

بررسی تاثیر احتمالی پاندمی کووید-۱۹ بر افزایش شیوع عفونت/استرپتوکوک گروه A و پیامدهای آن در دوران پساکرونا

فاطمه اشرفیان^۱، مونا سادات لاریجانی^۱، لادن مرادی^۱، آمیتیس رمضانی^{۲،*}

۱-بخش تحقیقات بالینی انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۲-انجمن علمی متخصصین بیماری های عفونی و گرمسیری ایران

*نشانی برای مکاتبه: amitisramezani@hotmail.com

پذیرش برای چاپ: بهار ۱۴۰۴

دریافت مقاله: زمستان ۱۴۰۳

چکیده

استرپتوکوک گروه A (*Streptococcus pyogenes*) یکی از مهم ترین پاتوژن های انسانی است که می تواند طیفی از بیماری ها از عفونت های خفیف حلق و پوست تا عفونت های تهاجمی و کشنده مانند فاشئیت نکروزان و شوک توکسیک استرپتوکوکی را ایجاد نماید. در دوره پساکووید-۱۹، تغییرات قابل توجهی در اپیدمیولوژی این باکتری مشاهده شد؛ به ویژه افزایش بروز عفونت های تهاجمی در کودکان، که بخشی از آن ناشی از «شکاف ایمنی» پس از محدودیت های طولانی مدت اجتماعی و افزایش فعالیت ویروس های تنفسی بوده است. ظهور دودمان های پر قدرت مانند M1UK و M4NL22 و همچنین روند رو به رشد مقاومت به ماکرولیدها، لینکوزامیدها و تتراسایکلین ها، چالش های جدیدی را در درمان و کنترل این عفونت ایجاد کرده است. از منظر بهداشت عمومی، تقویت سامانه های پایش یکپارچه ویروس-باکتری، توسعه پایش ژنومی، اجرای برنامه های مدیریت مصرف آنتی بیوتیک و سرمایه گذاری در واکسن *Streptococcus* Group A از مهم ترین راهبردهای آینده محسوب می شوند. این اقدامات می توانند نقش مؤثری در کاهش بار بیماری و پیشگیری از طغیان های آتی داشته باشند.

کلید واژه ها: استرپتوکوک گروه A، عفونت تهاجمی، کووید-۱۹، مقاومت آنتی بیوتیکی، اپیدمیولوژی، واکسن

مقدمه

استرپتوکوک گروه A عامل مهم ایجاد کننده طیف وسیعی از عفونت های انسانی است که دامنه بالینی آن از عفونت های سطحی مانند فارنژیت تا عفونت های تهاجمی مانند سپسیس، سندرم شوک توکسیک و فاشئیت نکروزان متغیر می باشد (۱). شیوع GAS (*Group A Streptococcus*) معمولاً تحت تأثیر عوامل محیطی، فصلی و رفتارهای جمعی است. پیش از پاندمی COVID-19، بروز فصلی GAS در بسیاری از کشورها به صورت تقریباً قابل پیش بینی رخ می داد و سیستم ایمنی جمعی در معرض تماس مکرر با این عامل قرار داشت (۲، ۳). با شروع پاندمی COVID-19 و اعمال اقدامات پیشگیرانه عمومی مثل قرنطینه، فاصله گذاری اجتماعی، ماسک زدن و بهبود بهداشت دست، انتقال عوامل تنفسی به طور کلی کاهش یافت و شیوع GAS نیز در این دوره افت قابل توجهی نشان داد (۱). مطالعات نشان داده اند که در دوره های قرنطینه، شیوع GAS هم انواع تهاجمی و هم غیرتهاجمی کاهش

چشمگیری داشته است. با رفع محدودیت ها و بازگشت تعاملات اجتماعی، اکثر کشورها از اواخر ۲۰۲۲ افزایش قابل توجهی در عفونت های GAS، به ویژه موارد تهاجمی (iGAS)، گزارش کرده اند. برای مثال، دانمارک شاهد سه برابر شدن شیوع iGAS در زمستان ۲۰۲۳/۲۰۲۲ نسبت به دوره های پیش از کرونا بود و در اروپا نیز در کشورهایی مانند اسکاتلند، انگلستان و هلند افزایش مشابهی دیده شده است (۲). مطالعه ای در هلند نشان داد که در دوره پساکرونا، موارد ابتلا در کودکی iGAS تقریباً با ضریب ۲/۹ افزایش داشت، که همراه با شدت بالاتر بیماری، پذیرش بیشتر در ICU و مرگ و میر بیشتر نسبت به دوره پیش از کرونا بود (۴). همچنین گزارش ها نشان می دهند که iGAS پس از عفونت های ویروسی تنفسی، مانند آنفلوآنزا، RSV و احتمالاً کووید، بیشتر اتفاق می افتد؛ ویروس هایی که در دوره کووید به علت اقدامات پیشگیرانه گردش کمتری در جامعه داشته اند (۲).

