

## مننژیت هموفیلوس انفلوانزا در شیرخواران و کودکان

تاریخ دریافت: ۸۷/۵/۱۰ - تاریخ پذیرش: ۸۷/۹/۱۵

### خلاصه

#### مقدمه

هموفیلوس انفلوانزا شایعترین عامل مننژیت باکتریال در شیرخواران و کودکان (زیر ۵ سال در کشورهای که واکسیناسیون انجام نمی دهند) می باشد. در کشورهای همسایه ایران مثل کویت و عربستان، نزدیک به نیمی از مننژیت های باکتریال کودکان به وسیله هموفیلوس انفلوانزا ایجاد می شوند. اما در بخش های کودکان دانشگاه علوم پزشکی مشهد مننژیت هموفیلوس به ندرت مشاهده می شود.

#### روش کار

در این مطالعه توصیفی - مقطعی برای نشان دادن میزان شیوع مننژیت هموفیلوس در کودکان مشهد، در زمستان سال ۱۳۸۴ آزمایشگاه بخش اطفال بیمارستان امام رضا (ع) مطابق استانداردهای سازمان بهداشت جهانی، برای تشخیص مننژیت باکتریال، ارتقاء کیفیت یافت و تمام نمونه های مایع مغزی - نخاعی کودکان (۰-۱۵ سال) در طول مدت پژوهش، در این آزمایشگاه مورد بررسی میکروبیولوژیک قرار گرفتند.

#### نتایج

در مدت ۱۴۰ روز (از ۸۴/۱۰/۱۴ تا ۸۵/۳/۲) تعداد ۲۳۰ نمونه مایع نخاعی دریافت شد، که در ۹۸ نمونه (۴۲/۴٪) افزایش گلبولهای سفید (مننژیت) مشاهده شد. در این ۹۸ مورد مننژیت، ۹ مورد (۹/۱۸٪) مننژیت باکتریال قطعی وجود داشت. عوامل باکتریال مننژیت در این ۹ بیمار عبارتند از: هموفیلوس انفلوانزا ۴ مورد، پنوموکوک ۳ مورد، مننگوکوک ۱ مورد و سیتروباکتر ۱ مورد. میزان تقریبی بروز مننژیت هموفیلوس انفلوانزا در کودکان زیر ۵ سال مشهد ۲/۳۱ در ۱۰۰۰۰ نفر در سال می باشد. میزان تقریبی نمونه گیری مایع نخاع در کودکان زیر ۵ سال مشهد ۱۰۶ در ۱۰۰۰۰ نفر در سال می باشد.

#### نتیجه گیری

در مجموع از نتایج این بررسی می توان استنباط کرد که: هموفیلوس انفلوانزا شایعترین عامل مننژیت باکتریال در کودکان در مشهد می باشد. میزان بروز مننژیت هموفیلوس انفلوانزا در مشهد بسیار کمتر از حد انتظار است. میزان نمونه گیری مایع نخاع انجام شده در کودکان زیر ۵ سال، بسیار کمتر از متوسط قابل قبول سازمان بهداشت جهانی می باشد.

**کلمات کلیدی:** مننژیت، هموفیلوس انفلوانزا، کودکان، مننگوکوک

۱ محمد سعید ساسان\*  
۲ محبوبه نادری نسب  
۳ مریم کافی  
۴ عبدالکریم حامدی  
۵ عبدالعلی خوارزمی

۱- استادیار بیماریهای کودکان، بیمارستان امام رضا (ع)، مشهد، ایران  
۲- استادیار میکروب شناسی، بیمارستان امام رضا (ع)، مشهد، ایران  
۳- کارشناس میکروب شناسی  
۴- دانشیار بیماریهای کودکان، بیمارستان امام رضا (ع)، مشهد، ایران  
۵- استاد بیماریهای کودکان، بیمارستان قائم (عج)، مشهد، ایران

