

## *Epiglottitis in Pre and Post Haemophilus Influenza Type-b Vaccine Era: A Systematic Review and Meta-analysis*

Shaghayegh Rezaei<sup>1</sup>,  
Mohammad Reza Navaei Far<sup>2</sup>,  
Mina Ekrami Noghabi<sup>3</sup>,  
Fereshteh Farshidi<sup>4</sup>,  
Mohammad Sadegh Rezaei<sup>5</sup>,  
Mahbobeh Jafari Saruei<sup>3</sup>

<sup>1</sup> MSc in Microbiology, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of Pediatrics, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Pediatrics Resident, Infectious Diseases Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup> MSc Student in Microbiology, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>5</sup> Professor, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 20, 2019 ; Accepted July 22, 2019)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Epiglottitis is an uncommon life threatening pediatric disease. Evidence suggests some changes in etiology and incidence of this disease after vaccination against H-influenza type b. This Meta-analysis and systematic review aimed at investigating the etiology and incidence of acute epiglottitis in pre and post H-influenza vaccination era.

**Materials and methods:** A systematic literature search was conducted in PubMed, Scopus, Google Scholar, SID, and Magiran using the following keywords: acute epiglottitis, H-Influ vaccination, pre-vaccine era, and post-vaccine era. Relevant studies published in Persian and English, between 1975 and 2016 were investigated. Finally, 29 articles meeting the study inclusion criteria were selected. Three pediatric specialists independently screened the articles.

**Results:** H-influenza was found as the main reason for acute epiglottitis. The rate of epiglottitis induced by H-influ in pre and post vaccination era was 27.54% [(95% CI=23.68-31.39), P= 0.000], and 18.41% [(95% CI= 9.29-46.10), P= 0.000], respectively.

**Conclusion:** H-Influenza remains a common etiology of acute epiglottitis after H-Influ vaccination. But, this disease is predominantly seen in adults following the introduction of vaccination, and rarely other causative agents such as *Staphylococcus aureus* are identified to be associated with acute epiglottitis.

**Keywords:** acute epiglottitis, H-influenza vaccination, pre-vaccine era, post-vaccine era

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (176): 162-172 (Persian).

\* Corresponding Author: Mohammad Sadegh Rezaei - Pediatric Infectious Diseases Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: drmsrezai@yahoo.com)

## اپیگلوتیت قبل و بعد از واکسن هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b: مروری سیستماتیک و متا آنالیز

شقایق رضائی<sup>1</sup>  
محمدرضا نوائی فر<sup>2</sup>  
مینا اکرامی نوقابی<sup>3</sup>  
فرشته فرشیدی<sup>4</sup>  
محمد صادق رضائی<sup>5</sup>  
محبوبه جعفری ساروئی<sup>3</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** اپیگلوتیت یک بیماری ناشایع تهدیدکننده حیات در کودکان است. بعد از واکسیناسیون علیه هموفیلوس آنفلوانزا، برخی مطالعات تغییراتی در علت و بروز این بیماری گزارش کردند. این مطالعه با هدف ارزیابی علت و بروز اپیگلوتیت حاد در دوره قبل و بعد از واکسیناسیون هموفیلوس آنفلوانزا انجام پذیرفت.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه مروری سیستماتیک و متا آنالیز، بر اساس جستجو در پایگاه‌های پاپ‌مد، اسکوپوس، گوگل اسکولار، سایت جهاد دانشگاهی، مگیران و دریافت مقالات چاپ شده از سال 1975 تا 2016 به زبان فارسی و انگلیسی انجام پذیرفت. کلید واژه‌های اپیگلوتیت حاد، واکسن هموفیلوس آنفلوانزا، دوره قبل از واکسن هموفیلوس آنفلوانزا، دوره بعد از واکسن هموفیلوس آنفلوانزا مورد جستجو قرار گرفت و در مجموع 29 مقاله با داشتن معیارهای ورود، وارد مطالعه شدند. تمام مقاله‌ها توسط سه نفر از متخصصین اطفال به صورت جداگانه بررسی شد.

**یافته‌ها:** هموفیلوس آنفلوانزا همچنان شایع‌ترین عامل ایجادکننده برای اپیگلوتیت حاد است. میزان ابتلا به اپیگلوتیت ناشی از هموفیلوس آنفلوانزا در دوره قبل از واکسن 27/54 درصد با دامنه اطمینان 95 درصد (CI= 23/68, 31/39) (PV= 0/000) و دوره بعد از واکسن 18/41 درصد (CI= - 9/29, 46/10) با دامنه اطمینان 95 درصد (PV = 0/000) می‌باشد.

**استنتاج:** هموفیلوس آنفلوانزا، همچنان به عنوان شایع‌ترین علت اپیگلوتیت بعد از واکسیناسیون هموفیلوس آنفلوانزا باقی مانده است، اما در سراسر جهان بعد از شروع واکسیناسیون، اپیگلوتیت حاد عمدتاً در بزرگسالان ایجاد می‌شود و به ندرت با سایر عوامل مثل استافیلوکوک اورئوس شناسایی شده است.