اجرای اقدامات بهداشت عمومی شامل فاصله گذاری اجتماعی، تعطیلی مدارس، استفاده گسترده از ماسک و بهبود رعایت بهداشت دست منجر به کاهش قابل توجه در انتقال بسیاری از عوامل عفونی شد (۱۰). گزارش های چندین کشور اروپایی و آسیایی نشان داد که در طول سال های ۲۰۲۰ و ۲۰۲۱، میزان بروز GAS، چه در اشکال خفیف و چه تهاجمی، کاهش چشمگیری داشت (۱۱،۱۲). این پدیده نه تنها در عفونت های استرپتوکوکی بلکه در سایر عوامل ویروسی تنفسی نظیر آنفلوآنزا و RSV نیز مشاهده شد که نشان دهنده نقش اقدامات غیر دارویی در کاهش گردش پاتوژن ها است (۱۳).

مطالعه ای در آلمان نشان داد که در دوره قرنطینه، موارد GAS تهاجمی در مقایسه با میانگین سال های پیش از پاندمی تا ۵۰ درصد کاهش یافت (۱۴). یافته های مشابه در دانمارک و هلند نیز گزارش شده است (۱۵،۱۶). حتی در برخی کشورها، گزارش موارد فارنژیت استرپتوکوکی و تجویز آنتی بیوتیک های مربوطه در کلینیک های سرپایی تا ۷۰٪ کاهش پیدا کرد (۱۷). در ایران نیز هرچند داده های ملی جامعی از تغییرات اپیدمیولوژیک GAS در دوران کووید-۱۹ در دسترس نیست، اما شواهد پراکنده نشان می دهد که همانند سایر کشورها، محدودیت های اجتماعی و تعطیلی مدارس منجر به کاهش مراجعه کودکان با گلودرد استرپتوکوکی و کاهش کشت های مثبت GAS در مراکز درمانی شد (۱۸). همچنین، مطالعات متاآنالیز بر روی مقاومت آنتی بیوتیکی *S. pyogenes* در ایران قبل از پاندمی نشان داده اند که این باکتری دارای مقاومت های قابل توجهی به آموکسی سیلین (۳۸٪)، کلیندامایسین (۱۲٪) و ماکرولیدها (۵٪) است (۱۹)، اما داده های مربوط به تغییر این الگوها در حین پاندمی هنوز محدود است.

به طور کلی، اپیدمیولوژی GAS در دوران کووید-۱۹ نشان دهنده یک افت چشمگیر در بروز عفونت ها، به ویژه موارد تهاجمی، به دلیل اعمال اقدامات بهداشت عمومی بود. این کاهش، اگرچه در کوتاه مدت منجر به کاهش بار بیماری شد، اما احتمالاً در ایجاد کاهش مصونیت (immunity gap) و افزایش مجدد موارد GAS پس از رفع محدودیت ها نقش داشته است (۲).

تغییرات بروز عفونت های تهاجمی/استرپتوکوک گروه A پس از کووید-۱۹

موتاسیون ها و تغییر در توالی های ژنی مانند ساب تایپ های جدید M1UK و M4NL22 نیز به عنوان عوامل احتمالی ویروالانس افزایش دهنده برای این پاتوژن مطرح شده اند (۲،۵). همچنین، مطالعات اشاره کرده اند که سویه های خاصی از GAS، مانند M1UK، در دوره پساکووید افزایش یافته اند و ممکن است نقش ویروالانس و توانایی گسترش زیاد را در افزایش موارد تهاجمی ایفا کنند (۲).