\*مشهد- بیمارستان امام رضا (ع)، دفتر گروه کودکان

تلفن: +۹۸-۵۱۱-۸۵۹۳۰۴۵

فاکس: +۹۸-۵۱۱-۸۵۹۳۰۴۵

email:sasanms@mums.ac.ir

## مقدمه

آمارهای سازمان بهداشت جهانی نشان می دهد که در منطقه مدیترانه شرقی (که کشور ما در این محدوده قرار دارد) هموفیلوس انفلوانزای تیپ B (HIB<sup>1</sup>) شایعترین عامل مننژیت باکتریال است و به همین دلیل ۱۱ کشور این منطقه واکسیناسیون همگانی شیرخواران با HIB را انجام می دهند (۱). در سالهای اخیر وزارت بهداشت و درمان جمهوری اسلامی ایران برای ارزیابی ضرورت واکسیناسیون HIB در ایران، از دانشگاههای علوم پزشکی خواسته است که با ارتقاء کیفیت نمونه گیری و تشخیص، میزان بروز واقعی مننژیت هموفیلوس را مشخص کنند. این مطالعه در راستای برنامه کشوری تعیین میزان بروز مننژیت HIB در ایران است.

## روش کار

این مطالعه توصیفی-مقطعی در زمستان ۱۳۸۴ در آزمایشگاه بخش کودکان بیمارستان امام رضا (ع) انجام شد. برای انجام این پژوهش مراحل نمونه گیری، انتقال و اقدامات آزمایشگاهی تشخیص مننژیت، طبق دستورالعمل مراقبت مننژیت وزارت بهداشت و درمان و سازمان بهداشت جهانی، به ترتیب زیر اصلاح شد. به جای لوله های استریل که در آنها با گاز و پنبه بسته می شود، نمونه مایع مغزی نخاعی (CSF<sup>2</sup>) در لوله های با در پوش پلاستیکی جمع آوری گردید.

به جای انتقال نمونه توسط مامورین خدماتی، نمونه بلافاصله پس از بزل مایع نخاع، توسط دانشجویان پزشکی یا همراهی بیمار به آزمایشگاه منتقل شد.

آزمایشگاه، برای انجام رنگ آمیزی گرم و کشت CSF به طور ۲۴ ساعته فعال گردید و بررسی مایع نخاع توسط پرسنلی که فقط همین مسئولیت (بررسی CSF) را بر عهده داشتند، انجام می گرفت. نمونه CSF قبل از کشت سانتریفوژ می گردید.

جهت تهیه محیط کشت استفاده از خون اسب یا گوسفند بجای خون انسان استفاده گردید. از کیت های لاتکس آگلوتیناسیون برای تعیین سریع و دقیق عامل باکتریال استفاده گردید بر اساس هماهنگی کتبی و حضوری با متخصصین اطفال

در شهر مشهد از ۸۴/۱۰/۱۴ نمونه های مایع نخاع از کلیه بخش های اطفال شهر مشهد (دانشگاهی و غیر دانشگاهی) به طور ۲۴ ساعته بلافاصله پس از نمونه گیری توسط همراهی بیمار یا دانشجویان پزشکی به آزمایشگاه بخش کودکان بیمارستان امام رضا (ع) منتقل می شد و بلافاصله کشت، رنگ آمیزی گرم و لاتکس آگلوتیناسیون انجام می شد. در این بررسی براساس دستورالعمل سازمان بهداشت جهانی، مورد قطعی مننژیت باکتریال به موردی اطلاق می شود که علاوه بر پلئوسیتوز CSF، کشت یا لاتکس آگلوتیناسیون مایع نخاع نیز مثبت باشد. مورد محتمل مننژیت باکتریال موردی است که فقط رنگ آمیزی گرم مایع نخاع مثبت باشد.

