

Changes in Pediatric Meningitis Before and After the Onset of the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Hospital-Based Study in Northern Iran

Azin Hajjalibeig¹
 Mahdi Zabihi²
 Fatemeh Varshoei¹
 Fereshteh Rostami-Maskopae¹
 Fatemeh Hosseinzadeh³
 Shahla Gholipour Varnami⁴
 Mohammad Sadegh Rezai⁵

¹. Assistant professor, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

². Medical Student, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³. PhD Candidate in Health Education & Promotion, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴. MA in Clinical Psychology, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Professor, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received June 20, 2026; Accepted August 8, 2026)

Abstract

Background and purpose: The COVID-19 pandemic affected the epidemiology of infectious diseases. Meningitis in children is a medical emergency, and investigating changes in its epidemiology and clinical characteristics during the pandemic may help prepare healthcare systems for future crises. This study aimed to compare the clinical characteristics and outcomes of pediatric meningitis before and after the onset of the COVID-19 pandemic.

Materials and methods: Data from 134 children hospitalized with a diagnosis of meningitis at Bu-Ali Hospital in Sari between 2015 and 2023 were examined in two groups: those admitted before and those admitted after the onset of the COVID-19 pandemic. Demographic data, clinical manifestations, laboratory findings, antibiotic therapy, intensive care unit (ICU) admission, length of hospital stay, and final outcome were assessed.

Results: A total of 103 patients were admitted before and 31 after the pandemic. The mean annual number of hospitalizations for meningitis decreased from 20.6 cases during the pre-pandemic period to 7.8 cases during the post-pandemic period. Most patients were aged <5 years before the pandemic, whereas approximately half were aged >5 years in the post-pandemic period. A significant decrease in bacterial meningitis and increases in positive CSF cultures and meropenem use were observed in the post-pandemic period ($p < 0.05$). A toxic appearance was more common in the post-pandemic period; however, after adjusting for age >5 years and bacterial meningitis, its independent association with the pandemic period was not significant. After adjusting for toxic appearance, ICU admission and bacterial meningitis remained independently associated with the post-pandemic period. There were no significant differences between the two periods in mortality, mechanical ventilation, or ICU admission.

Conclusion: Following the onset of the COVID-19 pandemic, the number of pediatric meningitis hospitalizations decreased; however, the patient composition shifted towards a higher proportion of bacterial cases, more frequent positive CSF cultures, and greater use of broad-spectrum antibiotics. These findings highlight the importance of maintaining rapid diagnostic pathways for meningitis, strengthening infectious disease surveillance systems, and continuing antimicrobial stewardship programs during public health crises.

Keywords: meningitis, children, meningoencephalitis, intensive care, COVID-19

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (260): 44-53 (Persian).

Corresponding Author: Mohammad Sadegh Rezai - Pediatric Infectious Diseases Research Center, Bouali Hospital, Pasdaran Boulevard, Sari, Iran (E-mail: drmsrezai@yahoo.com)

تغییرات مننژیت کودکان قبل و بعد از شروع پاندمی کووید-۱۹: مطالعه گذشته نگر بیمارستانی در شمال ایران

آذین حاجی علی بیگ^۱مهدی ذبیحی^۲فاطمه ورشوئی^۱فرشته رستمی مسکوپایی^۱فاطمه حسین زاده^۳شهلا قلی پور ورنامی^۴محمدصادق رضایی^۵

چکیده

سابقه و هدف: پاندمی کووید-۱۹ با تغییر الگوی مراجعه بیماران، مداخلات غیروارویی و ... بر اپیدمیولوژی بیماری‌های عفونی اثر گذاشت. مننژیت در کودکان یک اورژانس است و بررسی تغییرات آن طی پاندمی می‌تواند برای آمادگی نظام سلامت در بحران‌های آینده ارزشمند باشد. این مطالعه با هدف مقایسه ویژگی‌ها و پیامدهای مننژیت کودکان قبل و بعد از شروع پاندمی، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه گذشته نگر مبتنی بر پایگاه داده بیمارستانی، داده‌های ۱۳۴ کودک بستری با تشخیص مننژیت در بیمارستان بوعلی ساری طی سال‌های ۱۳۹۴ تا ۱۴۰۲ در دو گروه قبل و بعد از پاندمی کووید-۱۹ بررسی شدند. داده‌های دموگرافیک، تظاهرات بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی، درمان آنتی‌بیوتیکی، نیاز به ICU، مدت بستری و پیامد نهایی مورد مطالعه قرار گرفت.

یافته‌ها: ۱۰۳ نفر قبل و ۳۱ نفر بعد شروع پاندمی بستری شدند. میانگین تعداد سالانه بستری با تشخیص مننژیت از ۲۰/۶ مورد در سال‌های قبل پاندمی به ۷/۸ مورد در سال‌های بعد آن کاهش یافت. بیش‌تر بیماران قبل پاندمی زیر ۵ سال بودند، در حالی که نیمی از بیماران بعد پاندمی بالای ۵ سال داشتند. دوره بعد پاندمی با کاهش معنادار مننژیت باکتریال، افزایش کشت مثبت CSF و مصرف مروپنم همراه بود ($P < ۰/۰۵$). نمای توکسیک در دوره بعد پاندمی بیش‌تر بود، اما پس از تعدیل برای سن بالای پنج سال و نوع باکتریال مننژیت، ارتباط مستقل آن با دوره پاندمی معنی‌دار نبود. پس از تعدیل برای نمای توکسیک، بستری ICU و نوع باکتریال مننژیت همچنان با دوره پس از شروع پاندمی مرتبط ماند. مرگ‌ومیر، تهویه مکانیکی و بستری ICU بین دو دوره تفاوت معنی‌دار آماری نداشت.

استنتاج: با توجه به این که بعد پاندمی کووید-۱۹، تعداد موارد بستری مننژیت کودکان کاهش یافت، اما ترکیب بیماران به سمت افزایش موارد باکتریال، کشت مثبت CSF و مصرف بیش‌تر آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف تغییر کرد. نتایج بر ضرورت حفظ مسیر تشخیص سریع مننژیت، تقویت نظام مراقبت بیماری‌های عفونی و استمرار برنامه‌های مدیریت مصرف آنتی‌بیوتیک در بحران‌های سلامت عمومی تأکید دارد.