در مجموع، دوره پساکووید ممکن است با تاخیر در القای پاسخ ایمنی و کاهش مصونیت (immunity gap)، افزایش تماس ها و موارد co-infection ویروسی-باکتریایی، زمینه را برای ظهور مجدد/استرپتوکوک گروه A تهاجمی فراهم کرده باشد. این الگو نشان دهنده نیاز به تقویت سیستم های پایش بیماری، بررسی ژنوتایپ سویه ها، توجه ویژه به کودکان، و آماده سازی سیستم بهداشت عمومی در مواجهه با موج های جدید عفونت GAS است. در این مطالعه مروری، با بررسی شواهد بین المللی و داده های ایران به بررسی تاثیر احتمالی کووید-۱۹ بر افزایش شیوع عفونت های GAS و همچنین نوع تهاجمی و مکانیسم های آن و بررسی پیامدها برای کنترل و پایش بیماری در دوران پساکرونا می پردازیم.

اپیدمیولوژی/استرپتوکوک گروه A قبل و حین کووید-۱۹

استرپتوکوک گروه A یکی از مهم ترین پاتوژن های انسانی است که طیف وسیعی از بیماری ها از جمله فارنژیت استرپتوکوکی، تب مخرمک، عفونت های پوستی سطحی، تا بیماری های شدیدتر مانند سپسیس، فاشییت نکروزان و سندرم شوک توکسیک استرپتوکوکی را ایجاد می کند (۶). در دوره پیش از پاندمی کووید-۱۹، الگوی اپیدمیولوژیک GAS نسبتاً پایدار و تا حدودی قابل پیش بینی بود. در بسیاری از کشورها، عفونت های ناشی از این باکتری به ویژه در کودکان سنین مدرسه شیوع بالایی داشت و اغلب در ماه های زمستان و اوایل بهار افزایش می یافت (۷،۸). همچنین، داده ها نشان می دهد که بروز عفونت های تهاجمی (iGAS) در این دوره معمولاً بین ۲ تا ۵ مورد به ازای هر ۱۰۰،۰۰۰ جمعیت در سال گزارش می شد و در برخی مناطق اروپا و آمریکای شمالی روندی نسبتاً ثابت داشت (۹).

با ظهور پاندمی کووید-۱۹ در اوایل سال ۲۰۲۰، تغییرات اساسی در اپیدمیولوژی عوامل بیماری زای تنفسی مشاهده شد.

دارد که نیازمند پایش دقیق تر و مطالعات چندمرکزی است (۱۹).

به طور کلی، الگوی جهانی نشان می دهد که دوره پساکووید با افزایش ناگهانی و گسترده بروز iGAS در کودکان و بزرگسالان همراه بوده است. این روند پیامدهای مهمی برای نظام سلامت دارد، از جمله لزوم پایش مستمر، بررسی ژنوتایپ های در حال گردش و به روزرسانی پروتکل های درمانی و پیشگیری در برابر GAS.

مکانیسم های احتمالی افزایش تمایل به تهاجم استرپتوکوک گروه A در دوره پساکووید-۱۹

گزارش های بین المللی از افزایش موارد تهاجمی (iGAS) پس از حذف محدودیت های پاندمی نشان می دهد که این پدیده چند عاملی است و ترکیبی از تغییرات میزبان، تغییرات اپیدمیولوژیک و تحولات میکروبی می تواند در این موضوع نقش داشته باشد. کاهش مصونیت (immunity gap) به عنوان یک فرضیه مهم در این زمینه مطرح شده است. اقدامات غیردارویی (فاصله گذاری، تعطیلی مدارس، ماسک) در دوران پاندمی، تماس های متداول کودکان و بزرگسالان با GAS را کاهش داد و در نتیجه ایمنی جمعی نسبت به مواجهات مکرر کاهش یافت؛ بازگشایی ها موجب مواجهه ناگهانی جمعیتی حساس تر و افزایش موارد (از جمله موارد تهاجمی) شد (۲).

نکته مهم بعدی، تعامل ویروس-باکتری می باشد. عفونت های ویروسی تنفسی (به ویژه آنفلوآنزا و RSV) بطور کلاسیک می توانند مستعدکننده iGAS باشند با مکانیزم هایی مانند تخریب اپیتلیوم مخاطی، اختلال در شیمیوتاکسی و اختلال عملکرد ایمنی ذاتی؛ بازگشت گردش ویروس های تنفسی پس از برداشتن محدودیت ها ممکن است عفونت همزمان ویروسی-باکتریایی را افزایش دهد و به طور متعارف خطر تهاجم GAS را بالا ببرد (۲۳).