## نتایج

از ۸۴/۱۰/۴ تا ۸۵/۳/۲ (به مدت ۱۴۰ روز) ۲۲۹ نمونه مایع نخاع از کلیه بخش های کودکان و نوزادان بیمارستانهای شهر مشهد به آزمایشگاه بخش عفونی اطفال رسید. یک نمونه مایع نخاع هم بدون اینکه به آزمایشگاه ما ارسال شود در بیمارستان دکتر شیخ مورد بررسی قرار گرفته بود که با احتساب این نمونه، مجموع نمونه های مورد بررسی ۲۳۰ عدد مایع نخاع می شود. اگر نتیجه این مدت (۱۴۰ روز) را به یکسال تعیین دهیم در یکسال (۴۸۰ عدد) مربوط به کودکان کمتر از ۵ سال می باشد، با توجه به اینکه در سال ۱۳۸۴ جمعیت زیر ۵ سال شهر مشهد ۴۵۰۳۷۷ نفر بوده است، تعداد نمونه های مایع نخاع به ازاء ۱۰۰۰۰۰ کودک زیر ۵ سال، ۱۰۶/۵۹ عدد در سال می شود از ۲۳۰ نمونه مایع نخاع (در ۱۴۰ روز) در ۹۸ نمونه (۴۲/۶٪) شمارش گلبول های سفید مایع نخاع بیش از ۵ عدد در میلی مترمکعب بود و بنابراین تشخیص مننژیت تایید شد.

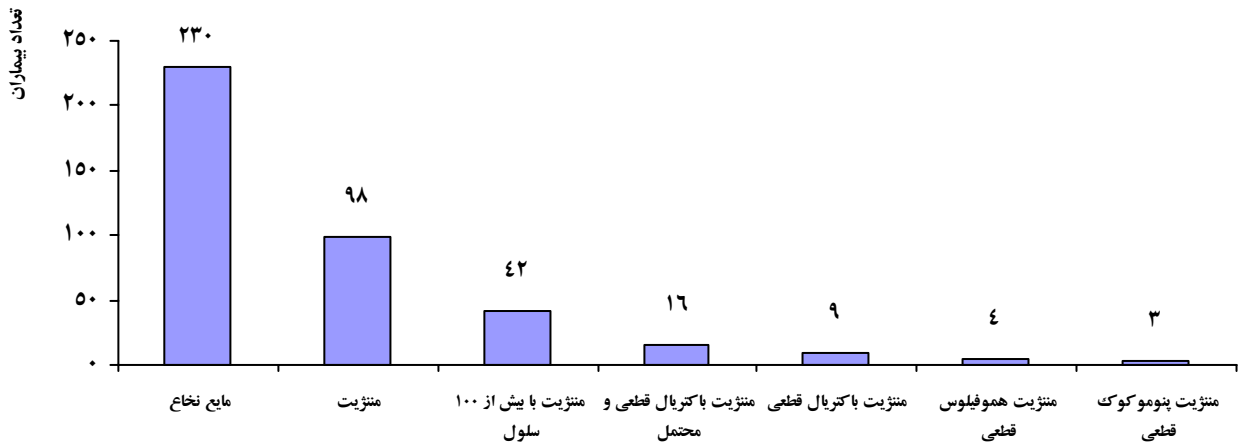
در میان ۹۸ مورد مننژیت ۹ مورد (۹/۱۸٪) مننژیت باکتریال قطعی (هموفیلوس انفلوانزا ۴ مورد، پنوموکوک ۳ مورد، مننگوکوک ۱ مورد، سیتروباکتر ۱ مورد) و ۷ مورد مننژیت باکتریال محتمل (۷/۲۱٪) وجود داشت (جدول ۱ و نمودارهای ۱، ۲).