واژه‌های کلیدی: مننژیت، کودکان، مننگوانسفالیت، مراقبت ویژه، کووید-۱۹

E-mail: drmsrezaii@yahoo.com

مؤلف مسئول: محمدصادق رضایی - ساری، بلوار پاسداران، بیمارستان بوعلی، مرکز تحقیقات عفونی اطفال

۱. استادیار، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشجوی دکتری آموزش بهداشت و ارتقاء سلامت، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. کارشناسی ارشد روانشناسی بالینی، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. استاد، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۳/۳۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۵/۳/۳۱ تاریخ تصویب: ۱۴۰۵/۵/۱۷

مقدمه

مننژیت در کودکان یکی از اورژانس‌های مهم عفونی و نورولوژیک است. بیماری‌ای که می‌تواند در فاصله‌ای کوتاه از یک تب ساده و علائم غیراختصاصی به تشنج، کاهش سطح هوشیاری، شوک، آسیب پایدار عصبی یا مرگ منتهی شود. اهمیت مننژیت تنها در مرگ‌ومیر آن خلاصه نمی‌شود؛ بسیاری از کودکان نجات یافته نیز ممکن است با عوارضی مانند کاهش شنوایی، اختلالات شناختی، تشنج‌های بعدی، اختلالات حرکتی یا مشکلات یادگیری روبه‌رو شوند (۱). در کودکان کم‌سن، به‌ویژه شیرخواران، تظاهر بیماری اغلب غیراختصاصی است و تأخیر در تشخیص و درمان می‌تواند پیامدهای نامطلوب را افزایش دهد. با وجود پیشرفت در واکسیناسیون، تشخیص آزمایشگاهی و درمان آنتی‌بیوتیکی، بار جهانی مننژیت همچنان قابل توجه است و تفاوت‌های بزرگی میان کشورها و نظام‌های سلامت وجود دارد (۲، ۳).

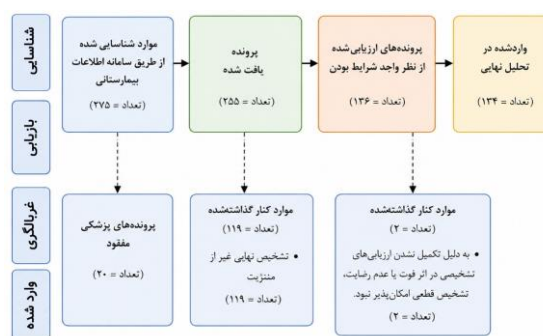
بررسی مایع مغزی نخاعی، کشت خون، رنگ آمیزی گرم، شاخص‌های التهابی و در صورت امکان روش‌های مولکولی، نقش محوری در تشخیص و افتراق مننژیت باکتریال از مننژیت غیرباکتریال دارند (۴). با وجود این، تصمیم‌گیری بالینی اغلب پیش از قطعی شدن نتایج آزمایشگاهی انجام شده و شروع سریع درمان تجربی یکی از ارکان کاهش مرگ‌ومیر و عوارض بیماری است (۵). با آغاز پاندمی کووید-۱۹، نظام سلامت کودکان در سراسر جهان با وضعیتی متفاوت روبه‌رو شد. مداخلات غیردارویی مانند استفاده از ماسک، فاصله‌گذاری اجتماعی، تعطیلی مدارس و مهدکودک‌ها، کاهش تجمعات، بهداشت دست و محدودیت رفت‌وآمد، انتقال بسیاری از عفونت‌های تنفسی و ویروسی کودکان را کاهش داد. هم‌زمان، برخی از خانواده‌ها به دلیل نگرانی از ابتلا به کووید-۱۹، مراجعه به مراکز درمانی را به تأخیر انداختند یا از مراجعه برای علائم خفیف‌تر خودداری کردند. بنابراین، کاهش موارد ثبت شده یک بیماری در دوران پاندمی همیشه به معنای

کاهش واقعی بروز بیماری نیست و می‌تواند حاصل ترکیبی از کاهش انتقال، تغییر الگوی مراجعه، تغییر در ارجاع، اختلال در تشخیص و تغییر رفتار درمانی باشد (۶). مطالعات بین‌المللی نشان داده‌اند که پس از شروع پاندمی، موارد مننژیت‌های ویروسی از جمله انتروویروسی کاهش یافته است (۷، ۸). در برخی گزارش‌ها، الگوی فصلی بیماری نیز کم‌رنگ‌تر شده و کاهش مراجعه در کودکان بزرگ‌تر مشاهده شده است. با این حال، یافته‌ها در همه مناطق یکسان نبوده‌اند. تفاوت در شدت و مدت محدودیت‌های اجتماعی، پوشش واکسیناسیون، ساختار ارجاع، دسترسی به تست‌های تشخیصی، الگوی مصرف آنتی‌بیوتیک و ظرفیت بیمارستانی می‌تواند نتایج متفاوتی ایجاد کند (۹، ۸). از این رو، داده‌های محلی و بیمارستانی، اگر با احتیاط و تحلیل درست تفسیر شوند، می‌توانند برای فهم پیامدهای پاندمی بر مراقبت کودکان ارزشمند باشند (۱۰). در ایران، داده‌های بیمارستانی درباره تغییرات مننژیت کودکان قبل و بعد از شروع پاندمی محدود است (۱۱). بنابراین، مطالعه حاضر با هدف مقایسه ویژگی‌های اپیدمیولوژیک، بالینی، آزمایشگاهی، درمانی و پیامدی کودکان بستری شده با مننژیت در بیمارستان بوعلی ساری، قبل و بعد از شروع پاندمی کووید-۱۹، انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه گذشته‌نگر مبتنی بر پایگاه داده بیمارستانی، مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1402.277 است. اطلاعات ۱۳۴ کودک ۰ تا ۱۸ سال که با تشخیص مننژیت در بیمارستان بوعلی ساری طی سال‌های ۱۳۹۴ تا ۱۴۰۲ (از سال ۱۳۹۴ تا اواخر ۱۳۹۸ قبل از پاندمی کووید-۱۹ و از اواخر سال ۱۳۹۸ تا ۱۴۰۲ پس از شروع پاندمی) بستری شدند، جمع‌آوری و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. تمام موارد واجد شرایط به صورت سرشماری وارد مطالعه شدند. نسبت موارد بستری مننژیت به کل

بستری‌های اطفال در همان سال محاسبه شد. تعداد کل بستری‌های اطفال از سامانه اطلاعات بیمارستانی (HIS) (Hospital Information System) استخراج گردید. برای پرهیز از ادعای بروز جمعیتی، در این مقاله از اصطلاح «موارد بستری شده» یا «بار مراجعه بیمارستانی» استفاده شد. این مطالعه مطابق با دستورالعمل STROBE گزارش شد و فرایند انتخاب بیماران در نمودار شماره ۱، ارائه شده است.