**واژه‌های کلیدی:** اپیگلوتیت حاد، واکسیناسیون هموفیلوس آنفلوانزا، دوره قبل از واکسن، دوره بعد از واکسن

### مقدمه

است همراه می‌باشد و همچنین می‌تواند باعث انسداد ناگهانی و کشنده راه هوایی گردد (2,1). شایع‌ترین

اپیگلوتیت یکی از عفونت‌های انسانی است که با هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b، که یک باکتری گرم منفی

E-mail: drmsrezaii@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** محمدصادق رضائی - ساری: بلوار پاسداران، بیمارستان بوعلی سینا، مرکز تحقیقات عفونی اطفال

1. کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. استادیار مراقبت‌های ویژه کودکان، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. دستیار اطفال، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
5. استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: 1398/2/29 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1398/3/29 تاریخ تصویب: 1398/4/31

از نایسریا مننژیتیدیس گونه B کونژوگه شده است. این واکسن جهت استفاده در شیرخواران در آمریکا در دسامبر 1990 مجوز گرفت. واکسن PRP-T از طریق اتصال PRP به توکسوئید کنزاز ایجاد می‌شود. این واکسن در آمریکا از مارس 1993 مجوز استفاده گرفت و به صورت پودر لیوفیلزه تولید می‌گردد (9). پیش از استفاده گسترده از واکسن هموفیلوس آنفلوانزا، این ارگانسیم رایج‌ترین علت عفونت‌های شدید تهاجمی و موضعی در هر دو گروه سنی کودکان و بزرگسالان در کشورهای توسعه یافته بود. واکسیناسیون در کشورهای توسعه یافته منجر به کاهش قابل توجهی در بروز این بیماری شده است و اما در کشورهای در حال توسعه انجام نمی‌شود زیرا اطلاعات کمی وجود دارد و قیمت بالای واکسن آن را غیر قابل دسترس ساخته است (10). در عصر ظهور و گسترش باکتری‌های مقاوم، باکتریوفازها به‌طور موثری در درمان و کنترل عفونت‌ها نقش دارند. با توجه به این که فازها با منشأ طبیعی کاملاً اختصاصی عمل می‌کنند و تاثیری بر فلور نرمال ندارند، توکسیک نبوده و خودتکثیر شونده در محل عفونت هستند و تولیدشان ارزان و سریع می‌باشد. از فازها به‌عنوان هدف‌های درمانی جایگزین در ساخت و توسعه داروهای جدید در درمان عفونت‌های باکتریایی نیز می‌توان بهره گرفت (11-13).

در ایران واکسن هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b (Hib) از سال 1393 به برنامه ایمن‌سازی کشوری در قالب واکسن پنج‌گانه (پنتاوالان) شامل واکسن‌های سه‌گانه، هپاتیت و هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b برای کودکان در سن 2، 4 و 6 ماهگی افزوده شد (14). مارک‌های مختلفی از واکسن آنفلوانزا موجود است که بسته به نوع واکسن به کودک 3 یا 4 دوز واکسن تزریق می‌شود. اولین دوز در 2 ماهگی، دومین دوز در 4 ماهگی، سومین دوز در 6 ماهگی و در صورت نیاز، بسته به مارک واکسن در 12 تا 15 ماهگی تزریق می‌شود. در حال حاضر واکسن پنتاوالان مورد استفاده در مراکز بهداشت از شرکت

پاتوژن‌هایی که باعث اپیگلوتیت حاد می‌شوند شامل هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b، استرپتوکوک‌های گروه آلفا و بتا همولیتیک، استافیلوکوک اورئوس، اشرشیا کولی، انتروباکتر، کلبسیلا پنومونیه و سایر هموفیلوس آنفلوانزاها هستند (3). از بین این باکتری‌ها، هموفیلوس آنفلوانزا نسبت به بقیه باکتری‌ها رایج‌تر است. این باکتری، به دو گروه قابل طبقه‌بندی که دارای کپسول پلی‌ساکاریدی است و گروه غیر قابل طبقه‌بندی که فاقد کپسول است تقسیم‌بندی می‌شود. گروه دارای کپسول به شش سروتیپ از a تا f طبقه‌بندی می‌گردد که از بین این سروتیپ‌ها، اهمیت بالینی تیپ b از بقیه بیش‌تر است (4). اپیگلوتیت عمدتاً توسط واکسیناسیون علیه هموفیلوس آنفلوانزا قابل پیشگیری است (5). اولین واکسن علیه Hib واکسنی با کپسول پلی‌ساکاریدی (PRP) بوده است و سطح آنتی‌بادی که به‌دنبال واکسیناسیون با واکسن PRP تولید می‌شد به سن بستگی داشته است. کپسول پلی‌ساکاریدی Hib مستقل از Tcell ها ایمونوژن است و اگرچه یک پاسخ ایمنی قوی را در بزرگسالان برمی‌انگیزد، در کودکان بالای 2 سال ایمنی کم‌تری ایجاد می‌کند و هدف از تولید واکسن‌های کونژوگه تبدیل واکسن PRP مستقل از Tcell به یک ایمونوژن وابسته به Tcell بوده است (7,6). تاکنون در آمریکا 4 نوع واکسن کونژوگه در دسترس قرار گرفته است و اولین واکسن کونژوگه تولید شده در آمریکا PRP-D است که در سال 1987 برای کودکان 15 تا 59 ماهه استفاده می‌شد و این محصول در حال حاضر در آمریکا مورد استفاده نیست (8). واکسن Hboc شامل الیگوساکاریدهایی مشتق از PRP تلخیص شده از سویه Egan Hib است که با یک فرم غیر توکسیک از توکسین دیفتری (CRM 197) کونژوگه است. این واکسن در آمریکا در اکتبر 1990 برای واکسیناسیون شیرخواران کم‌تر از 6 ماه استفاده شد و در حال حاضر استفاده نمی‌شود. واکسن PRP-OMP از PRP خالص از سویه Hib Ross است که به‌طور کوالانی به غشای خارجی کمپلکس پروتئینی سویه B11

استفاده از چک لیست از قبل تهیه شده‌ای که شامل حجم نمونه، مکان مطالعه، زمان مطالعه و ..... بوده است، انجام شد. پس از طی مراحل ارزیابی کیفیت، مقالاتی که امتیاز بالاتر از 20 را کسب نموده بودند وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل تمامی مطالعات انسانی که اپیگلوتیت را قبل از واکسن هموفیلوس *آنفلوانزا* و یا بعد از آن بررسی کردند و فول تکست مطالعات به زبان انگلیسی یا فارسی چاپ شده بود، بوده است که پس از بررسی و ارزیابی کیفیت، مقالاتی که امتیاز لازم را به خود اختصاص دادند انتخاب شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل مطالعاتی بوده است که در آن متن کامل موجود نبود، اپیگلوتیت بررسی نشده بود و یا اطلاعات به شکل کامل گزارش نشده بود.

