REVIEW ARTICLE

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

Shaghayegh Rezai[1],
Mohammad Reza Navaei Far[2],
Mina Ekrami Noghabi[3],
Fereshteh Farshidi[4]
Mohammad Sadegh Rezai[5],
Mahbobeh Jafari Saruei[3]

[1] MSc in Microbiology, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Pediatrics, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Pediatrics Resident, Infectious Infectious Diseases Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] MSc Student in Microbiology, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] 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 Rezai -** Pediatric Infectious Diseases Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: drmsrezaii@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و نهم شماره 175 مرداد سال 1398 (172-162)

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

شقایق رضائی[1]
محمدرضا نوائی فر[2]
مینا اکرامی نوقابی[3]
فرشته فرشیدی[4]
محمد صادق رضائی[5]
محبوبه جعفری ساروئی[3]

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 واکسناسیون *هموفیلوس آنفلوانزا* انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مروری سیستماتیک و متا آنالیز، بر اساس جستجو در پایگاه‌های پاپ مد، 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 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 (31/39، 23/68 =CI) (PV= 0/000)، و دوره بعد از واکسن 18/41 درصد (46/10، 9/29 - = CI) با دامنه اطمینان 95 درصد (PV = 0/000) می باشد.

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 عمدتا در بزرگسالان ایجاد می‌شود و به ندرت با سایر عوامل مثل *استافیلوکوک اورئوس* شناسایی شده است.

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

مقدمه

اپیگلوتیت یکی از عفونت‌های انسانی است که با *هموفیلوس آنفلوانزا* تیپ b، که یک باکتری گرم منفی است همراه می‌باشد و همچنین می‌تواند باعث انسداد ناگهانی و کشنده راه هوایی گردد(2،1). شایع‌ترین

مولف مسئول: محمدصادق رضائی - ساری: بلوار پاسداران، بیمارستان بوعلی سینا، مرکز تحقیقات عفونی اطفال E-mail:drmsrezaii@yahoo.com
1. کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. استادیار مراقبت های ویژه کودکان، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. دستیار اطفال، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
5. استاد، مرکز تحقیقات بیماری های 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]

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 آنفلوانزا*ها هستند(3). از بین این باکتری‌ها، *هموفیلوس آنفلوانزا* نسبت به بقیه باکتری‌ها رایج‌تر است. این باکتری، به دوگروه قابل طبقه‌بندی که دارای کپسول پلی‌ساکاریدی است و گروه غیر قابل طبقه بندی که فاقد کپسول است تقسیم‌بندی می‌شود. گروه دارای کپسول به شش سروتیپ از a تا f طبقه بندی می‌گردد که از بین این سروتیپ‌ها، اهمیت بالینی تیپ b از بقیه بیش‌تر است(4). اپیگلوتیت عمدتا 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 بر می‌انگیزد، 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 Eagan 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 حاضراستفاده نمی‌شود. واکسن PRP-OMP از PRP خالص از سویه Hib Ross است که به‌طور کوالانی به غشای خارجی کمپلکس پروتئینی سویه B11 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 کزاز 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 ارگانیسم 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، *باکتریوفاژ*ها به‌طور موثری در درمان و کنترل عفونت‌ها نقش دارند. با توجه به این که فاژها با منشا طبیعی کاملا 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 فاژها به‌عنوان هدف‌های درمانی جایگزین در ساخت و توسعه داروهای جدید در درمان عفونت‌های باکتریایی نیز می‌توان بهره گرفت(13-11).

در ایران واکسن *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپb (Hib) از سال 1393 به برنامه ایمن‌سازی کشوری در قالب واکسن پنج گانه (پنتاوالان) شامل واکسن‌های سه گانه، 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 پنتاوالانت مورد استفاده در مراکز بهداشت از شرکت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]

india serum تهیه می گردد. در سال‌های گذشته مطالعات زیادی در دنیا در ارتباط با بیماری Hib انجام و منتشر شده است، اما با توجه به این‌که 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 کاملا 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 روش ها

در این مطالعه مروری سیستماتیک و متاآنالیز، یافتن مقالات از پایگاه‌های معتبر اطلاعاتی بین‌المللی PubMed، Google scholar و Scopus در تاریخ 15 نوامبر الی22 دسامبر 2018 (24 آبان تا 1 دی1397) با استفاده از کلیدواژه‌های pre vaccine era، post vaccin era، H-Influ vaccination، Acute epiglottitis و معادل فارسی آن‌ها، که توسط دو نفر از محققین مورد جستجو قرار گرفت، انجام شد. همچنین رفرانس 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 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 داده ها 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*، *استافیلوکوک 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 STSTA version 11 استفاده شد و برای بررسی هتروژنیتی از شاخص I2 و برای تعیین Pooled stimation از روش Random effect استفاده شد.