نمودار شماره ۱: جریان انتخاب بیماران و ورود به مطالعه

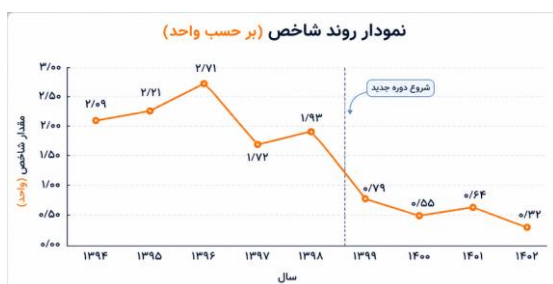
تشخیص مننژیت براساس تشخیص نهایی پرونده، یافته‌های بالینی و داده‌های مایع مغزی نخاعی کشت استخراج شد. موارد با شواهد میکروبیولوژیک باکتریال یا طبقه‌بندی نهایی باکتریال در گروه مننژیت باکتریال و سایر موارد در گروه غیرباکتریال قرار گرفتند. نمای توکسیک (کودک بیمار حال همراه با شواهد بیماری سیستمیک شدید از جمله لثاری، کاهش سطح هوشیاری، اختلال پرفیوژن، سیانوز، دیسترس تنفسی یا افت فشارخون)، بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، تهویه مکانیکی، مصرف آنتی‌بیوتیک و پیامد نهایی براساس ثبت پرونده و فایل داده تحلیل شد. به دلیل ماهیت گذشته‌نگر، متغیرهایی که ثبت ناقص داشتند با تعداد معتبر همان متغیر گزارش شدند (۱۲، ۱). متغیرهای کیفی با فراوانی و درصد و متغیرهای کمی با میانه و دامنه بین چارکی گزارش شدند. مقایسه متغیرهای کیفی با آزمون مجذور کای یا آزمون دقیق فیشر و مقایسه متغیرهای کمی با آزمون Mann-Whitney U انجام شد. نسبت شانس خام برای دوره پس از شروع پاندمی نسبت به دوره پیش از پاندمی همراه با فاصله اطمینان ۹۵ درصد گزارش شد. برای

سه پیامد منتخب شامل نمای توکسیک، مصرف مروپنم و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، رگرسیون لجستیک محدود انجام شد. به علت تعداد کم رخدادها، مدل‌ها ساده و با تعداد محدود متغیرهای بالینی ساخته شدند و نتایج تعدیل شده با احتیاط تفسیر شد و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

جمعیت مطالعه و روند زمانی

در مجموع، ۱۳۴ کودک وارد تحلیل شدند. ۱۰۳ بیمار در دوره قبل از پاندمی کووید-۱۹ و ۳۱ بیمار در دوره پس از شروع پاندمی بستری شده بودند. تعداد سالانه موارد از ۱۹ مورد در سال ۱۳۹۴، ۲۰ مورد در ۱۳۹۵، ۲۴ مورد در ۱۳۹۶، ۱۵ مورد در ۱۳۹۷ و ۲۵ مورد در ۱۳۹۸، به ۷ مورد در ۱۳۹۹، ۷ مورد در ۱۴۰۰، ۱۱ مورد در ۱۴۰۱ و ۶ مورد تا پایان دی ماه ۱۴۰۲ کاهش یافت. میانگین سالانه موارد بستری شده از ۲۰/۶ مورد در دوره پیش از پاندمی به ۷/۸ مورد در دوره پس از شروع پاندمی رسید ($P=0/019$). این روند نشان می‌دهد که بار مراجعه بیمارستانی با تشخیص مننژیت پس از شروع پاندمی کم‌تر از سال‌های قبل بوده است؛ هرچند تفسیر علت این کاهش، نیازمند تحلیل روند زمانی، ارجاع و تغییرات مراجعه است. در نمودار شماره ۲، روند موارد بستری مننژیت به ازای ۱۰۰۰ بستری اطفال طی سال‌های ۱۳۹۴ تا ۱۴۰۲ نشان داده شده است.



نمودار شماره ۲: روند موارد بستری مننژیت به ازای هر ۱۰۰۰ بستری اطفال طی سال‌های ۱۳۹۴ تا ۱۴۰۲، * خط چین، شروع دوره پاندمی/پس از شروع کووید-۱۹ را نشان می‌دهد.

ویژگی‌های پایه بیماران

از نظر توزیع سنی در دوره قبل از پاندمی، بیش‌ترین سهم بیماران مربوط به گروه یک ماه تا پنج سال بود، در حالی که در دوره پس از شروع پاندمی، نسبت کودکان بالای پنج سال افزایش یافت؛ با این حال، اختلاف توزیع سنی بین دو دوره از نظر آماری معنی‌دار نبود. سهم مننژیت باکتریال در دوره پس از شروع پاندمی بیش‌تر و سهم مننژیت غیرباکتریال کم‌تر بود (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: ویژگی‌های پایه و نوع مننژیت در دو دوره مطالعه

متغیر	قبل از پاندمی (۱۰۳ نفر)	پس از پاندمی (۳۱ نفر)	سطح معنی داری
سن کم‌تر از یک ماه	۱۶ (۱۵/۵)	۴ (۱۲/۹)	۰/۲۴۷
سن یک ماه تا پنج سال	۵۷ (۵۵/۳)	۱۳ (۴۱/۹)	۰/۲۴۷
سن بالای پنج سال	۳۰ (۲۹/۱)	۱۴ (۴۵/۲)	۰/۲۴۷
جنس مذکر	۶۴ (۶۲/۱)	۱۴ (۴۵/۲)	۰/۰۹۳
سکونت شهری	۸۲ (۷۹/۶)	۲۵ (۸۰/۶)	۰/۹۰۰
بیماری زمینه‌ای	۱۲ (۱۱/۷)	۲ (۶/۷)	۰/۷۳۵
مننژیت باکتریال	۲۴ (۲۳/۳)	۱۷ (۵۴/۸)	<۰/۰۰۱
مننژیت غیرباکتریال	۷۹ (۷۶/۷)	۱۴ (۴۵/۲)	<۰/۰۰۱

تظاهرات بالینی و شدت بیماری

تب به عنوان شایع‌ترین تظاهر بالینی گزارش شد. نمای توکسیک و کشت مثبت CSF در تحلیل خام در دوره پس از شروع پاندمی بیش‌تر بود. کشت خون نیز در دوره پاندمی درصد بالاتری داشت، اما اختلاف آن به سطح معنی‌داری آماری نرسید. نیاز به ICU، تهویه مکانیکی و مرگ و میر تفاوت معنی‌دار آماری نشان ندادند (جدول شماره ۲).