<sup>1</sup> Hemophilus influenza type B

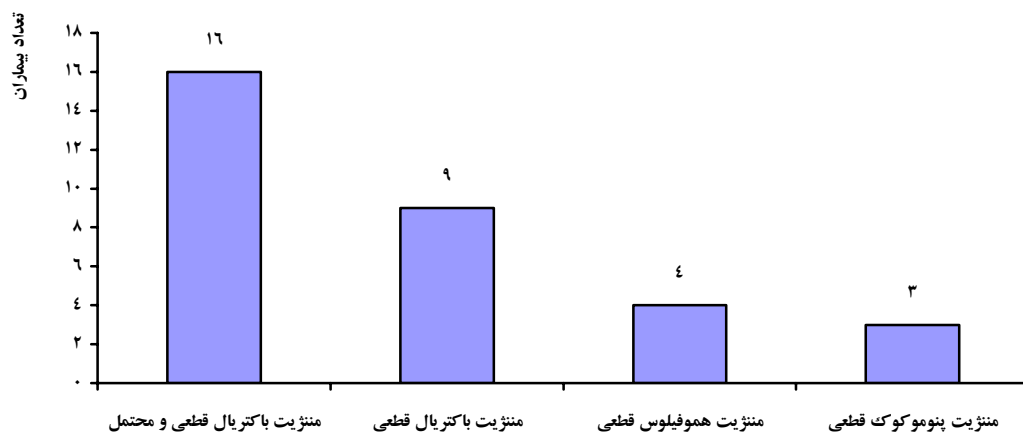
<sup>2</sup> Cerebral Spinal Fluid

جدول ۱- نتایج آزمایشهای میکروب شناسی مایع نخاع در موارد قطعی و محتمل مننژیت باکتریال

سن بیمار	نوع ارگانیسم	کشت مایع نخاع	رنگ آمیزی گرم مایع نخاع	لاتکس اگلوتیناسیون
شیر خوار	هموفیلوس	انجام نشد	مثبت	مثبت
شیر خوار	هموفیلوس	انجام نشد	مثبت	مثبت
۶ ساله	پنوموکوک	مثبت	مثبت	مثبت
۵ ماهه	پنوموکوک	مثبت	مثبت	مثبت
۱۳ ساله	پنوموکوک	منفی	مثبت	انجام نشد
۱ ساله	هموفیلوس	مثبت	مثبت	مثبت
-	هموفیلوس	مثبت	مثبت	انجام نشد
۴ ماهه	مننگوکوک	مثبت	مثبت	مثبت
۱/۵ ساله	مننگوکوک	منفی	مثبت	انجام نشد
۷ ساله	پنوموکوک	مثبت	مثبت	انجام نشد
۷ ماه	سالمونلا تیفی	مثبت	مثبت	منفی



نمودار ۱- تجزیه کلی اطلاعات نمونه های مایع نخاع



نمودار ۲- فراوانی انواع مننژیت باکتریال

مؤید دیگری است بر این فرضیه که میزان بروز در کشور ما واقعا خیلی پائین تر از کشورهای همسایه است. در عین حال علت اختلاف فاحش میزان بروز در مطالعه حاضر با سایر کشورهای منطقه می تواند ناشی از عوامل زیر باشد:

کوتاه بودن مدت زمان مطالعه: این مطالعه، به جای یکسال، در ۱۴۰ روز انجام گردیده و نتایج آن به یکسال تعمیم داده شده است، اما فصل انجام مطالعه (زمستان - بهار) فصل حداکثر شیوع مننژیت باکتریال است و تعمیم نتایج این ۲ فصل به یکسال، احتمالا باعث افزایش تخمین میزان بروز مننژیت باکتریال خواهد بود (۵، ۶).

کم بودن ظن بالینی پزشکان به مننژیت باکتریال و عدم انجام بزل مایع نخاع به تعداد کافی: براساس شاخص های ارزیابی کیفیت مراقبت مننژیت سازمان بهداشت جهانی، تعداد قابل قبول نمونه CSF به ازاء هر ۱۰۰۰۰۰ کودک زیر ۵ سال ۸۰۰-۱۰۰۰ مورد در سال می باشد (۱). در این مطالعه این میزان ۱۰۶ نمونه به ازای ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال می باشد، که بسیار کمتر و فقط معادل ۱۱/۷٪ نمونه های مورد انتظار است (نمودار ۴). بنابراین می توان نتیجه گرفت که ظن بالینی به مننژیت در پزشکان مشهدی خیلی کمتر از انتظار است و به احتمال زیاد این عامل نقش اساسی در کم بودن میزان بروز مننژیت HIB در مشهد دارد. شاخص دیگری که نشان می دهد تعداد نمونه گیری مایع نخاع در مشهد کمتر از حداقل مورد انتظار است، میزان مایع نخاع های با پلئوسیتوز در مقایسه با کل مورد مایع نخاع است. این میزان در آمریکا ۱۶٪-۲۴٪ و در مطالعات داخلی در بیماران مشکوک به مننژیت ۸٪-۳۶٪ و در تب و تشنج ۵٪-۱۰٪ است در حالی که در مطالعه حاضر ۶٪-۴۲٪ می باشد (۷-۱). بنابر یک قول مشهور، متخصص اطفال خوب، پزشکی است که فقط در ۱۰٪ از مواردی که بزل مایع نخاع انجام می دهد، تشخیص مننژیت تأیید شود.