استخراج داده‌ها برای هر مطالعه بر اساس عنوان مقاله، نام نویسنده نفر اول، سال انجام مطالعه، محل انجام مطالعه، دریافت یا عدم دریافت واکسن، کشت خون یا اپیگلوتیت، تعداد جرم هموفیلوس *آنفلوانزا*، استاتیلوکوک *اورئوس* و سایر جرم‌ها بوده است (جدول شماره 1). همچنین ورود داده‌ها توسط دو نفر از پژوهشگران در صفحه گسترده اکسل انجام گرفت. برای آنالیز داده‌ها از نرم‌افزار STATA version 11 استفاده شد و برای بررسی هترورژنیته از شاخص I<sup>2</sup> و برای تعیین Pooled stimation از روش Random effect استفاده شد.

## یافته‌ها

با جستجوی اولیه در پایگاه‌های اطلاعاتی ملی و بین‌المللی تعداد 312 مستند در چند زبان شناسایی شد که بعد از محدود نمودن استراتژی جستجو، 43 مطالعه به دلیل تکراری بودن و نداشتن معیار ورود حذف شدند، 106 مقاله غیر مرتبط با خواندن عنوان و چکیده حذف گردید و 131 مطالعه با خواندن فول تکست توسط سه نفر از متخصصین اطفال حذف شد. تعداد مقالات به 32 مقاله رسید و نهایتاً 29 مقاله از 12 کشور که داده‌های مربوط به اپیگلوتیت را در سال‌های 2016-1975 گزارش

india serum تهیه می‌گردد. در سال‌های گذشته مطالعات زیادی در دنیا در ارتباط با بیماری Hib انجام و منتشر شده است، اما با توجه به این که در برخی مطالعات ارتباط معنی‌داری بین واکسن هموفیلوس *آنفلوانزا* و میزان ابتلا به اپیگلوتیت مشاهده نشده و میزان ایمونولوژی واکسن هموفیلوس *آنفلوانزا* تیپ b در ابتلا به اپیگلوتیت کاملاً مشخص نیست و چنین مطالعه‌ای به صورت سیستماتیک بسیار اندک است، مطالعه حاضر با هدف مرور سیستماتیک اپیدمیولوژی اپیگلوتیت حاد پس از واکسیناسیون علیه هموفیلوس *آنفلوانزا* انجام پذیرفت.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری سیستماتیک و متاآنالیز، یافتن مقالات از پایگاه‌های معتبر اطلاعاتی بین‌المللی PubMed، Google scholar و Scopus در تاریخ 15 نوامبر الی 22 دسامبر 2018 (24 آبان تا 1 دی 1397) با استفاده از کلیدواژه‌های «pre vaccine era، Acute epiglottitis، H-Influ vaccination، post vaccin era و معادل فارسی آن‌ها، که توسط دو نفر از محققین مورد جستجو قرار گرفت، انجام شد. همچنین رفرنس مقالات نیز برای اطمینان از دریافت کل مقالات بررسی گردید که مقالات انتشار یافته الکترونیکی دریافت شده از تاریخ 1989 الی 2018 بوده است.

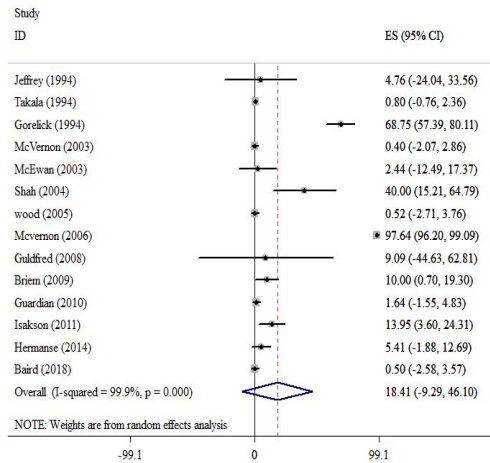
کلیه مطالعاتی که اپیگلوتیت ناشی از هموفیلوس *آنفلوانزا* را مورد بررسی قرار داده بودند بدون محدودیت وارد مطالعه شدند و مقالاتی که به صورت موردی انجام شده بود و موارد تکراری و غیر مرتبط بعد از بررسی عنوان، چکیده و فول تکست توسط سه نفر از متخصصین اطفال حذف گردید. برای ارزیابی کیفیت مقالات انتخاب شده، از چک لیست STROB استفاده گردید. این چک لیست دارای 22 قسمت می‌باشد که امتیازدهی بر اساس اهمیت هر قسمت با توجه به مطالعه حاضر انجام شد. امتیاز نهایی چک لیست 30 و حداقل امتیاز قابل قبول 15 بوده است. استخراج داده‌های مورد نیاز با

میزان ابتلا به اپیگلوتیت در افرادی که واکسن هموفیلوس آنفلوانزا دریافت کردند 18/41 درصد با دامنه اطمینان 95 درصد (CI = - 9/29, 46/10) می باشد (نمودار شماره 2). همچنین اختلاف میزان ابتلا (تفاوت خطر) به اپیگلوتیت در افرادی که واکسن هموفیلوس آنفلوانزا دریافت کردند در مقایسه با افرادی که واکسن دریافت نکردند 0/26 درصد با دامنه اطمینان 95 درصد (CI = 0/01 0/52) می باشد (نمودار شماره 3).