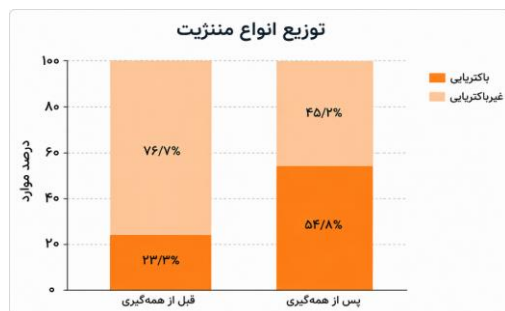
جدول شماره ۲: تظاهرات بالینی، یافته‌های کشت و پیامدها بر اساس دوره مطالعه

متغیر	قبل از پاندمی (نفر ۱۰۳)	پس از پاندمی (نفر ۳۱)	نسبت شانس خام (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)	سطح معناداری
تب	۸۹/۱۰۳ (۸۶/۴)	۲۵/۳۱ (۸۰/۶)	۰/۶۶ (۰/۳۳-۱/۸۸)	۰/۴۰۵
علامت نورولوژیک	۹۳/۱۰۳ (۹۰/۳)	۲۵/۳۱ (۸۰/۶)	۰/۴۵ (۰/۱۵-۱/۳۵)	۰/۲۰۳
علامت گوارشی	۶۶/۱۰۳ (۶۲/۱)	۲۱/۳۱ (۶۷/۷)	۱/۲۸ (۰/۵۵-۳/۰۰)	۰/۵۷۰
علامت تنفسی	۲۲/۱۰۳ (۲۱/۴)	۵/۳۱ (۱۶/۱)	۰/۷۱ (۰/۲۴-۲/۰۶)	۰/۵۲۴
نمای توکسیک	۱۲/۸۵ (۱۶/۰)	۱۰/۲۵ (۴۰/۰)	۳/۵۰ (۱/۲۷-۹/۶۲)	۰/۰۱۲
کشت مثبت CSF	۶/۱۰۰ (۶/۰)	۶/۳۰ (۲۰/۰)	۳/۹۲ (۱/۱۶-۱۳/۳۳)	۰/۰۳۱
کشت خون مثبت	۷/۹۴ (۷/۴)	۶/۲۸ (۲۱/۴)	۳/۸۹ (۱/۰۳-۱۱/۱۰)	۰/۰۷۳
کشت دراز مثبت	۹/۲ (۹/۶)	۱۷/۲ (۱۱/۸)	۱/۳۱ (۰/۲۴-۶/۹۶)	۰/۶۶۶
بستری در ICU	۳۴/۱۰۳ (۳۳/۳)	۱۵/۳۱ (۴۸/۴)	۱/۹۰ (۰/۴۴-۴/۳۰)	۰/۱۱۹
تهویه مکانیکی	۱۰/۹۶ (۱۰/۴)	۲/۲۷ (۷/۴)	۰/۶۹ (۰/۱۴-۳/۳۵)	۱/۰۰۰
مرگ	۵/۱۰۳ (۴/۹)	۱/۳۱ (۳/۲)	۰/۶۵ (۰/۰۷-۵/۸۱)	۱/۰۰۰
پیامد نامطلوب بستری در ICU یا مرگ	۳۴/۱۰۳ (۳۳/۳)	۱۵/۳۱ (۴۸/۴)	۱/۹۰ (۰/۴۴-۴/۳۰)	۰/۱۱۹
مدت بستری در بیمارستان، میان (IQR)	تعداد=۱۰۳، میان (IQR)=۹ (۶-۱۵)	تعداد=۳۱، میان (IQR)=۱۳ (۷-۲۰)	-	۰/۰۵۸
مدت بستری در ICU، میان (IQR)	تعداد=۱۰۳، میان (IQR)=۵ (۳-۱۰)	تعداد=۳۱، میان (IQR)=۱۳ (۳-۱۵)	-	۰/۸۳۱

※: اعداد به صورت تعداد موارد بر کل موارد دارای اطلاعات (درصد) گزارش شده است.

شاخص‌های آزمایشگاهی و یافته‌های میکروبیولوژی

از نظر نوع مننژیت، حدود ۷۰ درصد بیماران مبتلا به نوع غیرباکتریال بودند (نمودار شماره ۳). بیش‌ترین جرمی که در کشت مایع مغزی-نخاعی به دست آمد، استرپتوکوک پنومونیه است و بیش‌ترین حساسیت را به وانکومايسين و سفالوسپورین‌های نسل ۳ نشان داده‌اند. میزان پروتئین مایع مغزی-نخاعی در دوره پس از شروع پاندمی از نظر آماری تفاوت معنی‌دار نداشت. تنها پتاسیم خون تفاوت آماری نشان داد، اما با توجه به تعدد آزمون‌ها و نبود پیوستگی بالینی روشن، این یافته به عنوان نتیجه اکتشافی و نه پیام اصلی مطالعه تفسیر شد (جدول شماره ۳).