همچنین، تکامل و انتشار کلات های میکروبی با قدرت عفونت زایی بالا حائز اهمیت است. ظهور و گسترش ساب تایپ های دارای ویژگی های ویروانس افزاینده مانند M1_UK (و ساب تایپ های مشابه) با توانایی تولید بیشتر سموم و مدیریت ژنتیکی متفاوت، به عنوان عامل مؤثر در طغیان های iGAS پساکووید مطرح شده است. این کلات ها می توانند با تغییر تنظیم کننده های ژنی و به دست آوردن پروفاز کد شونده توکسین ها، قابلیت تهاجمی و انتقال را افزایش دهند (۲۴، ۲۵). عوامل مولکولی اختصاصی GAS از جمله اگزوتوکسین های پروفازی (superantigens) و آنزیم های تجزیه کننده مواد

پس از کاهش چشمگیر بروز عفونت های استرپتوکوک گروه A در طول پاندمی کووید-۱۹، از اواخر سال ۲۰۲۱ و به ویژه در سال های ۲۰۲۲ و ۲۰۲۳، موجی از افزایش موارد عفونت های تهاجمی (iGAS) در بسیاری از کشورها گزارش شد (۲). این افزایش عمدتاً پس از رفع محدودیت های بهداشت عمومی و بازگشایی مدارس و مراکز تجمعی رخ داد و در برخی کشورها میزان بروز حتی فراتر از سطح پیش از کرونا نیز گزارش گردید (۳).

مطالعه ای در انگلستان نشان داد که در زمستان ۲۰۲۲، بروز iGAS در کودکان زیر ۱۰ سال بیش از دو برابر میانگین سال های قبل از پاندمی بود و همراه با افزایش مرگ و میر و بستری در ICU گزارش شد (۲۰). در هلند نیز موارد iGAS کودکان در سال ۲۰۲۲ نسبت به سال های قبل افزایش قابل توجهی داشت و شدت بالاتری در قالب سپسیس و شوک توکسیک استرپتوکوکی نشان داد (۴). همچنین در دانمارک و آلمان روند مشابهی مشاهده شد، به طوری که نرخ بروز iGAS در زمستان ۲۰۲۲-۲۰۲۳ تقریباً سه برابر سال های قبل از پاندمی گزارش شد (۱۵، ۱۴).

یکی از عوامل احتمالی این افزایش، مفهوم Immunity gap است. به دلیل کاهش تماس های مکرر جمعیت با GAS در دوران قرنطینه، ایمنی جمعیتی کاهش یافت و به محض بازگشایی و افزایش تماس ها، افراد بیشتری در معرض عفونت های اولیه و شدید قرار گرفتند (۷). همچنین، همزمانی افزایش ویروس های تنفسی مانند آنفلوآنزا و RSV در دوران پساکووید به عنوان محرک یا عامل مستعدکننده برای بروز iGAS مطرح شده است (۲۱).

علاوه بر این، مطالعات ژنوتایپی نشان داده اند که سویه های پر قدرت تر مانند M1UK و M4NL22 در اروپا پس از پاندمی شیوع بیشتری یافته اند و ممکن است در افزایش موارد تهاجمی نقش داشته باشند (۲۲). این سویه ها توانایی بالاتری در تولید سموم سوپرانتی ژنی و ایجاد پاسخ ایمنی شدید دارند که شدت بیماری را توضیح می دهد.

در ایران، اگرچه داده های ملی جامع در خصوص iGAS پس از پاندمی محدود است، گزارش های پراکنده از برخی مراکز دانشگاهی نشان دهنده افزایش نسبی در پذیرش بیماران با عفونت های شدید باکتریایی پس از سال ۲۰۲۲ است (۱۸). با توجه به مقاومت آنتی بیوتیکی قابل توجه GAS در ایران، احتمال تشدید عفونت های تهاجمی در دوره پساکووید وجود

به عنوان پاتوژن و هم به عنوان منبع کلونیزاسیون در جامعه ایران است.

از نظر مقاومت دارویی، مطالعات چندمرکزی و متاآنالیزها نشان داده اند که در ایران، مقاومت به ماکرولیدها و تتراسایکلین ها روندی رو به افزایش داشته است. در یک متاآنالیز (۲۰۲۱) مقاومت به پنی سیلین در ایزوله های ایرانی حدود ۴۲٪، مقاومت به آموکسی سیلین ۳۸٪، مقاومت به اریترومايسين ۵/۴٪ و مقاومت به کلیندامایسین ۱۲/۴٪ گزارش شد؛ در حالی که مقاومت به آنتی بیوتیک هایی مانند تتراسایکلین (۳۰٪)، جنتامایسین (۴۰٪) و کانامایسین (۴۹٪) به طور قابل توجهی بالا بود (۱۹).

