is often the first step in the development of pneumococcal infections. The aim of this study was to determine the prevalence of *S. pneumoniae* serotypes in the nasopharynx of students in Kashan and its related risk factors.

Materials and Methods: This cross-sectional study was conducted on 1289 students in Kashan from November 2011 to December 2012. Demographic and clinical data were collected from patients using a questionnaire. Samples were cultured on a selective media. Moreover, *S. pneumoniae* strains were identified using gram staining, detecting alpha hemolysis, catalase, optochin susceptibility and bile solubility tests.

Results: One-hundred eighty one out of 1289 (14%) students were carriers for nasopharyngeal *S. pneumoniae*. There was a significant correlation between sex, age, previous respiratory infections, asthma, runny nose and previous hospitalization with an increased rate of the pneumococcal carriers.

Conclusion: According to the high prevalence of pneumococcal carriers and a significant correlation between increased rates of colonization and sex, age, previous respiratory infections, asthma, runny nose and previous hospitalization, applying preventive strategies such as student vaccination seems to be necessary.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, Nasopharyngeal carriers, Students

* Corresponding Author.

Email: moniri@kaums.ac.ir

Tel: 0098 913 361 2636

Fax: 0098 361 555 1112

Conflict of Interests: *No*

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences January, 2014; Vol. 17, No 6, Pages 597-601

Please cite this article as: 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* 2014; 17(6): 597-601.

بررسی فراوانی حاملین استرپتوکوکوس پنومونیه در نازوفارنکس دانش آموزان شهر کاشان و عوامل موثر بر آن

حامد میرزایی^۱، رضوان منیری^{۲*}، احمد پیروزمند^۳، مهدی ولی پور^۴، مریم رضایی^۵، مریم یاسینی^۵، سید غلامعباس موسوی^۶

خلاصه:

سابقه و هدف: استرپتوکوک پنومونیه به عنوان یکی از مهم ترین عوامل ایجاد کننده عفونت های شدید مانند سپسیس، پنومونی و مننژیت شناخته شده است. کلونیزاسیون در ناحیه نازوفارنکس به عنوان مرحله آغازین تمام عفونت های ایجاد شده توسط استرپتوکوک پنومونیه شناخته می شود. این مطالعه به منظور تعیین فراوانی استرپتوکوک پنومونیه در نازوفارنکس دانش آموزان سطح شهر کاشان و عوامل خطر آن انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: این مطالعه به صورت مقطعی بر روی ۱۲۸۹ نفر از دانش آموزان کاشان از آبان ۱۳۹۰ تا آذر ۱۳۹۱ انجام پذیرفت. اطلاعات مربوط به ویژگی بالینی و خصوصیات دموگرافیک توسط والدین دانش آموزان جمع آوری شد. نمونه ها بر روی محیط انتخابی کشت داده شدند و با استفاده از رنگ آمیزی گرم، بررسی همولیز آلفا، تست کاتالاز، حساسیت به اپتوجین و حلالیت در صفرا به عنوان پنوموکوک شناخته شدند.

نتایج: ۱۸۱ نفر از دانش آموزان (۱۴ درصد) حامل استرپتوکوک پنومونیه در ناحیه نازوفارنکس بودند. ارتباط معنی داری بین سن، جنس، بیماری های تنفسی قبلی، آسم، آب ریزش بینی و بستری شدن قبلی در بیمارستان با افزایش حاملین استرپتوکوک پنومونیه مشاهده گردید. **نتیجه گیری:** با توجه به شیوع بالا و ارتباط افزایش کلونیزاسیون با سن، جنس، بیماری تنفسی قبلی، آسم، آب ریزش بینی و سابقه بستری شدن در بیمارستان انجام امور پیشگیری کننده از بروز کلونیزاسیون مانند واکسیناسیون در دانش آموزان ضروری به نظر می رسد.