نمودار شماره ۳: نوع مننژیت در بیماران قبل و بعد از شروع پاندمی کووید-۱۹

جدول شماره ۳: مقایسه یافته‌های آزمایشگاهی غیرطبیعی در دو گروه از بیماران

یافته‌های آزمایشگاهی غیرطبیعی	قبل از پاندمی (نفر ۱۰۳)	پس از شروع پاندمی (نفر ۳۱)	سطح معنی داری
لکوسیت ^۱ (تعداد=۱۳۳)	۷ (۶/۹۳)	۳ (۹/۶۸)	۰/۶۹۹
لکوسیتوز ^۲ (تعداد=۱۳۲)	۲۵ (۲۴/۷۵)	۱۰ (۳۲/۲۶)	۰/۴۰۸
نوتروفیل ^۳ (تعداد=۱۳۲)	۴۳ (۳۹/۶)	۲ (۶/۴۵)	۰/۶۲۵
آلبنی (تعداد=۱۳۲)	۵۵ (۵۴/۶۶)	۱۸ (۵۸/۰۶)	۰/۷۲۴
ترومبوسیتوپنی ^۴ (تعداد=۱۳۱)	۳ (۳)	۰ (۰)	۰/۱۰۰۰
ESR بالا ^۵ (تعداد=۱۰۶)	۳۶ (۴۵)	۱۴ (۵۳/۸۵)	۰/۴۳۲
CRP بالا ^۶ (تعداد=۹۳)	۳۵ (۳۳/۸۵)	۱۲ (۴۲/۸۶)	۰/۳۳۱
هایپوکالمی ^۷ (تعداد=۱۰۸)	۲ (۲/۴۷)	۴ (۱۲/۸۱)	۰/۰۳۳
هایپرکالمی ^۸ (تعداد=۱۰۸)	۱۳ (۱۲/۰۵)	۰	۰/۰۳۵
شاخص‌های مایع مغزی-نخاعی (میان (IQR))			
گلیوس سفید (تعداد=۱۳۱)	۹۰ (۲۰-۴۵۴)	۴۰ (۴-۴۰۵)	۰/۰۷۷
گلیوس‌های قرمز (تعداد=۱۳۰)	۶۰ (۱۰-۳۰۰)	۴۰ (۱۰-۲۵۰)	۰/۸۱۸
پروتئین (تعداد=۱۱۱)	۶۳ (۴۵-۱۰۹/۵)	۷۲ (۳۳-۱۲۱/۵)	۰/۴۵۱
گلوکز (تعداد=۱۳۰)	۵۰ (۳۵-۵۶/۱/۵)	۴۴ (۳۲/۵-۵۹/۵)	۰/۳۴۳
پلی‌مورفونوکلوثر (تعداد=۳۱)	۴۸ (۲۰-۷۵)	۵۰ (۱۷/۵-۷۸/۸)	۰/۵۸۲
لنفوسیت (تعداد=۴۵)	۵۴/۵ (۲۰/۸-۸۰)	۳۰ (۱۰-۷۲/۵)	۰/۴۰۵

WBC=۱ کم‌تر از ۵،۰۰۰، WBC بالای ۱۵،۰۰۰=۳، نوتروفیل کم‌تر از ۱۰۰، ESR≥۳۰=۶، CRP≥۱۰=۷، پتاسیم کم‌تر از ۳/۵=۹، پتاسیم بیش‌تر از ۵، †: تست دقیق فیشر

درمان آنتی‌بیوتیکی

در طول بستری ۹۵ درصد از بیماران آنتی‌بیوتیک دریافت کرده بودند. وانکومايسين و سفتریاکسون شایع‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های مصرف شده بودند. مصرف مروپنم در دوره پس از شروع پاندمی به‌طور معنی‌داری بیش‌تر بود (جدول شماره ۴). در مدل‌های رگرسیون لجستیک برای سه پیامد نمای توکسیک، مصرف مروپنم و بستری در ICU، متغیرهای مرتبط با هر پیامد به عنوان متغیرهای پیش‌بینی‌کننده وارد مدل شدند. پس از تعدیل برای متغیرهای مخدوش‌کننده، دوره پس از شروع پاندمی به‌طور مستقل با افزایش احتمال مصرف مروپنم همراه بود، اما ارتباط آن با نمای توکسیک و بستری در ICU از نظر آماری معنادار نبود. همچنین سن بیش از ۵ سال و مننژیت باکتریال با نمای توکسیک ارتباط معنی‌داری داشت (جدول شماره ۵).

جدول شماره ۴: مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در دو دوره مطالعه

آنتی‌بیوتیک	قبل از پاندمی	پس از شروع پاندمی	نسبت شانس خام (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)	سطح معناداری
هر گونه آنتی‌بیوتیک	۱۰۰/۱۳ (۹۷/۱)	۲۷/۳۰ (۹۰/۰)	۰/۲۷ (۰/۰۵-۱/۴۱)	۰/۱۲۸
وانکومايسين	۹۱/۱۰۳ (۸۸/۳)	۲۵/۳۰ (۸۳/۳)	۰/۶۶ (۰/۲۱-۲/۰۵)	۰/۵۳۵
سفتریاکسون	۷۹/۱۰۳ (۷۶/۷)	۲۲/۳۰ (۷۳/۳)	۰/۸۴ (۰/۳۳-۲/۱۲)	۰/۷۰۴
آبی‌سیلین	۳۳/۱۰۲ (۳۲/۵)	۵/۳۰ (۱۶/۷)	۰/۶۹ (۰/۲۴-۲/۰۰)	۰/۴۸۸
مروپنم	۱۳/۱۰۳ (۱۲/۶)	۱۱/۳۰ (۳۶/۷)	۴/۰۱ (۱/۵۶-۱۰/۲۹)	۰/۰۰۳
سفوتاکسیم	۶/۱۰۳ (۱۵/۵)	۵/۳۰ (۱۶/۷)	۱/۰۹ (۰/۳۶-۳/۲۶)	۱/۰۰۰
آمیکاسین	۱۰/۱۰۳ (۹/۷)	۶/۲۹ (۲۰/۷)	۲/۴۳ (۰/۸۰-۷/۳۶)	۰/۱۱۸

جدول شماره ۵: مدل‌های رگرسیون لجستیک محدود برای پیامدهای منتخب

پیامد	متغیر مستقل	تعداد	aOR (95%CI)	سطح معناداری
نمای توکسیک	پس از شروع پاندمی	۱۰۰	۲/۱۲ (۰/۷۰-۶/۴۲)	۰/۱۸۵
نمای توکسیک	سن بیش از پنج سال	۱۰۰	۴/۴۰ (۱/۳۵-۱۴/۳۵)	۰/۰۱۴
نمای توکسیک	مننژیت باکتریال	۱۰۰	۶/۱۱ (۱/۸۹-۱۹/۷۸)	۰/۰۰۳
مصرف مروپنم	پس از شروع پاندمی	۹۹	۵/۳۷ (۱/۵۹-۱۸/۰۹)	۰/۰۰۷
مصرف مروپنم	نمای توکسیک	۹۹	۱/۱۰ (۰/۲۹-۴/۱۱)	۰/۸۸۹
مصرف مروپنم	بستری در ICU	۹۹	۲/۰۳ (۰/۵۸-۷/۰۵)	۰/۴۶۶
مصرف مروپنم	مننژیت باکتریال	۹۹	۲/۵۹ (۰/۷۴-۹/۰۶)	۰/۱۳۵
بستری در ICU	پس از شروع پاندمی	۱۰۰	۱/۹۵ (۰/۷۲-۵/۳۰)	۰/۱۸۹
بستری در ICU	نمای توکسیک	۱۰۰	۲/۴۳ (۰/۸۵-۶/۹۵)	۰/۰۹۷
بستری در ICU	مننژیت باکتریال	۱۰۰	۲/۶۱ (۱/۰۱-۶/۷۶)	۰/۰۴۸