از نظر تیپ شناسی مولکولی، در جمعیت ایرانی تیپ های شایع GAS شامل M1، M5، M11 و M12 بوده اند که مشابه الگوی اپیدمیولوژیک در سایر کشورهای منطقه است (۳۱). به طور کلی، داده های ایران نشان دهنده مقاومت دارویی بالاتر GAS نسبت به برخی کشورهای توسعه یافته است و این موضوع لزوم پایش مستمر، محدودیت تجویز بی رویه آنتی بیوتیک ها و توجه به پروتکل های آنتی بیوگرام محلی را برجسته می کند.

بطور کلی در دوران پاندمی کووید-۱۹، تغییرات گسترده ای در الگوی شیوع بسیاری از باکتری های تنفسی در کشور علاوه بر استرپتوکوک گروه A مشاهده شد. استرپتوکوک پنومونیه از جمله این موارد است که الگوی اپیدمیولوژیک مشابهی با GAS نشان داد که این امر نشان دهنده تأثیر غیرمستقیم اقدامات بهداشت عمومی در مهار بیماری های باکتریایی فرصت طلب است و اهمیت استمرار پایش مولکولی و سروتایپی برای شناسایی تغییرات آینده باکتری های تنفسی را نشان می دهد. (۳۲-۳۴)

پیامدهای بهداشت عمومی و جهت گیری های آینده

افزایش مجدد عفونت های تهاجمی GAS در دوره پساکووید-۱۹ چالش های مهمی را برای نظام سلامت در سراسر جهان ایجاد کرده است. پدیده «شکاف ایمنی» که پس از اجرای طولانی مدت مداخلات غیر دارویی (مانند استفاده از ماسک، تعطیلی مدارس و فاصله گذاری اجتماعی) رخ داد، اهمیت حفظ ایمنی جمعی مبتنی بر تماس های طبیعی را به ویژه در کودکان نشان می دهد (۱۵،۷). افزایش ناگهانی موارد iGAS در کودکان در کشورهای اروپایی پس از رفع محدودیت ها بیانگر آن است که وقفه طولانی در مواجهه های میکروبی می تواند

ایمنی میزبان می تواند توانایی چسبندگی، کلونیزاسیون و نفوذ را افزایش دهند؛ مطالعات مولکولی نشان داده اند که اکتساب پروفاژ-رمزگذاری شده سموم می تواند باعث افزایش تناسب کلونال و شیوع بیماری های پوستی و تهاجمی گردد (۲۶).

از سوی دیگر، فقدان مراقبت های معمول بهداشتی و اختلال در خدمات پیشگیری و تشخیص (کاهش غربالگری ها و تأخیر در مراجعات سرپایی) در دوره پاندمی ممکن است موجب تشخیص دیررس موارد و افزایش درصد موارد شدید در مراحل پساکووید شده باشد؛ همچنین تغییر در الگوهای تجویز آنتی بیوتیک در بیماری های تنفسی می تواند فشار انتخابی جدیدی ایجاد نماید (۲۱). بدیهی است تغییر در وضعیت ایمنی مخاطی به علت کاهش تحریکات طبیعی و مواجهات پاتوژنی (مثلاً کاهش تحریکات موضعی مخاطی و فلور رقابتی) می تواند سطح دفاع های موکوزال را کاهش داده و در مواجهه بعدی به تسهیل نفوذ باکتری کمک کند (۲۷).

همچنین، داده های محلی ایران (هرچند محدود) پیش از پاندمی نشان دهنده وجود مقاومت آنتی بیوتیکی قابل توجه در ایزوله های GAS است؛ این الگوی مقاومت می تواند تشدید کننده پیامدهای بالینی باشد و مستلزم پایش مولکولی و اپیدمیولوژیک دقیق تر در دوران پساکووید است (۱۹).