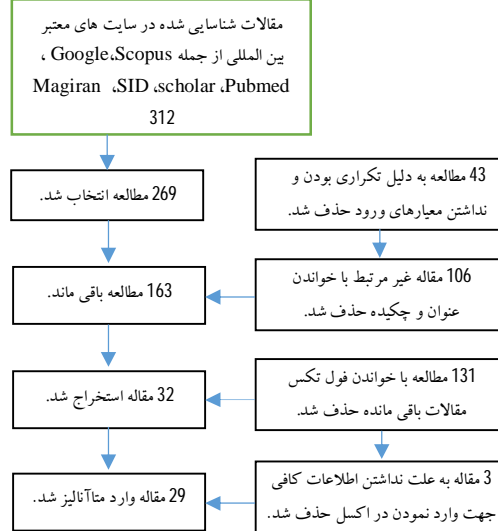
کرده بودند، وارد فرایند متاآنالیز و مرور سیستماتیک شدند (فلوچارت شماره 1). همچنین 10 مقاله که به صورت موردی انجام شده بود و معیارهای ورود را داشت، دریافت گردید که در فرایند بررسی مقالات جهت انجام متاآنالیز حذف شد اما در جدول شماره 2 گزارش شده است (جدول شماره 2). یافته ها نشان داد میزان ابتلا به اپیگلوتیت در افرادی که واکسن هموفیلوس آنفلوانزا دریافت نکردند 27/54 درصد با دامنه اطمینان 95 درصد (CI = 23/68, 31/39) می باشد (نمودار شماره 1).

جدول شماره 1: مطالعات وارد شده در متاآنالیز

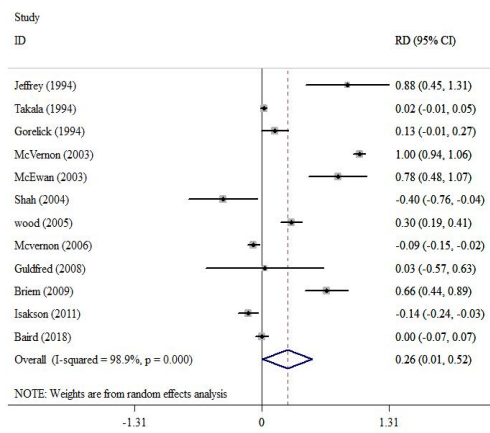
ردیف	نویسنده اول	سال چاپ مقاله	کشور انجام مطالعه	دوره زمانی	تعداد نمونه	دریافت واکسن	تیپ حرم			سطح معنی داری	outcome
							others	S. Aureus	H. Influenzae		
1	Wood (15)	2005	استرالیا	1990-2000	126	19	2	1	107	P<0.02	3 مورد مرگ گزارش شد. 2 مورد بالغ و 1 کودک
2	McVernon (16)	2003	انگلستان و استرالیا	1988-1999	70	25			45	p < 0.0001	مقدار کمتر میانگین غلظت پاسخ آنتی بادی ضد هموفیلوس در گروه واکسینه شده ها بود. 20 مورد مرگ گزارش شد.
3	McVernon (17)	2006	انگلستان	1990-2002	524	424			100	-	عوارض بیماری در 3 بیمار رخ داد. مرگی گزارش نشد.
4	Isakson (18)	2011	سوئد		626	43	35		219	-	عوارض بیماری در 3 بیمار رخ داد. مرگی گزارش نشد.
5	Shah (19)	2004	آمریکا	1992-2000	19	15	12	1	4	-	روند کلی کاهش در دوره 1 ساله واکسیناسیون از لحاظ آماری معنی دار نبود.
6	Jeffrey (20)	1994	آمریکا	1982-1992	59	2			57	P<0.086	هیچ مرگ و میری گزارش نشد اما یک بیمار دچار آسیب مغزی هیپوکسی شد.
7	Baird (21)	2018	استرالیا	2011-2016	93	20			73	P<0.005	هیچ مرگ و میری گزارش نشد اما یک بیمار دچار آسیب مغزی هیپوکسی شد.
8	McEwan (22)	2003	انگلستان	1987-2001	40	4			36	P<0.046	هیچ مرگ و میری گزارش نشد.
9	Takala (23)	1994	فیلادلفیا	1985-1992	233	125	3		108		مرگ و میری گزارش نشد.
10	Briem (24)	2009		1983-2005	57	40			17		مرگ و میری گزارش نشد.
11	Gorelick (25)	1994	آمریکا	1990-1992	142	64			78	P<0.001	نتایج در پیگیری بیمار به طور کلی رضایت بخش بود.
12	Guldfred (26)	2008	دانمارک	1996-2005	35	1			34	P=0.010	هیچ مرگی وجود نداشت و بیماران بهبودی کامل یافتند.
13	Guardiani (27)	2010	آمریکا	1995-2005	61	61	3			P=0.097	مرگ و میری وجود نداشت.
14	Hermansen (28)	2014	دانمارک	1997-2012	37	37	2			P=0.001	مرگی گزارش نشد.
15	Carenfelt (29)	1989	سوئد	1975-1987	134				134	P<0.005	پیگیری نشدند.
16	Mayo-Smith (30)	1995	آمریکا	1975-1999	407				407	P<0.0001	12 مرگ و میری گزارش شد، سه مرگ در کودکان و 9 مرگ در بزرگسالان بود.
17	Berger (31)	2003	اسرائیل	1986-2000		116			116	P=0.843	هیچ مرگ و میری گزارش نشد.
18	Wong (32)	2001	استرالیا	1988-2000					17		مرگی گزارش نشد.
19	Trollfors (33)	1998	سوئد	1991-1994	54				54		یک بیمار 40 ساله فوت شد.
20	Wick (34)	2002	سوئیس	1996-1998	12				12		یک مرگ در بزرگسالان رخ داد.
21	Kucera (35)	1996	آمریکا	1976-1990	41				41		1 بیمار فوت شد.
22	Takeuchi (5)	2013	ژاپن	2007-2008	102				102		4 کودک فوت کردند.
23	LAW (36)	1990	کانادا	1977-1988	291				291		مرگی گزارش نشد، تمام بیماران بهبود یافتند.
24	Kass (37)	1993	آمریکا	1987-1990	17				17		عوارض عده در 6 بیمار ایجاد شد اما مرگ و میری مشاهده نشد.
25	Frantz (38)	1994	آمریکا	1986-1991	129				129		میزان مرگ و میر 5 درصد و عوارض قابل توجه از بیماری 6 درصد گزارش شد.
26	Hugosson (39)	1994	سوئد	1975-1992	219				219		12 بیمار فوت کردند و 10 بیمار در منزل یا هنگام ورود به بیمارستان فوت شدند.
27	Berg (40)	1996	سوئد	1987-1989					808		هیچ گونه مرگ و میری گزارش نشد.
28	Chang (41)	2005	تایوان	1996-2003	46				46	P=0.001	مرگ و میر مشاهده نشد.
29	Cheung (42)	2009	هنگ کنگ	2000-2005	80				80	P<0.0001	