یافته‌های میکروبیولوژی توصیفی

توزیع فراوانی ایزوله‌های باکتریایی ثبت شده در فرم‌های کشت/آنتی‌بیوگرام در جدول شماره ۶، قابل

مشاهده است. به دلیل کم بودن تعداد موارد کشت مثبت و احتمال تکرار ثبت پاتوژن در فرم‌های آنتی‌بیوگرام، مقایسه آماری سطح پاتوژن انجام نشد. این جدول صرفاً نمای توصیفی از پاتوژن‌های ثبت شده ارائه می‌کند.

جدول شماره ۶: توزیع فراوانی ایزوله‌های باکتریایی ثبت شده در فرم‌های کشت/آنتی‌بیوگرام

پاتوژن ثبت شده	ثبت شده در فرم‌ها
اشریشیا کلی	۱۲
استرپتوکوک پنومونیه	۱۱
استافیلوکوک کواگولاز منفی	۶
سودوموناس آئروژینوزا	۳
کلیسیلا پنومونیه	۳
استافیلوکوک طلائی	۲
میکروکوکوس spp	۱
استافیلوکوک ساپروفیتیکوس	۱

بحث

این مطالعه نشان داد که پس از شروع پاندمی کووید-۱۹، تعداد موارد بستری شده مننژیت کودکان در بیمارستان بوعلی ساری کاهش یافت، اما ترکیب بیماران بستری شده تغییر کرد. سهم مننژیت باکتریال و کشت مثبت CSF در دوره پس از شروع پاندمی بیش‌تر بود و مصرف مروپنم به‌طور معنی‌دار افزایش یافت. نمای توکسیک نیز در تحلیل خام بیش‌تر بود، اما پس از تعدیل برای سن بالای پنج سال و نوع باکتریال مننژیت، ارتباط مستقل آن با دوره پاندمی باقی نماند. بنابراین، پیام اصلی مطالعه نه صرفاً کاهش تعداد موارد، بلکه تغییر ترکیب بیماران بستری شده و تغییر رفتار درمانی در دوره پس از شروع پاندمی است.

کاهش تعداد موارد بستری شده با مننژیت در دوران کووید-۱۹ با گزارش‌های بسیاری از مطالعات بین‌المللی همسو است (۱۳، ۱۴). مطالعات کره جنوبی، ایران و چند کشور دیگر نشان داده‌اند که مداخلات غیردارویی دوران کووید-۱۹ با کاهش مننژیت کودکان، به‌ویژه موارد ویروسی و انتروویروسی، همراه بوده است (۱، ۷). با این حال، داده‌های بیمارستانی نمی‌توانند کاهش واقعی بروز جامعه را به‌تنهایی اثبات کنند. بخشی از کاهش مشاهده شده ممکن است ناشی از کاهش مراجعه موارد

خفیف، تغییر مسیرهای ارجاع، ترس خانواده‌ها از مراجعه به بیمارستان یا تغییر در آستانه بستری باشد. از این رو، در تفسیر نتایج از واژگانی مانند موارد بستری شده و بار مراجعه بیمارستانی استفاده شد.

جنسیت بیش از نیمی از بیماران مبتلا مشابه برخی مطالعات پسر بوده است (۷). الگوی سنی در مطالعه حاضر نکته‌ای قابل تأمل دارد. برخلاف برخی مطالعات که کاهش بیش تر موارد در کودکان بالای پنج سال را گزارش کرده‌اند، در داده‌های مطالعه حاضر سهم نسبی بیماران بالای پنج سال در دوره کووید-۱۹ افزایش یافته است (۸، ۱۵). این تفاوت می‌تواند چند توضیح داشته باشد. نخست، تعداد بیماران دوره کووید-۱۹ محدود بوده و بنابراین توزیع سنی ممکن است ناپایدار باشد، دوم، بیمارستان مورد مطالعه یک مرکز ارجاعی است و احتمال دارد در دوره پاندمی بیش تر بیماران شدیدتر یا ارجاعی بستری شده باشند، سوم، موارد خفیف‌تر، به‌ویژه مننژیت‌های ویروسی با سیر خوش‌خیم، ممکن است کم‌تر به بیمارستان مراجعه کرده یا کم‌تر بستری شده باشند. بنابراین، این یافته نباید به‌عنوان تغییر قطعی اپیدمیولوژی سنی مننژیت در استان تفسیر شود، بلکه بهتر است به‌عنوان یک سیگنال بیمارستانی نیازمند بررسی در مطالعات چند مرکزی دیده شود.

افزایش معنی‌دار بیماران توکسیک در دوره کووید-۱۹ یکی از مهم‌ترین یافته‌های بالینی مطالعه است. این یافته می‌تواند نشان دهد که در دوران پاندمی، بیمارانی که نهایتاً به بیمارستان می‌رسیدند، از ابتدا شدیدتر بوده‌اند یا با تأخیر بیش‌تری مراجعه کرده‌اند. ترس خانواده‌ها از حضور در بیمارستان، محدودیت رفت‌وآمد، فشار بر نظام سلامت و تغییر الگوی مراقبت سرپایی می‌توانستند موجب شوند موارد خفیف‌تر در جامعه بمانند و موارد شدیدتر وارد بیمارستان شوند (۱۶). از سوی دیگر، نمی‌توان با داده‌های موجود ثابت کرد که خود پاندمی کووید-۱۹ موجب شدیدتر شدن مننژیت شده است. بیان دقیق‌تر آن است که دوره کووید-۱۹ در

این مطالعه با بستری شدن نسبت بالاتری از بیماران دارای نمای توکسیک همراه بوده است (۸).