در مجموع، ترکیب «کاهش مصونیت»، بازگشت ویروس های تنفسی، ظهور ساب تایپ های پر ویروانس، مکانیسم های مولکولی سم افزا و تغییرات در سیستم مراقبت بهداشتی توضیح دهنده افزایش موارد iGAS پس از کووید-۱۹ هستند. این مکانیسم ها پیامدهای مهمی برای پایش سراسری، تقویت نظارت مولکولی (از جمله ژنوتایپینگ emm)، تجدید نظر در سیاست های واکسیناسیون و آمادگی درمانی (از جمله مدیریت سریع موارد مشکوک و دسترسی به تریاژ ICU) به دنبال دارند.

اپیدمیولوژی و مقاومت دارویی/استرپتوکوک گروه A در ایران

داده های اپیدمیولوژیک در ایران نشان می دهد که *Streptococcus pyogenes* همچنان یکی از مهم ترین عوامل فارنزیت و عفونت های پوستی در کودکان و نوجوانان است. مطالعات، شیوع GAS در کودکان ایرانی مبتلا به گلودرد استرپتوکوکی را بین ۹ تا ۲۵/۵ درصد گزارش کرده اند (۲۹،۲۸). همچنین، بررسی ها نشان داده اند که حدود ۷ تا ۹/۴ درصد از کودکان سالم نیز ناقل بدون علامت این باکتری هستند (۳۰،۱۸). این نتایج نشان دهنده اهمیت GAS هم

شتاب‌دهی به این روند حیاتی است (۳۶). در کشورهایی با منابع محدود، از جمله در خاورمیانه، حمایت سازمان جهانی بهداشت (WHO) و همکاری منطقه‌ای برای اجرای برنامه‌های پایش، پیشگیری و واکسیناسیون نقشی کلیدی خواهد داشت. به طور خلاصه، طغیان iGAS در پساکووید نقاط ضعف سامانه‌های موجود در پایش و پیشگیری را آشکار نموده است. جهت‌گیری‌های آینده باید بر تقویت پایش یکپارچه ویروس-باکتری، توسعه پایش ژنومی، بهبود مدیریت مصرف آنتی‌بیوتیک و تسریع در توسعه واکسن GAS متمرکز شود. این اقدامات نه تنها در پیشگیری از طغیان‌های آتی مؤثر است، بلکه در کاهش بار طولانی‌مدت بیماری‌های ناشی از GAS نیز نقش اساسی خواهد داشت.

جمع‌بندی و نتیجه‌گیری

عفونت‌های تهاجمی GAS در دوره پساکووید-۱۹ نشان دادند که اپیدمی‌های ویروسی می‌توانند به‌طور غیرمستقیم بر الگوی بروز و شدت بیماری‌های باکتریایی اثرگذار باشند. کاهش مصونیت ناشی از محدودیت‌های طولانی‌مدت و کاهش تماس‌های اجتماعی، به همراه افزایش گردش ویروس‌های تنفسی پس از رفع محدودیت‌ها، به‌عنوان عوامل کلیدی در افزایش بروز iGAS مطرح شده‌اند. داده‌های ایران نیز نشان می‌دهد که مقاومت دارویی در GAS، به‌ویژه نسبت به ماکرولیدها و لینکوزامیدها، روندی رو به رشد دارد که می‌تواند انتخاب درمان تجربی را دشوارتر نماید. ظهور دودمان‌های پرقدرت و افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی اهمیت پایش ژنومی و تقویت برنامه‌های مدیریت مصرف آنتی‌بیوتیک را دوچندان کرده است. در این راستا، ضرورت توسعه واکسن GAS به‌عنوان یک راهکار پایدار برای کنترل بار جهانی بیماری بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است. بنابراین، راهبردهای آینده باید بر ترکیب پایش یکپارچه ویروس-باکتری، آموزش بالینی، استفاده هوشمندانه از آنتی‌بیوتیک‌ها و سرمایه‌گذاری در پژوهش‌های واکسن متمرکز شود تا بتوان از طغیان‌های آتی پیشگیری کرده و مرگ‌ومیر ناشی از GAS را کاهش داد.

پیامدهای غیرمنتظره‌ای بر پویایی ایمنی و بیماری داشته باشد (۲۰،۴). همچنین، ارتباط نزدیک بین فعالیت ویروس‌های تنفسی (مانند آنفلوانزا، RSV و حتی SARS-CoV-2) و GAS تهاجمی بر ضرورت ایجاد سامانه‌های یکپارچه پایش ویروسی-باکتریایی تأکید دارد (۲۱). تقویت پوشش واکسیناسیون آنفلوانزا و RSV می‌تواند به‌طور غیرمستقیم بروز iGAS را کاهش دهد، زیرا این ویروس‌ها از محرک‌های شناخته‌شده تهاجم GAS هستند (۳۵).