یافته ها

با جستجوی اولیه در پایگاه های اطلاعاتی ملی و بین المللی 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 نهایتا 29 مقاله از 12 کشور که داده‌های مربوط به اپیگلوتیت را در سال‌های 2016-1975 گزارش

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]

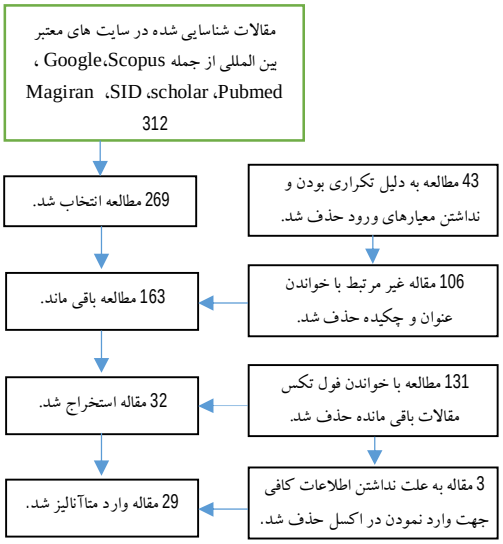
کرده بودند، وارد فرایند متاآنالیز و مرور سیستماتیک شدند (فلوچارت شماره 1). همچنین 10 مقاله که به صورت موردی انجام شده بود و معیار های ورود را داشت، دریافت گردید که در فرایند بررسی مقالات جهت انجام متا آنالیز حذف شد اما در جدول شماره 2 گزارش شده است (جدول شماره 2). یافته ها نشان داد میزان ابتلا به اپیگلوتیت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

میزان ابتلا به اپیگلوتیت در افرادی که واکسن *هموفیلوس آنفلوانزا* دریافت کردند 18/41 درصد با دامنه اطمینان 95 درصد (46/10، 9/29 - = CI) می‌باشد (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 (0/52 0/01 = CI) می باشد (نمودار شماره 3).

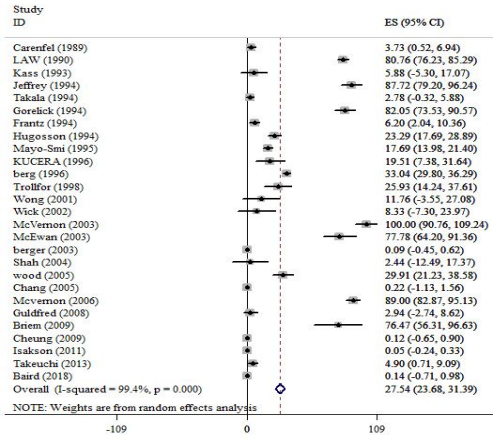
جدول شماره 1: مطالعات وارد شده در متا آنالیز