یکی از یافته‌های مهم، کاهش نسبت مننژیت غیرباکتریال و افزایش نسبی موارد باکتریال در دوره پس از شروع پاندمی بود. این یافته می‌تواند ناشی از کاهش واقعی انتقال برخی ویروس‌های عامل مننژیت، کاهش مراجعه موارد خفیف‌تر یا تمرکز بیش‌تر بستری بر بیماران بدحال‌تر باشد. افزایش کشت مثبت CSF نیز با این تفسیر همسو است، اما به علت تعداد محدود کشت‌های مثبت، باید با احتیاط تفسیر شود. در مطالعات پس از کووید-۱۹ نیز تغییر الگوی پاتوژن‌ها و تغییر در نتایج کشت گزارش شده است، اما جهت این تغییرات در همه کشورها یکسان نبوده و به پوشش واکسیناسیون، شدت محدودیت‌های اجتماعی، الگوی ارجاع و ظرفیت آزمایشگاهی وابسته بوده است (۱۵، ۱۷، ۱۸). از این رو، یافته میکروبیولوژیک مطالعه حاضر باید به‌عنوان نشانه‌ای برای تقویت نظام پایش و نه اثبات قطعی تغییر پاتوژن‌ها تفسیر شود. ESR و CRP در بیماران مبتلا به مننژیت در دوران کووید-۱۹ بیش‌تر بوده که با الگوی التهاب شدیدتر و کشت مثبت بیش‌تر همسو است، اما اختلاف معنی‌دار آماری یافت نشد.

در مطالعه حاضر، تقریباً همه بیماران آنتی‌بیوتیک دریافت کرده‌اند. در تحلیل خام، مصرف مروپنم در دوره پس از شروع پاندمی به‌طور معنی‌دار بیش‌تر بود و در مدل تعدیل‌شده نیز پس از کنترل نمای توکسیک، بستری ICU و نوع باکتریال مننژیت با دوره پس از شروع پاندمی مرتبط باقی ماند. این یافته می‌تواند بازتاب نگرانی بالینی از عفونت‌های شدیدتر، فشار بر نظام درمان، عدم قطعیت تشخیصی، یا تضعیف نسبی برنامه‌های مدیریت مصرف آنتی‌بیوتیک در دوره بحران باشد (۱۹، ۲۰).

مطالعات مربوط به دوران پاندمی کووید نشان داده‌اند که در ماه‌های نخست پاندمی، مصرف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف در بسیاری از بیمارستان‌ها افزایش یافت و اجرای برنامه‌های نظارت بر مصرف

آنتی‌بیوتیک در برخی مراکز با چالش روبه‌رو شد. با این حال، شواهد جدیدتر نشان می‌دهد که کاهش منطقی مصرف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف لزوماً با افزایش مرگ‌ومیر همراه نیست و برنامه‌های مدیریت مصرف آنتی‌بیوتیک باید حتی در بحران‌ها حفظ شوند (۲۳-۲۱). از نظر پیامدها، مرگ‌ومیر، نیاز به ICU و مدت بستری در دوره کووید-۱۹ از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نشان ندادند، اما میانه مدت بستری و نسبت نیاز به ICU در دوره کووید-۱۹ بیش‌تر بود. معنی‌دار نبودن آن از نظر آماری نباید به معنای نبود تفاوت بالینی تلقی شود؛ زیرا تعداد بیماران، به‌ویژه در دوره کووید-۱۹، محدود بوده و توان مطالعه برای کشف تفاوت‌های پیامدی احتمالاً کافی نبوده است. مطالعات جدیدتر نشان داده‌اند که پس از شروع پاندمی، پیامدهای نامطلوب می‌تواند تحت تأثیر تأخیر در مراجعه، فشار بر مراقبت‌های ویژه، تغییر کیفیت مراقبت و ترکیب متفاوت بیماران قرار گیرد (۷، ۱۰، ۱۶). بنابراین، روندهای مشاهده شده در مطالعه حاضر، هر چند قطعی نیستند، از نظر بالینی قابل چشم‌پوشی نیستند. یافته‌های مطالعه حاضر چند پیام عملی به همراه دارند. در بحران‌های سلامت عمومی، حفظ برقراری مسیر ارجاع و تشخیص کودکان مشکوک به مننژیت حیاتی است. بذل به موقع مایع مغزی نخاعی و ارسال برای کشت و بررسی کشت خون برای جلوگیری از تشخیص ناقص و مصرف غیرهدفمند آنتی‌بیوتیک ضروری است. تقویت ثبت دقیق داده‌های میکروبیولوژی و پیامدهای کوتاه‌مدت و بلندمدت لازم است. برنامه‌های مدیریت مصرف آنتی‌بیوتیک نباید در دوره‌های بحران تعلیق شوند، بلکه باید جزئی از آمادگی بیمارستان برای پاندمی‌ها باشند. همچنین پوشش واکسیناسیون و مراقبت

از اختلال در برنامه‌های ایمن‌سازی اهمیت اساسی دارد، زیرا کاهش تماس‌های اجتماعی ممکن است به صورت کوتاه مدت با کاهش برخی عفونت‌ها همراه شود، در نهایت افت پوشش واکسن و پدیده بدهی ایمنی می‌تواند زمینه‌ساز بازگشت بیماری‌های مهاجم شود (۱۴). از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان گفت که این مطالعه گذشته‌نگر و تک‌مرکزی است و نتایج آن نماینده کل استان یا کشور نیست. بنابراین نقص داده، ناهمگونی ثبت اطلاعات و احتمال سوگیری اطلاعاتی اجتناب‌ناپذیر است. داده‌ها بر اساس پرونده استخراج شده‌اند و برخی متغیرها مانند نمای توکسیک، زمان شروع علائم تا مراجعه، مصرف آنتی‌بیوتیک پیش از ILP، وضعیت دقیق واکسیناسیون اختصاصی علیه پنوموکوک/هموفیلوس/مننگوکوک و پیامدهای عصبی بلندمدت ناقص یا در دسترس نبودند. تعداد بیماران دوره پس از شروع پاندمی و تعداد رخداد‌های مهم، به‌ویژه کشت مثبت CSF، مرگ و تهویه مکانیکی، محدود بود و امکان مدل‌سازی پیچیده‌تر یا تحلیل سری زمانی منقطع (Interrupted time series) را کاهش داد. هم‌چنین، داده‌های موجود امکان تفکیک دقیق تأثیر کاهش واقعی انتقال از کاهش مراجعه یا تغییر ارجاع را فراهم نمی‌کند.