از سوی دیگر ظهور دودمان‌های پرقدرت مانند M1UK و M4NL22 ضرورت اجرای تایپینگ مولکولی و پایش ژنومی منظم ایزوله‌های GAS را مطرح می‌سازد (۲۳). ورود توالی‌یابی کل ژنوم (WGS) به آزمایشگاه‌های مرجع ملی می‌تواند تغییرات سویه‌ها را شناسایی کرده و پیش‌بینی طغیان‌های ناشی از واریانت‌های مهاجم یا مقاوم‌تر را ممکن سازد.

بهرحال، هرچند مقاومت آنتی‌بیوتیکی در GAS نسبت به سایر باکتری‌ها کمتر است، اما روند افزایشی آن در برخی کشورها از جمله ایران نگران‌کننده است. مقاومت قابل توجه به ماکرولیدها، لینکوزامیدها و تتراسایکلین‌ها در ایران گزارش شده است (۱۹،۱۸). بنابراین، استراتژی‌های بهداشت عمومی باید شامل برنامه‌های کشوری مدیریت مصرف آنتی‌بیوتیک و پایش مداوم آنتی‌بیوگرام‌های لوکال برای راهنمای درمان تجربی باشد. همچنین، نظام سلامت باید توانایی شناسایی زودهنگام و واکنش سریع را تقویت نمایند. آموزش گسترده پزشکان عمومی، متخصصان عفونی، کودکان و اورژانس در زمینه تشخیص سریع و درمان iGAS حائز اهمیت است. همچنین تقویت مسیرهای ارجاع به بخش‌های مراقبت ویژه برای مدیریت موارد شدید مانند شوک توکسیک استرپتوکوکی و فاشییت نکروزان ضروری است.

در نهایت، توسعه واکسن علیه GAS به‌عنوان یک ضرورت راهبردی بلندمدت مطرح است. چندین واکسن بر پایه پروتئین M و آنتی‌ژن‌های محافظت شده (conserved) در دست بررسی هستند و سرمایه‌گذاری در همکاری‌های بین‌المللی برای

REFERENCE

1. Karapati E, et al. Group A Streptococcus Infections in Children Epidemiological Insights Before and After the COVID-19 Pandemic. *Pathogens*. 2024; Nov 15; 13(11):1007.
2. Goldberg-Bockhorn E, Hagemann B, Furitsch M, Hoffmann TK. Invasive Group A Streptococcal Infections in Europe After the COVID-19 Pandemic. *Dtsch Arztebl Int*. 2024;121(20):673–680.
3. Massese M, et al. Epidemiology of group A streptococcal infection: are we facing a resurgence? *Lancet Microbe*. 2024; Jul;5(7):620-621
4. van Kempen EB, et al. Risk Factors for Severe Pediatric Invasive Group A Streptococcal Infections in Netherlands Post-COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2025; Aug 1;8(8): e2527717
5. Mania A, et al. Invasive group A streptococcal infections as a consequence of coexisting or previous viral infection in the post-COVID-19 pandemic period. *Journal of Infection and Public Health*. 2025; January 18; 1, 102622
6. Carapetis JR, et al. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):685-94.
7. Oliver J, et al. Group A streptococcus pharyngitis and pharyngeal carriage: A meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3): e0006335.
8. Ralph AP, Carapetis JR. Group A streptococcal diseases and their global burden. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;368:1-27.
9. Steer AC, et al. Invasive group a streptococcal disease: epidemiology, pathogenesis and management *Drugs*. 2012 Jun 18;72(9):1213-2
10. Cowling BJ, et al. Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study. *Lancet Public Health*. 2020;5(5): e279-88.
11. Pérez-García C, et al. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Spain exploring the impact of the COVID-19 pandemic (2019-2023). *J Infect*. 2024 Aug;89(2):106204.
12. Matsui Y, et al. Clinical and microbiological characterization of invasive group a Streptococcus infection in children in Japan: A single-center experience. *J Infect Chemother*. 2025 Feb;31(2):102560.
13. Olsen SJ, et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(37):1305-9.