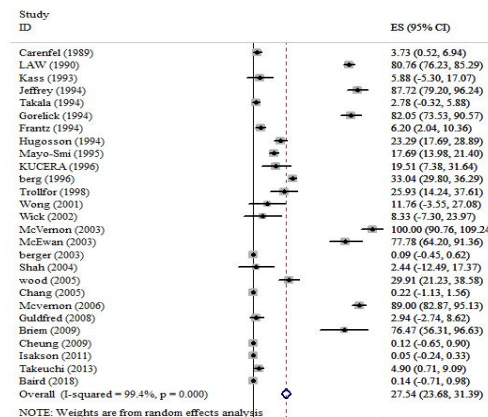
نمودار شماره 2: میزان ابتلا به اپیگلوتیت در افرادی که واکسن هموفیلوس آنفلوانزا دریافت کردند.



فلوچارت شماره 1: فلوچارت جستجو برای انتخاب مطالعات اولیه



نمودار شماره 3: میزان اختلاف ابتلا به اپیگلوتیت در افرادی که واکسن هموفیلوس آنفلوانزا دریافت کردند در مقایسه با کسانی که دریافت نکردند.



نمودار شماره 1: میزان ابتلا به اپیگلوتیت در افرادی که واکسن هموفیلوس آنفلوانزا دریافت نکردند.

جدول شماره 2: مقالات موردی

ردیف	نویسنده اول	سال چاپ مقاله	کشور	دوره زمانی	تعداد نمونه	دریافت واکسن	نوع جرم			outcome
							others	S. Aureus	H. Influenzae	
1	Harris (1)	2012	آمریکا	1	48 سال	✓			Flucloxaulin	وریدی دریافت کرد و پس از 14 روز به بخش منتقل شد.
2	Young (43)	2007	آمریکا	1	39 سال	✓				روز به بخش منتقل شد.
3	Wagle (44)	1999	انگلیس	1	20 ماهه	✓				گزارش نشده
4	Fujisawa (45)	2018	ژاپن	1	17 سال	✓				کودک علی رغم واکسیناسیون Hib دچار اپیگلوتیت حاد شد.
5	Jiang (46)	2003	تایوان	1	4 سال	✓				بیمار در هجدهمین روز بعد از پذیرش مرخص شد بیمار درمان شد.
6	Rogers (47)	2010	آمریکا	1	3 سال	✓				وضعیت بالینی بیمار به سرعت بهبود یافت و بعد از 6 روز از بیمارستان از بیمارستان مرخص شد.
7	Chandler (48)	2009	انگلیس	1	4 سال	✓				بهبودی حاصل شد و بعد از 10 روزه خفته برگشت.
8	Kogn (49)	2009	آمریکا	4	5 ساله، 17 سال، 66 سال، 27 سال	✓				بیمار 5 ساله بعد از 21 روز مرخص شد.
9	Noble (50)	2014	آمریکا	1	دو روزه	✓				در نهایت صدای بیمار بهبود یافت.
10	Gorga (51)	2017	آمریکا	1	5 سال	✓				بعد از 5 روز از بیمارستان مرخص شد و تا 14 روز بعد درمان یابد با آنتی بیوتیک کامل شود.

## بحث

متفاوتی مشاهده شده است (17). اپیگلوتیت کلاسیک در حال حاضر نادر است و فرم‌های غیر تبییک بیماری مانند اپیگلوتیت نکروزان (نقص ایمنی) گزارش شده است. در مناطقی که واکسیناسیون Hib انجام می‌شود فرم‌های غیر شایع و غیر تبییک مشاهده می‌شود و پزشک باید با فرم‌های غیر تبییک اپیگلوتیت آشنا باشد (49). در میان 19 کشور آمریکای لاتین با واکسیناسیون Hib، سه سری واکسن بدون بوستر تلقیح شده است، در حالی که 5 کشور (آرژانتین، مکزیک، پاناما، اروگوئه و ونزوئلا) یک دوز بوستر در 15-18 ماهگی هم اضافه شده است (55). واکسن کوئزوگه هموفیلوس آنفلوانزا در برنامه واکسیناسیون کودکان کنیا از سال 2001 به صورت 3 دوز بدون بوستر استفاده می‌شد. نتایج مطالعه Laura L Hammitt نشان داد در کنیا 3 دوز واکسن Hib بدون دوز بوستر جهت مقابله با Hib موثر است (56). نتایج نشان می‌دهد با تزریق دوز بیش‌تر ایمنی بدن بالاتر می‌رود.