چنانچه نتایج فوق به ۱ سال تعمیم داده شود، میزان بروز مننژیت هموفیلوس در کودکان زیر ۵ سال در شهر مشهد ۲/۳۱ در ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال خواهد بود. از ۹۸ نمونه مایع نخاع با پلئوسیتوز در ۴۲ مورد (۴۳/۲۹٪) شمارش گلبول های سفید مایع نخاع بیش از ۱۰۰ میلی متر مکعب بود در این ۴۲ مورد، ۸ مورد مننژیت قطعی (۱۹/۰۴٪) و ۱۲ مورد (۲۸/۵۷٪) مننژیت قطعی و محتمل وجود داشت. در واقع تمامی مننژیت های باکتریال قطعی (به جز یک مورد) در گروه CSF با بیش از ۱۰۰ سلول قرار دارند. در ۱ مورد مننژیت قطعی منگوکوکی (کشت و لاتکس مثبت) شمارش سلول CSF ۱۰ عدد در میلی متر مکعب بود. تعداد موارد تروماتیزه در مایع نخاع های با بیش از ۱۰۰ سلول ۴ عدد می باشد (۹/۵۲٪).

## بحث

بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی میزان مننژیت هموفیلوس انفلوانزا در منطقه مدیترانه شرقی بین ۱۵ تا ۵۹/۹ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر کودک زیر ۵ سال می باشد (۱). در همین گزارش میزان بروز مننژیت هموفیلوس در ایران ۳/۵-۴/۷ در ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال می باشد که به دلیل اختلاف فاحش با میزان بروز کشورهای همسایه، پذیرفتن آن دشوار اعلام شده است (نمودار ۳). مطالعه دکترالبرزی در شیراز (۱۳۷۸-۸۰) و مطالعه سازمان جهانی بهداشت با نظارت دکترالبرزی در ۶ استان کشور (مهر ۸۳ مهر ۸۵)، که هر دو در شرایط ایده آل آزمایشگاهی انجام شدند، شیوع مننژیت هموفیلوس در کودکان زیر ۵ سال را به ترتیب ۲/۸ و ۳/۵۵ در ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال گزارش کرده اند (۳) میزان بروز مننژیت هموفیلوس در کودکان در این مطالعه (۲/۳۱ در ۱۰۰۰۰۰) نزدیک به نتایج دکترالبرزی می باشد و



**نمودار ۳ - میزان بروز مننژیت هموفیلوس انفلوانزا در کودکان زیر ۵ سال در ایران و کشورهای همسایه آن در مقایسه با آمریکا و سودان (به ازاء ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال)**

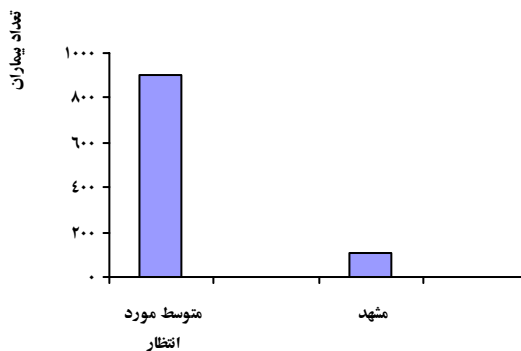
بنابراین در مجموع به نظر می رسد که کفایت آزمایشگاه در این بررسی در اثبات مننژیت باکتریال، بر اساس معیارهای WHO، مورد سؤال است.

### نتیجه گیری

در مجموع از نتایج این بررسی می توان استنباط کرد که: همانند سایر مطالعات در ایران، میزان بروز مننژیت هموفیلوس انفلوانزا در مشهد نیز بسیار کمتر از حد انتظار (و کمتر از حداقل بروز در کشورهای همسایه) است، با این وجود هموفیلوس انفلوانزا شایعترین عامل مننژیت باکتریال در کودکان در شهر مشهد می باشد. به نظر می رسد میزان بزل مایع نخاع انجام شده در کودکان زیر ۵ سال، بسیار کمتر از متوسط قابل قبول سازمان بهداشت جهانی است. جهت روشن تر شدن اپیدمیولوژی مننژیت کودکان در مشهد، به افزایش آگاهی متخصصین اطفال برای انجام تعداد بیشتر بزل مایع نخاع و نیز ارتقاء کیفیت آزمایشگاه نیاز است.