14. Burckhardt I, et al. Epidemiology of Streptococcus pyogenes Disease before, during, and after COVID-19 Pandemic, Germany, 2005-2023. *Emerg Infect Dis.* 2024 Nov;30(11):2435-2438
15. Nygaard U, et al. Invasive group A streptococcal infections in children and adolescents in Denmark during 2022-23 compared with 2016-17 to 2021-22: a nationwide, multicentre, population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2024 Feb;8(2):112-121.
16. van Kempen EB, et al. Pediatric invasive group A streptococcal infections post-COVID-19 in the Netherlands. *JAMA Netw Open.* 2025;8(3): e239871.
17. Sohn M, et al. Outpatient antibiotic stewardship during the COVID-19 era: analysis of prescribing trends and guideline compliance *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol* 2025 Aug 4;5(1):e168.
18. Nazari M, et al. Prevalence and Antibiotic Resistance Pattern of Streptococcus Genus and Other Pathogens Isolated from Throat Culture Samples of Patients in Fatemeh Al - Zahra Hospital of Sari, Iran. *J Med Microbiol Infect Dis*, 2020; 8 (4): 143 -147,
19. Khademi F, et al. Group A Streptococcus Antibiotic Resistance in Iranian Children: a meta-analysis. *Oman Med J.* 2021;36(1)
20. UK Health Security Agency (UKHSA). Increase in iGAS infections in children, Winter 2022 report. London: UKHSA; 2022.
21. Martin B, et al. The Recent Increase in Invasive Bacterial Infections: A Report From the National COVID Cohort Collaborative. *Pediatr Infect Dis J.* 2025 Mar 1;44(3):217-227
22. Vesty A, et al. The Emergence and Impact of the M1UK Lineage on Invasive Group A Streptococcus Disease in Aotearoa New Zealand. *Open Forum Infect Dis.* 2024 Aug 9;11(8): ofae457
23. Aleith J, et al. Influenza A Virus Exacerbates Group A Streptococcus Infection and Thwarts Anti-Bacterial Inflammatory Responses in Murine Macrophages. *Pathogens.* 2022 Nov 10;11(11):1320.
24. Vieira A, et al. Rapid expansion and international spread of M1UK in the post-pandemic UK upsurge of Streptococcus pyogenes. *Nat Commun.* 2024; May 10;15(1):3916
25. Johannesen TB, et al. Increase in invasive group A streptococcal infections and emergence of novel, rapidly expanding sub-lineage of the virulent Streptococcus pyogenes M1 clone, Denmark, 2023. *Euro Surveill.* 2023 Jun;28(26):2300291
26. Brouwer S, et al. Prophage exotoxins enhance colonization fitness in scarlet fever causing Streptococcus pyogenes. *Nat Commun.* 2020;11: (1):5018.
27. Okamoto S, et al. Pathogenic mechanisms of invasive group A Streptococcus infection by influenza virus-group A Streptococcus superinfection. *Microbiol Immunol.* 2018; Mar;62(3):141-149.
28. کمالی ابوالقاسم، ... میزان حساسیت استر پتوکوک بتاهمولیتیک گروه A به پنی سیلین. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، ۱۳۸۰، دوره ۵ شماره ۱، صفحات ۶۸-۷۲
29. KALANTAR E.A. Determination of antibiotic resistance plane of group A Streptococcus Isolated from children with sore throat. *JOURNAL OF MICROBIAL BIOTECHNOLOGY.* 2011; 3:8: 7-12.

30. Nasimfar A, et al. Evaluation of frequency of BETA HEMOLYTIC Group A Streptococcus colonization in the throat of 5- TO 15-YEAR-OLD children without respiratory symptom, referred to children's clinics in URMIA. *Studies in Medical Sciences*. 2022; 33(7).
31. Nasir A, et al. Isolation rates of Streptococcus pyogenes in patients with acute pharyngotonsillitis and among healthy school children in Iran. *Epidemiol Infect*. 2000 Feb;124(1):47-51
32. Ashrafian F, et al. 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
33. Larijani M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on the prevalence of circulating pneumococcal serotypes, *Iranian Journal of Infectious Diseases*. 2025; 29(107), 4. magiran.com/p2911718
34. Ashrafian, F, 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.
35. Cinicola BL, et al. Group A Streptococcus infection in children and adolescents in the post-COVID-19 era: a regional Italian survey. *Ital J Pediatr*. 2024 Sep 16; 50:177
36. Fan J, et al. Recent Scientific Advancements towards a Vaccine against Group A Streptococcus. *Vaccines (Basel)*. 2024 Mar 5;12(3):272.