سپاسگزاری

نویسندگان از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران و کارکنان بیمارستان بوعلی ساری برای همکاری در دسترسی به داده‌های بیمارستانی سپاسگزاری می‌کنند. نویسندگان اعلام می‌کنند که تعارض منافی وجود ندارد.

References

- Hasbun R. Progress and challenges in bacterial meningitis: a review. JAMA 2022;328(21):2147-2154 PMID: 36472590.
- Schiess N, Groce NE, Dua T. The impact and burden of neurological sequelae following bacterial meningitis: a narrative review. Microorganisms 2021;9(5):900 PMID: 33922381.
- Chamkhaleh MA, Noorbakhsh S, Vafaei-Shahi M, Riahi A, Hajinasab N, Gandomi-

- Mohammadabadi A, etal. The epidemiology and outcomes of meningitis among Iranian children in a period of 10 years. *The Open Neurol J* 2021;15(1):37-42.
- 4- Alamarat Z, Hasbun R. Management of acute bacterial meningitis in children. *Infect Drug Resist* 2020;13:4077-4089 PMID: 33204125.
 - 5- Teixeira DC, Diniz LMO, Guimarães NS, Moreira HMdAS, Teixeira CC, de Castro Romanelli RM. Risk factors associated with the outcomes of pediatric bacterial meningitis: a systematic review. *J Pediatr* 2020;96(2):159-167 PMID: 31437421.
 - 6- Hatoun J, Correa ET, Donahue SMA, Vernacchio L. Social distancing for COVID-19 and diagnoses of other infectious diseases in children. *Pediatrics* 2020;146(4):e2020006460 PMID: 32879032.
 - 7- Arad B, Moghadam HF, Jamshidi M, Pirzadeh Z. Impact of the COVID-19 Outbreak on Aseptic Meningitis in Children. *Iran J Child Neurol* 2024;18(3):83-89 PMID: 38988839.
 - 8- Lee J, Choi A, Kim K, Bin JH, Eom TH, Yoo IH, etal. Changes in the epidemiology and causative pathogens of meningitis in children after the outbreak of the Coronavirus disease 2019: a multicenter database study. *Front Pediatr* 2022;10:810616 PMID: 35498771.
 - 9- Kies KD, Thomas AS, Binnicker MJ, Bashynski KL, Patel R. Decrease in enteroviral meningitis: an unexpected benefit of coronavirus disease 2019 (COVID-19) mitigation? *Clin Infect Dis* 2021;73(9):e2807-e2809 PMID: 33354704.
 - 10- Liechti FD, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D. Effect of the COVID-19 pandemic on clinical characteristics and outcomes of adult pneumococcal meningitis patients—a Dutch prospective nationwide cohort study. *Infection* 2024;52(5):1657-1662 PMID: 38831205.
 - 11- Ghalandari M, Dehghani A, Zahraei SM, Lotfi MH, Madadizadeh F. Spatial and Temporal Analysis of Meningitis Cumulative Incidence in Iran, 2011-2022. *Iranian Journal of Public Health* 2025;54(11):2611-2623.
 - 12- World Health Organization. Standard case definitions of acute bacterial meningitis and invasive meningococcal disease for routine and outbreak surveillance: web annex: evidence report. 2025.
 - 13- Facciola A, Laganà A, Genovese G, Romeo B, Sidoti S, D'ANDREA G, etal. Impact of the COVID-19 pandemic on the infectious disease epidemiology. *J Prev Med Hyg* 2023;64(3):E274-E282 PMID: 38125993.
 - 14- Li DD, Sang XQ, Huang Q, Wang L, Ren YS, Deng LP, etal. Trends in the global burden of childhood meningitis between 1990 and 2021 and projections to 2035: based on the global burden of diseases database 2021. *BMC Public Health* 2025;25(1):3404 PMID: 41063016.
 - 15- Cheng P, Li L, Sun H, Zhu C. Changes of pathogen distribution in children with bacterial meningitis before and after the COVID-19 pandemic in Zhengzhou, China. *J Infect* 2023;86(3):256-308 PMID: 36513167.
 - 16- Chekrouni N, Kroon M, Drost EH, van Soest TM, Bijlsma MW, Brouwer MC, etal. Characteristics and prognostic factors of bacterial meningitis in the intensive care

- unit: a prospective nationwide cohort study. *Ann Intensive Care* 2023;13(1):124 PMID: 38055180.
- 17- Prasad N, Rhodes J, Deng L, McCarthy NL, Moline HL, Baggs J, et al. Changes in the incidence of invasive bacterial disease during the COVID-19 pandemic in the United States, 2014–2020. *J Infect Dis* 2023;227(7):907-916 PMID: 36723871.
 - 18- Kim YK, Choi YY, Lee H, Song ES, Ahn JG, Park SE, et al. Differential impact of nonpharmaceutical interventions on the epidemiology of invasive bacterial infections in children during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Pediatr Infect Dis J* 2022;41(2):91-96 PMID: 34862341.
 - 19- Chan X, O'Connor C, Martyn E, Clegg A, Choy B, Soares A, et al. Reducing broad-spectrum antibiotic use in intensive care unit between first and second waves of COVID-19 did not adversely affect mortality. *J Hosp Infect* 2022;124:37-46 PMID: 35339638.
 - 20- Vidaur L, Eguibar I, Olazabal A, Aseguinolaza M, Leizaola O, Guridi A, et al. Impact of antimicrobial stewardship in organisms causing nosocomial infection among COVID-19 critically ill adults. *Eur J Intern Med* 2024;119:93-98 PMID: 37580243.
 - 21- De Santis V, Corona A, Vitale D, Nencini C, Potalivo A, Prete A, et al. Bacterial infections in critically ill patients with SARS-2-COVID-19 infection: results of a prospective observational multicenter study. *Infection* 2022;50(1):139-148 PMID: 34260055.
 - 22- Lingscheid T, Lippert LJ, Hillus D, Kruijs T, Thibeault C, Helbig ET, et al. Characterization of antimicrobial use and co-infections among hospitalized patients with COVID-19: a prospective observational cohort study. *Infection* 2022;50(6):1441-1452 PMID: 35420370.
 - 23- Meschiari M, Onorato L, Bacca E, Orlando G, Menozzi M, Franceschini E, et al. Long-term impact of the COVID-19 pandemic on in-hospital antibiotic consumption and antibiotic resistance: a time series analysis (2015–2021). *Antibiotics* 2022;11(6):826 PMID: 35740232.