واژگان کلیدی: استرپتوکوکوس پنومونیه، حاملین نازوفارنکس، دانش آموزان

دو ماه نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره هفدهم، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۳۹۲، صفحات ۶۰۱-۵۹۷

مقدمه

با وجود ایجاد بیماری های شدید، استرپتوکوکوس پنومونیه به صورت کومنسال در بینی، نازوفارنکس و گلو حضور دارد. در نمونه های جدا شده از بینی و نازوفارنکس کودکان میزان شیوع این باکتری یکسان است [۳،۲]. شیوع کلونیزاسیون استرپتوکوکوس پنومونیه با توجه به سن، سلامتی و شرایط اجتماعی و اقتصادی جمعیت مورد نظر از ۷ تا ۹۹ درصد متغیر است. اگر چه این باکتری به طور معمول به بیش از ۹۰ سروتپ تقسیم می شود، اما تنها سروتپ های خاصی از استرپتوکوکوس پنومونیه از نازوفارنکس جدا شده است. انتشار سروتپ ها موقتی و بر اساس منطقه جغرافیایی متفاوت است. انتشار سروتپ های جدا شده از جمعیت های حامل اغلب به صورت تئوری، شاخصی برای واکسن- های پوشش دهنده است [۴]. ویژگی های بالینی و خصوصیات دموگرافیک از قبیل سن، جمعیت، حضور در مراکز مراقبتی، بعد خانوار، تعداد برادر یا خواهر، فقر، استعمال دخانیات و استفاده اخیر از آنتی بیوتیک با افزایش کلونیزاسیون استرپتوکوکوس پنومونیه ارتباط دارند [۵،۴]. مطالعات اپیدمیولوژی که نشان دهنده حاملین استرپتوکوکوس پنومونیه هستند به دلایل ذیل حائز اهمیت می باشند: اول، کلونیزاسیون در افراد سالم پیش نیاز توسعه بیماری های مهاجم و غیر مهاجم بوده و کاهش کلونیزاسیون با کاهش میزان عفونت های استرپتوکوکی در ارتباط می باشد [۶،۴]. دوم، ناقلین سالم به عنوان

استرپتوکوکوس پنومونیه یکی از مهم ترین پاتوژن های تولید کننده عفونت های انسانی در سراسر جهان است. این باکتری شایع ترین عامل پنومونی باکتریایی اکتسابی از جامعه و اوتیت میانی است و هم چنین می تواند موجب مننژیت و سپسیس شود. تخمین زده می شود که بیماری های پنوموکوکی سالیانه عامل مرگ ۱/۶ میلیون نفر باشند [۱].

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد میکروب شناسی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۲ استاد، مرکز تحقیقات علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۳ استاد، گروه میکروب شناسی و ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۴ دانشیار، گروه میکروب شناسی و ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۵ کارشناس ارشد میکروب شناسی، گروه میکروب شناسی و ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۶ مربی، مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

* نشانی نویسنده مسئول:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب روانی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، مرکز تحقیقات علوم تشریح