اپیگلوتیت می‌تواند علاوه بر باکتری هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b با انواع مختلف میکروارگانیزم‌ها از جمله استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین، استرپتوکوک پنومونیه، سایر گونه‌های استرپتوکوک، اشرشیا کولی، اتروباکتر، گونه‌های سودوموناس و کلبسیلا پنومونیه همراه باشد (19). در این مطالعات در دوره قبل از واکسن عامل اصلی عفونت اپیگلوتیت و شایع‌ترین گونه موثر در ابتلا به اپیگلوتیت، هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b بود. در دوران بعد از واکسن هموفیلوس آنفلوانزا، با انجام واکسیناسیون همچنان مهم‌ترین عامل هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b بوده است اما عامل احتمالی ممکن است تغییر کند. در مطالعه فوجیساوا (2018) یک نوزاد 17 روزه با اپیگلوتیت حاد ناشی از استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین گزارش شده است (45). در مطالعه برد (2018) در بیماران مبتلا به اپیگلوتیت باکتری هموفیلوس آنفلوانزا وجود نداشت اما طیف گسترده‌ای از ارگانیزم‌های عفونی شامل باکتری‌های گرم مثبت

میزان ابتلا به اپیگلوتیت در افرادی که واکسن هموفیلوس آنفلوانزا دریافت نکردند 27/54 درصد و میزان ابتلا به اپیگلوتیت در افرادی که واکسن هموفیلوس آنفلوانزا دریافت کردند 18/41 درصد می‌باشد. نتایج مطالعات مقایسه‌ای هم نشان داد که اختلاف خطر (Risk difference) 26 درصدی نیز بین دریافت کردن یا نکردن واکسن وجود داشت. در مطالعه وانگ (2001)، در کشور استرالیا با در نظر گرفتن ایمن‌سازی کودکان در سال 1993 نسبت به هموفیلوس آنفلوانزا، میزان شیوع اپیگلوتیت در این جمعیت به‌طور قابل توجهی کاهش یافته است (32). در مطالعه فراستوا (2017) در جمهوری چک که به صورت شاهد موردی انجام شده بود، نشان داد واکسیناسیون یک ایمنی کامل در مقابل بیماری اپیگلوتیت است و در مطالعه آن‌ها هیچ موردی از اپیگلوتیت در کودکانی که با واکسن Hib واکسینه شدند وجود نداشت (52). قبل از واکسیناسیون گسترده هموفیلوس آنفلوانزا، اپیگلوتیت در کودکان عمدتاً به علت عفونت با هموفیلوس آنفلوانزا بوده است (15). نتایج مطالعات نشان می‌دهد اپیدمیولوژی اپیگلوتیت حاد از زمان معرفی واکسن هموفیلوس آنفلوانزا تغییر کرده و در دوران کودکی تقریباً ناپدید شده است (۲۴، ۲۶، ۲۸). واکسن‌های علیه هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b در بسیاری از کشورهای پیشرفته در دهه 1980 و 1990 اثر فوری و تاثیر گذار بر شیوع اپیگلوتیت در کودکان داشت و قبل از انجام واکسیناسیون Hib بیش‌ترین میزان شیوع بیماری Hib در مردم بومی آلاسکا بود (53). بعد از واکسیناسیون همه کشورهایایی که واکسن هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b را در برنامه‌های ایمن‌سازی عمومی خود قرار دادند، شیوع این بیماری به‌طور چشمگیری کاهش پیدا کرد (54). واکسیناسیون Hib نه تنها باعث کاهش شیوع اپیگلوتیت در کودکان شد بلکه باعث کاهش شیوع در گروه‌های سنی بالاتر و بالغین هم شده است اما در بزرگسالان با توجه به شیوع میکروب‌های متنوع، اثر

طور چشمگیری کاهش پیدا کرد. علی‌رغم این‌که واکسیناسیون هموفیلوس آنفلوانزا در بعضی از مناطق دنیا به صورت بسیار چشمگیری بروز اپیگلوتیت را کاسته است اما همچنان هموفیلوس آنفلوانزا جزء شایع‌ترین جرم بعد از استافیلوکوک اورئوس برای ایجاد اپیگلوتیت ارزیابی شده است و بهتر است درمان امپریکال لحاظ شود. پیشنهاد می‌شود مطالعاتی بر اساس Material center برای بررسی اپیدمیولوژی و دموگرافی اپیگلوتیت بعد از واکسن در دنیا انجام شود. همچنین دوز بوستر بعد از 12 ماهگی برای بالا بردن ایمنی هموفیلوس آنفلوانزا و کاهش بروز عفونت مهاجم از جمله اپیگلوتیت توصیه می‌شود.

مانند استرپتوکوک و گونه‌های کورینه باکتریوم و باکتری‌های گرم منفی شناسایی شد و عدم وجود هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b قابل توجه بود (21).

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به کیفیت بسیار متغیر مطالعات اشاره کرد و این‌که آیا نتایج ارائه شده در مقالات، نماینده پوشش واکسیناسیون در تمام مناطق کشور خود می‌باشند یا خیر و از دیگر محدودیت‌های این مطالعه می‌توان گفت که در بسیاری از مقالات که کودکان با Hib واکسینه شدند میزان ابتلا به اپیگلوتیت بررسی نشده است. بعد از واکسیناسیون همه کشورهای که واکسن هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b را در برنامه‌های ایمن‌سازی عمومی خود قرار دادند، شیوع این بیماری به