### تشکر و قدردانی

انجام این پژوهش حاصل حمایت مالی بی شائبه و بزرگوارانیه بنیاد ارجمند سرور و نیز معاونت درمان دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد. از استاد ارجمند جناب آقای دکتر البرزی ریاست محترم آزمایشگاه تحقیقات میکروبیولوژی بالینی دانشگاه شیراز به دلیل اهداء کیت های تشخیصی و از دوست عزیز آقای دکتر سید علی ثاقبی به خاطر ویرایش خلاصه انگلیسی تشکر می گردد.



**نمودار ۴ -** مقایسه تعداد افراد بزل مایع نخاع شده (در ۱۰۰۰۰۰ کودک زیر ۵ سال) در مشهد با متوسط مورد انتظار

عدم توانائی آزمایشگاه در تشخیص مننژیت: براساس شاخص های ارزیابی کیفیت مراقبت مننژیت چنانچه کمتر از ۱۰٪ نمونه های مایع نخاع دارای عامل باکتریال باشد و کمتر از ۲۵٪ باکتریهای شناخته شده. هموفیلوس باشند، باید در توانائی آزمایشگاه میکروب شناسی تردید کرد (۱). در مطالعه حاضر این ارقام به ترتیب ۶/۴۲٪ و ۴۴/۴٪ می باشند و بنابراین در مقایسه با این معیارها، میزان مننژیت های قطعی در این آزمایشگاه ۶۴٪ حداقل مورد انتظار است، اما میزان جداسازی هموفیلوس انفلوانزا بیش از حداقل مورد انتظار می باشد.

هم چنین براین اساس انتظار می رود که مننژیت باکتریال قطعی در بیش از ۴۰٪ نمونه های با بیش از ۱۰۰ سلول وجود داشته باشد، این مقدار در این مطالعه ۱۹/۰۴٪ می باشد که حدود ۵۰٪ حد مورد انتظار می باشد.

**References:**

- 1- Ministry of Health and Medical Education of Iran: Guideline of Meningitis Surveillance 2001.
- 2- World Health Organization - Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis CDS / CSR / EDC /99.
- 3- Alborzi AV, Vahedi F, Karimi A. Bacterial etiology of acute childhood Meningitis in Shiraz, Iran: Incidence, clinical pictures, complications and antibiotic sensitivity pattern. Iran J Infect Dis Trop Med 2002; 18:26-31.
- 4- Feigin RO, Pearlman E. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In Feigin, Cherry, Demmler, Kaplan. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5<sup>th</sup> ed. Saunders; 2004.p.443.
- 5- Tureen J. Meningitis. In: Rudolph A. Rudolph Pediatrics. 19<sup>th</sup> ed. Appleton Lange; 1991.p.559.
- 6- Roos K, Tunkel A, Scheld M. Acute Bacterial Meningitis in children and adults. In: Scheld WM, Whitely R. Infections of the Central Nervous System. 2<sup>th</sup> ed. Lippincott-raven; 1997.p.339
- 7- Rosenberg NM, Bobowski T. Clinical indications for lumbar puncture. Pediatr Emerg Care 1988;4:5-8.
- 8- Gururaj VJ, Russo RM, Allen JE, Herszkowicz R. To Tap or not to Tap....What are the best indications for Lumbar Puncture in an Out Patient Child? Clin Pediatr 1973; 12:488-492.
- 9- Ghadamli P. Bacterial infection in infants and children with fever selected for lumbar puncture. J Med Facu Guilan Univ Med Sci 2000; 35-36: 6-12.
- 10- Salehi Omrani MR, Edraki MR, Alizadeh M. Is lumbar puncture always necessary in the febrile child with convulsion? Iran J Child Neurol 2007; 3: 41-46.