دوره نویسی: ۰۳۶۱ ۵۵۵۱۱۱۲

تلفن: ۰۹۱۳۳۶۱۲۶۳۶

پست الکترونیک: moniri@kaums.ac.ir

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۲/۲/۱۸

تاریخ دریافت: ۹۱/۱۰/۱۷

۱۹ سال متغیر بود. ۷۱۹ نفر از دانش آموزان پسر (۵۵/۸ درصد) و ۵۷۰ نفر دختر (۴۴/۲ درصد) بودند. ۲۳۶ نفر (۱۸/۳ درصد) از دانش آموزان در محدوده سنی ۷ تا ۹ سال، ۲۸۹ نفر (۲۲/۴ درصد) در محدوده سنی ۱۰ تا ۱۲ سال و ۴۱۴ نفر (۳۲/۱ درصد) در محدوده سنی ۱۳ تا ۱۵ سال و ۳۵۰ نفر (۲۷/۲ درصد) در محدوده سنی ۱۶ سال به بالا بودند. میانگین تعداد اعضای خانواده دانش آموزان $1/18 \pm 1/17$ نفر بود. ۱۶۶ نفر (۱۲/۹ درصد) از دانش آموزان دارای خانواده ۲ و ۳ نفره، ۵۹۷ نفر (۴۶/۳ درصد) دارای خانواده ۴ نفره و ۵۲۶ نفر (۴۰/۸ درصد) از آن‌ها دارای خانواده پنج نفره و بیشتر بودند. ۶۷۳ نفر (۵۲/۲ درصد) دارای تراکم (خوابیدن بیش از دو نفر در یک اتاق) بودند و ۲۱۴ نفر از دانش آموزان (۱۶/۶ درصد) افراد سیگاری در خانه داشتند. ۱۱۳ نفر (۸/۸ درصد) از نظر وضعیت اقتصادی ضعیف و ۱۱۷۶ نفر (۹۱/۲ درصد) متوسط و متوسط به بالا گزارش شدند. ۲۰۷ نفر (۱۶/۱ درصد) از دانش آموزان سابقه استفاده از آنتی بیوتیک در ۱۵ روز گذشته را داشتند. ۲۳۷ نفر از دانش آموزان (۱۸/۴ درصد) سابقه بستری شدن در بیمارستان را داشتند. ۷۶ نفر (۵/۹ درصد) دارای عفونت تنفسی مکرر بودند. ۱۷۲ نفر (۱۳/۳ درصد) دارای عفونت تنفسی قبلی بودند. ۳۳ نفر (۲/۶ درصد) مبتلا به آسم بوده و ۲۲۷ نفر (۲۱/۵ درصد) دارای آب‌ریزش بینی در زمان نمونه‌گیری بودند. در مجموع، ۱۸۱ نفر از دانش آموزان (۱۴ درصد) حامل استرپتوکوک پنومونیه در ناحیه نازوفارنکس بودند. جدول شماره ۱ توزیع فراوانی حاملین استرپتوکوکوس پنومونیه در دانش آموزان مورد مطالعه بر حسب عوامل خطر کولونیزاسیون را نشان می‌دهد.

بحث

فراوانی کولونیزاسیون استرپتوکوکوس پنومونیه در این مطالعه ۱۴ درصد بود. کولونیزاسیون نازوفارنکس استرپتوکوکوس پنومونیه در نقاط مختلف جهان تفاوت‌های زیادی را نشان می‌دهد که این مسئله احتمالاً به دلیل تفاوت در جمعیت مورد مطالعه است و با سن، نژاد و وضعیت اقتصادی و همچنین تفاوت در نمونه‌گیری و تکنیک‌های جداسازی مرتبط است [۹]. برخی ویژگی‌های بالینی و خصوصیات دموگرافیک از جمله سن، نژاد، بعد خانوار، استعمال دخانیات (فعال یا غیر فعال)، مصرف اخیر آنتی بیوتیک، و وضعیت اقتصادی را با افزایش کولونیزاسیون استرپتوکوک پنومونیه مرتبط دانسته‌اند [۱۳، ۴]. فراوانی ناقلین در نیجریه که در گروه سنی تقریباً مشابه ۵ تا ۱۴ ساله (۱۱/۹ درصد) با مطالعه حاضر انجام شد هم‌خوانی دارد [۱۴].