## References

- Harris C, Sharkey L, Koshy G, Simler N, Karas JA. A rare case of acute epiglottitis due to *Staphylococcus aureus* in an adult. *Infect Dis Rep* 2012; 4(1): e3.
- O'Bryant S, Lewis JD, Cruz AT, Mothner BA. Influenza A-Associated Epiglottitis and Compensatory Pursed Lip Breathing in an Infant. *Pediatr Emerg Care* 2018. [Epub ahead of print].
- Tsai Y-T, Huang EI, Chang G-H, Tsai M-S, Hsu C-M, Yang Y-H, et al. Risk of acute epiglottitis in patients with preexisting diabetes mellitus: A population-based case-control study. *PloS One* 2018; 13(6): e0199036.
- Morris SK, Moss WJ, Halsey N. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine use and effectiveness. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(7): 435-443.
- Takeuchi M, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K. The burden of epiglottitis among Japanese children before the Haemophilus influenzae type b vaccination era: an analysis using a nationwide administrative database. *J Infect Chemother* 2013; 19(5): 876-879.
- Peltola H, Mäkelä PH, Elo O, Pettay O, Renkonen O-V, Sivonen A. Vaccination against meningococcal group A disease in Finland 1974-75. *Scand J Infect Dis* 1976; 8(3): 169-174.
- Landsteiner K, Simms S. Production of heterogenous antibodies with mixtures of the binding part of the antigen and protein. *J Exp Med* 1923; 38(2): 127-138.
- Eskola J, Käyhty H, Takala AK, Peltola H, Rönberg P-R, Kela E, et al. A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive Haemophilus influenzae type b disease. *N Engl J Med* 1990; 323(20): 1381-1387.
- Nanduri SA, Sutherland AR, Gordon LK, Santosham M. Haemophilus influenzae type b(Hib) Vaccine. 7<sup>th</sup> ed: Australia NCIRS; 2018.
- Adegbola RA, Secka O, Lahai G, Lloyd-Evans N, Njie A, Usen S, et al. Elimination of Haemophilus influenzae type b (Hib) disease from The Gambia after the



- introduction of routine immunisation with a Hib conjugate vaccine: a prospective study. *Lancet* 2005; 366(9480): 144-150.
11. Rahimzadeh G, Gill P, Rezai MS. Characterization and lytic activity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) phages isolated from NICU. *A M J* (Online) 2016; 9(6): 169-175.
  12. Rahimzadeh G, Gill P, Rezai MS. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) phages from sewage at a tertiary pediatric hospital. *Arch Pediatr Infect Dis* 2017; 5(1): e39615.
  13. Rahimzadeh G, Saeedi M, Farshidi F, Rezai MS. Phage Therapy in Treatment of Gram-negative Bacterial Infections: A Systematic Review. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2018; 28(165): 203-212 (Persian).
  14. Hatami H, Arshi S, Shafiee ganje T, Sarikhani R. Prevalence rate of early adverse reactions following pentavalent vaccination in infants aging from 2 to 6 months in Tehran and Damavand city-2015. *Journal of Medical Council of Iran* 2016; 34(2): 142-138.
  15. Wood N, Menzies R, McIntyre P. Epiglottitis in Sydney before and after the introduction of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b disease. *Intern Med J* 2005; 35(9): 530-535.
  16. McVernon J, Johnson P, Pollard A, Slack M, Moxon E. Immunologic memory in *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine failure. *Arch Dis Child* 2003; 88(5): 379-383.
  17. McVernon J, Slack M, Ramsay M. Changes in the epidemiology of epiglottitis following introduction of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccines in England: a comparison of two data sources. *Epidemiol Infect* 2006; 134(3): 570-572.
  18. Isakson M, Hugosson S. Acute epiglottitis: epidemiology and *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution in adults. *J Laryngol Otol* 2011; 125(4): 390-393.
  19. Shah RK, Roberson DW, Jones DT. Epiglottitis in the *Haemophilus influenzae* Type B Vaccine Era: Changing Trends. *Laryngoscope* 2004; 114(3): 557-560.
  20. Keyser JS, Derkay CS. *Haemophilus influenzae* type b epiglottitis after immunization with HbOC conjugate vaccine. *Am J Otolaryngol* 1994; 15(6): 436-443.
  21. Baird SM, Marsh PA, Padiglione A, Trubiano J, Lyons B, Hays A, et al. Review of epiglottitis in the post *Haemophilus influenzae* type b vaccine era. *ANZ J Surg* 2018; 88(11): 1135-1140.
  22. McEwan J, Giridharan W, Clarke RW, Shears P. Paediatric acute epiglottitis: not a disappearing entity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67(4): 317-321.
  23. Takala AK, Peltola H, Eskola J. Disappearance of epiglottitis during large-scale vaccination with *Haemophilus influenzae* type B conjugate vaccine among children in Finland. *Laryngoscope* 1994; 104(6): 731-735.
  24. Briem B, Thorvardsson O, Petersen H. Acute epiglottitis in Iceland 1983–2005. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36(1): 46-52.
  25. Gorelick MH, Baker MD. Epiglottitis in children, 1979 through 1992: effects of *Haemophilus influenzae* type b immunization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148(1): 47-50.
  26. Guldred L, Lyhne D, Becker B. Acute epiglottitis: epidemiology, clinical presentation, management and outcome. *J Laryngol Otol* 2008; 122(8): 818-823.
  27. Guardiani E, Bliss M, Harley E. Supraglottitis in the era following widespread immunization against *Haemophilus influenzae* type B: evolving principles in diagnosis and