مخازن استرپتوکوکوس پنومونیه به دیگران در جامعه و بیمارستان عمل می‌کنند [۸، ۷]. سوم، سویه‌های حاملین به‌عنوان شاخص‌های مقاومت دارویی و برای پیش‌بینی انتشار سروتیپ‌های پنوموکوک و واکسن‌های پوشش‌دهنده به‌کار می‌روند [۹]. کولونیزاسیون باکتری هم‌چنین منجر به ایجاد رقابت داخل گونه‌ای می‌شود و برخی از سویه‌های باکتریایی به‌طور مثبت یا منفی با کولونیزاسیون همراه ارتباط دارند [۱۰-۱۲]. در نظر گرفتن اطلاعات انتشار سروتیپ‌های پنوموکوک، هم‌چنین ویژگی‌های کلینیکی و انتشار جغرافیایی مرتبط با کولونیزاسیون استرپتوکوک پنومونیه برای طراحی و ارائه راه‌حل‌هایی برای جلوگیری و کنترل این عفونت‌ها مهم است. هدف از این مطالعه تعیین فراوانی استرپتوکوکوس پنومونیه در نازوفارنکس دانش آموزان مقاطع مختلف شهر کاشان و تعیین عوامل موثر بر آن بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی بر روی ۱۲۸۹ دانش آموز (۷۱۹ نفر پسر و ۵۷۰ نفر دختر) مقاطع مختلف تحصیلی از ۱۶ مدرسه که به‌صورت خوشه‌ای و تصادفی انتخاب شده بودند، طی آبان ۱۳۹۰ تا آذر ۱۳۹۱ در کاشان انجام پذیرفت. پس از کسب مجوز (شماره ۱۱۴۹۰۸-۲۰/۹/۹۰) از اداره کل آموزش و پرورش استان اصفهان و رضایت کتبی از والدین دانش آموزان اطلاعات مربوط به هر دانش آموز از طریق پرسشنامه‌ای که در اختیار والدین قرار گرفته بود، گردآوری شد. پرسشنامه حاوی اطلاعات سن، جنس، تراکم، استعمال دخانیات توسط اعضای خانواده، مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک و آب‌ریزش بینی بود. نمونه‌های نازوفارنکس توسط سواب استریل جمع‌آوری شد و بلافاصله بر روی محیط بلاد آگار (Merck) حاوی ۵ درصد خون گوسفند و ۵ میکروگرم در میلی‌لیتر جنتامایسین کشت داده شدند. محیط بلاد آگار به مدت ۲۴ ساعت در ۳۷ درجه سانتی‌گراد به همراه ۵ درصد CO_2 انکوبه شدند. باکتری‌های رشد کرده در محیط‌های کشت بر اساس رنگ‌آمیزی گرم، شکل کلونی، همولیز آلفا، تست کاتالاز، حساسیت به اپتوچین، و حلالیت در صفرا به‌عنوان استرپتوکوکوس پنومونیه شناخته شدند. اطلاعات در نرم افزار SPSS ویرایش ۱۶ درج شده و آنالیز نتایج با آزمون‌های آماری مجذور کای و فیشر دقیق انجام پذیرفت. $P < 0/05$ به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. به دلیل اینکه نمونه به‌صورت خوشه‌ای جمع‌آوری شده است، در تمام آنالیزها design effect مورد توجه قرار گرفت.

نتایج

افراد مورد مطالعه شامل ۱۲۸۹ دانش‌آموز مقاطع مختلف با میانگین سنی $13/08 \pm 3/246$ سال بودند و دامنه سنی آنها از ۷ تا

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی حاملین استرپتوکوکوس پنومونیه در دانش آموزان مورد مطالعه بر حسب عوامل خطر کلونیزاسیون

فاکتورهای خطر	حاملین استرپتوکوکوس	تعداد (درصد)	P	OR	CI 95%	
					Lower	Upper
جنس	پسر (۷۱۹)	۱۵۸ (۲۲)	<۰/۰۰۱	۶/۶	۱۰/۵	۴/۲
	دختر (۵۷۰)	۲۳ (۴)				
افراد سیگاری در خانه	دارد (۱۷۸)	۳۶ (۱۶/۸)	۰/۲	۱/۲	۱/۹	.۸
	ندارد (۹۳۰)	۱۴۵ (۱۳/۵)				
تراکم	≥۲ (۵۷۲)	۱۰۱ (۱۵)	۰/۲۹	۱/۱۸	۱/۶	۰/۸۶
	<۲ (۵۳۶)	۸۰ (۱۳)				
بیماری تنفسی قبلی	دارد (۱۳۴)	۳۸ (۲۲/۱)	۰/۰۰۱	۱/۹	۲/۸	۱/۲۹
	ندارد (۹۷۴)	۱۴۳ (۱۲/۸)				
بیماری تنفسی مکرر	دارد (۶۲)	۱۴ (۱۸/۴)	۰/۲۵	۱/۴	۲/۵	۰/۷۷
	ندارد (۱۰۴۶)	۱۶۷ (۱۳/۸)				
مصرف قبلی آنتی بیوتیک	دارد (۱۷۱)	۳۶ (۱۷/۴)	۰/۱۳	۱/۳	۲/۰۲	۰/۹
	ندارد (۹۳۷)	۱۴۵ (۱۳/۴)				
آسم	دارد (۲۴)	۹ (۲۷/۳)	۰/۰۲۷	۲/۳	۵/۱	۱/۰۸
	ندارد (۱۰۸۴)	۱۷۲ (۱۳/۷)				
آب‌ریزش بینی	دارد (۲۱۹)	۵۸ (۲۰/۹)	<۰/۰۰۱	۱/۹	۲/۷	۱/۳۵
	ندارد (۸۸۹)	۱۲۳ (۱۲/۲)				
سابقه بستری شدن در بیمارستان	دارد (۱۹۰)	۴۷ (۱۹/۸)	۰/۰۰۵	۱/۶۹	۲/۴	۱/۱۷
	ندارد (۹۱۸)	۱۳۴ (۱۲/۷)				