- management. *Laryngoscope* 2010; 120(11): 2183-2188.
28. Hermansen MN, Schmidt JH, Krug AH, Larsen K, Kristensen S. Low incidence of children with acute epiglottitis after introduction of vaccination. *Dan Med J* 2014; 61(4): A4788.
  29. Carenfelt C. Etiology of acute infectious epiglottitis in adults: septic vs. local infection. *Scand J Infect Dis* 1989; 21(1): 53-57.
  30. Mayo-Smith MF, Spinale JW, Donskey CJ, Yukawa M, Li RH, Schiffman FJ. Acute epiglottitis: An 18 year experience in Rhode Island. *Chest* 1995; 108(6): 1640-1647.
  31. Berger G, Landau T, Berger S, Finkelstein Y, Bernheim J, Ophir D. The rising incidence of adult acute epiglottitis and epiglottic abscess. *Am J Otolaryngol* 2003; 24(6): 374-383.
  32. Wong EY, Berkowitz RG. Acute epiglottitis in adults: the Royal Melbourne Hospital experience. *ANZ J Surg* 2001; 71(12): 740-743.
  33. Trollfors B, Nylén O, Carenfelt C, Foglé-Hansson M, Freijd A, Geterud Å, et al. Aetiology of acute epiglottitis in adults. *Scand J Infect Dis* 1998; 30(1): 49-51.
  34. Wick F, Ballmer PE, Haller A. Acute epiglottitis in adults. *Swiss Med Wkly* 2002; 132(3738): 541-547.
  35. Kucera CM, Silverstein MD, Jacobson RM, Wollan PC, Jacobsen SJ. Epiglottitis in adults and children in Olmsted County, Minnesota, 1976 through 1990. *Mayo Clin Proc* 1996; 71(12): 1155-1161.
  36. Law BJ, Draper D, Mills EL, Allard M, Nijssen-Jordan C, Bortolossi R, et al. Epiglottitis in Canada: A multiregional review. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 1990; 1(1): 15-22.
  37. Kass EG, McFadden EA, Toohill RJ, Jacobson S. Acute epiglottitis in the adult: experience with a seasonal presentation. *Laryngoscope* 1993; 103(8): 841-844.
  38. Frantz TD, Rasgon BM, Quesenberry CP. Acute epiglottitis in adults: analysis of 129 cases. *JAMA* 1994; 272(17): 1358-1360.
  39. Hugosson S, Olcén P, Ekedahl C. Acute epiglottitis—etiology, epidemiology and outcome in a population before large-scale *Haemophilus influenzae* type b vaccination. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1994; 19(5): 441-445.
  40. Berg S, Trollfors B, Nylén O, Hugosson S, Prellner K, Carenfelt C. Incidence, aetiology, and prognosis of acute epiglottitis in children and adults in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1996; 28(3): 261-264.
  41. Chang Y-L, Lo S-H, Wang P-C, Shu Y-H. Adult acute epiglottitis: experiences in a Taiwanese setting. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132(5): 689-693.
  42. Cheung CS, Man S-Y, Graham CA, Mak PS, Cheung PS, Chan BC, et al. Adult epiglottitis: 6 years experience in a university teaching hospital in Hong Kong. *Eur J Emerg Med* 2009; 16(4): 221-226.
  43. Young LS, Price CS. Complicated adult epiglottitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Otolaryngol* 2007; 28(6): 441-443.
  44. Wagle A, Jones R. Acute epiglottitis despite vaccination with *Haemophilus influenzae* type B vaccine. *Pediatr Anesth* 1999; 9(6): 549-550.
  45. Fujisawa J, Mutoh T, Kawamura K, Sawada N, Ono D, Yamaguchi T, et al. Acute epiglottitis caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a healthy infant. *Infect Drug Resist* 2018; 11: 2063-2067.
  46. Jiang J-H, Chiu NC, Lin YY, Lee KS, Lee HC, Huang FY. Acute epiglottitis caused by *Haemophilus influenzae* type b: a case report. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36(1): 69-71.

47. Rogers DJ, Sie KC, Manning SC. Epiglottitis due to nontypeable *Haemophilus influenzae* in a vaccinated child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74(2): 218-220.
48. Chandler D, Connor M, Breen D. Hib epiglottitis despite fully vaccinated status. *Br J Gen Pract* 2009; 59(565): 597-598.
49. Kong MS, Engel SH, Zalzal GH, Preciado D. Necrotizing epiglottitis and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73(1): 119-125.
50. Noble J, Devor R, Rogalski FJ, Vergara W, Reddy RP, Bhumbra N. Aphonia and epiglottitis in neonate with concomitant MRSA skin infection. *Respirol Case Rep* 2014; 2(3): 116-119.
51. Gorga SM, Gilsdorf JR, Mychaliska KP. *Haemophilus influenzae* Serotype f Epiglottitis: A Case Report and Review. *Hosp Pediatr* 2017; 7(1): 54-56.
52. Forstová G, Urík M, Mikolášek P, Pavlovská D, Ševčíková A. *Haemophilus* diseases in ENT in children before and after the introduction of *Haemophilus influenzae* type b vaccine. *Czecho-Slovak Pediatrics* 2017; 72(1): 20-24.
53. Bruce MG, Zulz T, DeByle C, Singleton R, Hurlburt D, Bruden D, et al. *Haemophilus influenzae* serotype a invasive disease, Alaska, USA, 1983–2011. *Emerg Infect Dis* 2013; 19(6): 932-937.
54. Hawdon N, Nix EB, Tsang RS, Ferroni G, McCready WG, Ulanova M. Immune response to *Haemophilus influenzae* type b vaccination in patients with chronic renal failure. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19(6): 967-969.
55. Garcia S, Lagos R, Muñoz A, Picón T, Rosa R, Alfonso A, et al. Impact of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b with and without a booster dose on meningitis in four South American countries. *Vaccine*. 2012; 30(2): 486-492.
56. Hammitt LL, Crane RJ, Karani A, Mutuku A, Morpeth SC, Burbidge P, et al. Effect of *Haemophilus influenzae* type b vaccination without a booster dose on invasive *H influenzae* type b disease, nasopharyngeal carriage, and population immunity in Kilifi, Kenya: a 15-year regional surveillance study. *Lancet Glob Health* 2016; 4(3): e185-194.