عنوان عاملی در افزایش کلونیزاسیون باکتری‌های پاتوژن در نظر گرفته شوند. در مطالعه حاضر و برخی از مطالعات مشابه عفونت تنفسی قبلی با افزایش میزان کلونیزاسیون استرپتوکوک پنومونیه در دانش آموزان ارتباط معنی‌داری را نشان می‌دهد [۱۸]. وضعیت‌های آلرژیک از قبیل آسم و آب‌ریزش بینی از جمله عوامل موثر در کلونیزاسیون در نظر گرفته می‌شوند که این مسئله در این مطالعه به-عنوان عامل موثر شناخته شده است و با مطالعات مشابه هم‌خوانی نشان می‌دهد [۲۱]. هم‌چنین، در این مطالعه افزایش کلونیزاسیون با سابقه بستری شدن در بیمارستان ارتباط معنی‌داری نشان می‌دهد که با مطالعات قبلی هم‌خوانی دارد [۲۲].

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که شیوع حاملین استرپتوکوک پنومونیه قابل توجه بوده و افزایش کلونیزاسیون با سن، جنس، بیماری تنفسی قبلی، آسم، آب‌ریزش بینی و سابقه بستری شدن در بیمارستان ارتباط معنی‌داری را نشان می‌دهد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد میکروبی شناسی (شماره ۹۰۳۵) می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی کاشان اجرا شده است. از اداره کل آموزش و پرورش استان

مطالعه‌ای که در کنیا در سال ۲۰۰۸-۲۰۰۶ در گروه سنی ۳ تا ۲۳ سال انجام شد و مطالعه‌ای که در ونزوئلا در سال ۲۰۱۰ انجام شد، میزان بالاتری از شیوع کلونیزاسیون استرپتوکوک پنومونیه (به ترتیب ۶۶ و ۲۸ درصد) را نشان می‌دهند [۱۵،۹]. در مطالعه حاضر بین سن، جنس، عفونت تنفسی قبلی، آسم، آب‌ریزش بینی، بستری شدن قبلی در بیمارستان و افزایش کلونیزاسیون استرپتوکوک پنومونیه در نازوفارنکس ارتباط معنی‌داری مشاهده شد. در این مطالعه بالاترین فراوانی کلونیزاسیون در دو گروه سنی ۱۰-۱۲ سال (۱۹/۹ درصد) و ۱۳-۱۵ سال (۴۳/۱ درصد) مشاهده گردید ($P=۰/۰۰۴$). به‌طور کلی فراوانی حاملین استرپتوکوک پنومونیه با افزایش سن کاهش می‌یابد. شیوع این باکتری در نمونه‌های گرفته شده از کودکان زیر ۷ سال بیشتر بوده، اما در افراد بالای ۱۶ سال به ندرت یافت می‌شود [۱۷،۱۶]. به نظر می‌رسد اوج فراوانی کلونیزاسیون در سنین ۲ تا ۳ سالگی بوده و تا سن ۱۶ سالگی به تدریج کاهش یافته و سپس در افراد بالای ۶۵ سال به تدریج افزایش می‌یابد [۵]. این رابطه معکوس دلیلی بر شیوع بیشتر بیماری‌های تنفسی در نوزادان و کودکان نسبت به بالغین می‌باشد [۱۸،۱۲]. در مطالعه حاضر کلونیزاسیون در دانش آموزان پسر میزان بالاتری را نشان می‌دهد، در حالی که در مطالعات دیگر ارتباطی با جنس و کلونیزاسیون دیده نشده است [۲۱-۱۸]. عفونت‌های تنفسی قبلی به‌خصوص عفونت‌های ویروسی با توجه به - اثرات مخربی که بر سیستم ایمنی موضعی می‌گذارند، می‌توانند به-

References:

- [1] Valenzuela MT, O'Loughlin R, De La Hoz F, Gomez E, Constenla D, Sinha A, et al. The burden of pneumococcal disease among Latin American and Caribbean children: review of the evidence. *Rev Panam Salud Publica* 2009; 25(3): 270-9.
- [2] Greenberg D, Broides A, Blancovich I, Peled N, Givon-Lavi N, Dagan R. Relative importance of nasopharyngeal versus oropharyngeal sampling for isolation of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from healthy and sick individuals varies with age. *J Clin Microbiol* 2004; 42(10): 4604-9.
- [3] Rapola S, Salo E, Kiiski P, Leinonen M, Takala AK. Comparison of four different sampling methods for detecting pharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in children. *J Clin Microbiol* 1997; 35(5): 1077-9.
- [4] Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(3): 144-54.
- [5] García-Rodríguez JA, Fresnadillo Martínez MJ. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 Suppl S2: 59-73.
- [6] McNally LM, Jeena PM, Gajee K, Sturm AW, Tomkins AM, Coovadia HM, et al. Lack of association between the nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in HIV-1-infected South African children. *J Infect Dis* 2006; 194(3): 385-90.
- [7] Bogaert D, Van Belkum A, Sluijter M, Luijendijk A, De Groot R, Rümke H, et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet* 2004; 363(9424): 1871-2.
- [8] Wertheim HFL, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(12): 751-62.
- [9] Quintero B, Araque M, Van Der Gaast-de Jongh C, Escalona F, Correa M, Morillo-Puente S, et al. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* colonization in healthy Venezuelan children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30(1): 7-19.
- [10] Quintero B, Araque M. [Serotype profile and antibiotyping of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from nasal carriage in pediatric patients]. *Invest Clin* 2006; 47(1): 17.
- [11] Regev-Yochay G, Dagan R, Raz M, Carmeli Y, Shainberg B, Derazne E, et al. Association between carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in children. *JAMA* 2004; 292(6): 716-20.
- [12] Shiomori T, Yoshida S, Miyamoto H, Makishima K. Relationship of nasal carriage of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* to pathogenesis of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(3): 449-54.
- [13] Hjulter T, Wohlfahrt J, Simonsen J, Kaltoft MS, Koch A, Kamper-Jørgensen M, et al. Perinatal and crowding-related risk factors for invasive pneumococcal disease in infants and young children: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis* 2007; 44(8): 1051-6.
- [14] Saffari M, Ghavamian P, Ershadi A. Prevalence of *Streptococcus pneumoniae* among students in Kashan. *Feyz* 1997; 1(3): 69-74. [in Persian]
- [15] Abdullahi O, Karani A, Tigoi CC, Mugo D, Kungu S, Wanjiru E, et al. The prevalence and risk factors for pneumococcal colonization of the nasopharynx among children in Kilifi District, Kenya. *PLoS One* 2012; 7(2): e30787.
- [16] De Lencastre H, Kristinsson KG, Brito-Avô A, Sanches IS, Sá-Leão R, Saldanha J, et al. Carriage of respiratory tract pathogens and molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* colonization in healthy children attending day care centers in Lisbon, Portugal. *Microb Drug Resist* 1999; 5(1): 19-29.
- [17] Gunnarsson RK, Holm SE, Söderström M. The prevalence of potential pathogenic bacteria in nasopharyngeal samples from healthy children and adults. *Scand J Prim Health Care* 1998; 16(1): 13-7.
- [18] Syrjänen RK, Kilpi TM, Kajjalainen TH, Herva EE, Takala AK. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Finnish children younger than 2 years old. *J Infect Dis* 2001; 184(4): 451-9.
- [19] Joloba M, Bajaksouzian S, Palavecino E, Whalen C, Jacobs M. High prevalence of carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children in Kampala Uganda. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17(5): 395-400.
- [20] Principi N, Marchisio P, Schito GC, Mannelli S. Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(6): 517-23.
- [21] Borer A, Meirson H, Peled N, Porat N, Dagan R, Fraser D, et al. Antibiotic-resistant pneumococci carried by young children do not appear to disseminate to adult members of a closed community. *Clin Infect Dis* 2001; 33(4): 436-44.
- [22] Varon E, Levy C, De La Rocque F, Boucherat M, Deforche D, Podglajen I, et al. Impact of antimicrobial therapy on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Branhamella catarrhalis* in children with respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2000; 31(2): 477-81.