ردیف	نویسنده اول	سال چاپ مقاله	کشور انجام مطالعه	دوره زمانی	تعداد نمونه	دریافت واکسن	نوع جرم			عدم دریافت واکسن	نوع جرم			سطح معنی داری	outcome
							H. Influenzae	S. Aureus	others		H. Influenzae	S. Aureus	others		
1	Wood (15)	2005	استرالیا	2000-1990	126	19		1	2	107	32	2	3	P < 0/02	3مورد مرگ گزارش شد: 2فرد بالغ و 1کودک
2	McVernon (16)	2003	انگلستان و استرالیا	1999-1988	70	25				45	45			p < 0/0001	مقدار کمتر میانگین غلظت پاسخ آنتی بادی ضد *هموفیلوس* در گروه واکسینه شده ها بود.
3	Mcvernon (17)	2006	انگلستان	2002-1990	524	424				100				-	20مورد مرگ گزارش شد.
4	Isakson (18)	2011	سوئد		626	43	6		35	219				-	عوارض بیماری در 3 بیمار رخ داد.
5	Shah (19)	2004	آمریکا	2000-1992	19	15	6	1	12	4		1		-	مرگی گزارش نشد.
6	Jeffrey (20)	1994	آمریکا	1992-1982	59	2				57	50	1	6	P < 0/86	روند کلی کاهش در دوره 1ساله واکسیناسیون، از لحاظ آماری معنی دار نبود.
7	Baird (21)	2018	استرالیا	2016-2011	93	20				73	0	1	10	P < 0/05	هیچ مرگ و میری گزارش نشد اما یک بیمار دچار آسیب مغزی هیپوکسی شد.
8	McEwan (22)	2003	انگلستان	2001-1987	40	4				36	28				هیچ مرگ و میری گزارش نشد.
9	Takala (23)	1994	فنلاند	1992-1985	233	125	1		3	108	3			P < 0/46	گزارش نشده
10	Briem (24)	2009		2005-1983	57	40	4			17	13				مرگ و میری گزارش نشد.
11	Gorelick (25)	1994	آمریکا	1992-1990	142	64	44			78	64		34	P < 0/01	نتایج در پیگیری بیمار به طور کلی رضایت بخش بود.
12	Guldfred (26)	2008	دانمارک	2005-1996	35	1				34	1	1		P = 0/010	هیچ مرگی وجود نداشت و بیماران بهبودی کامل یافتند.
13	Guardiani (27)	2010	آمریکا	2005-1995	61	61	1		3					P = 0/097	مرگ و میری وجود نداشت.
14	Hermansen (28)	2014	دانمارک	2012-1997	37	37	2		2					P = 0/001	مرگی گزارش نشد.
15	Carenfelt (29)	1989	سوئد	1987-1975	134					134	5	1		P < 0/05	پیگیری نشدند.
16	Mayo-Smith (30)	1995	آمریکا	1999-1975	407					407	72		6	P < 0/001	12 مرگ و میر گزارش شد، سه مرگ در کودکان و 9 مرگ در بزرگسالان بود.
17	Berger (31)	2003	اسرائیل	2000-1986	116					116			1	P = 0/843	هیچ مرگ و میری گزارش نشد.
18	Wong (32)	2001	استرالیا	2000-1988						17	2		1		مرگی گزارش نشد.
19	Trollfors (33)	1998	سوئد	1994-1991	54					54	14		17		
20	Wick (34)	2002	سوئیس	1998-1996	12					12	1		2		یک بیمار 40ساله فوت شد.
21	Kucera (35)	1996	آمریکا	1990-1976	41					41	8				یک مرگ در بزرگسالان رخ داد.
22	Takeuchi (5)	2013	ژاپن	2008-2007	102					102	5		7		1 بیمار فوت شد.
23	LAW (36)	1990	کانادا	1988-1977	291					291	235		4		4 کودک فوت کردند.
24	Kass (37)	1993	آمریکا	1990-1987	17					17	1	ش	9		مرگی گزارش نشد، تمام بیماران بهبود یافتند.
25	Frantz (38)	1994	آمریکا	1991-1986	129					129	8	3	12		عوارض عمده در 6 بیمار ایجاد شد اما مرگ و میری مشاهده نشد.
26	Hugosson (39)	1994	سوئد	1992-1975	219					219	51		17		میزان مرگ و میر 5درصد و عوارض قابل توجه از بیماری 6درصد گزارش شد.
27	Berg (40)	1996	سوئد	1989-1987						808	267		11		12بیمار فوت کردند و 10بیمار در منزل یا هنگام ورود به بیمارستان فوت شدند.
28	Chang (41)	2005	تایوان	2003-1996	46					46		1	6	P = 0/01	هیچ گونه مرگ و میر گزارش نشد.
29	Cheung (42)	2009	هنگ کنگ	2005-2000	80					80		3	12	P < 0/001	مرگ و میر مشاهده نشد.

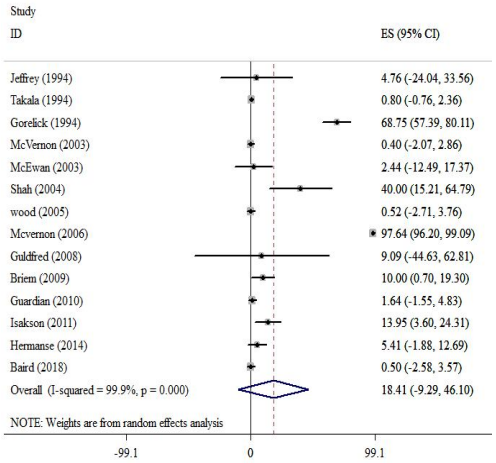
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]



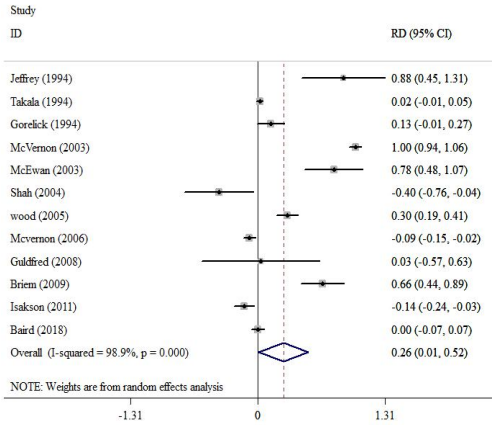
فلوچارت شماره 1: فلوچارت جستجو برای انتخاب مطالعات اولیه



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



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



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

جدول شماره2: مقالات موردی

ردیف	نویسنده اول	سال چاپ مقاله	کشور انجام مطالعه	دوره زمانی	تعداد نمونه	دریافت واکسن	نوع جرم			عدم دریافت واکسن	نوع جرم			outcome
							H. Influenzae	S. Aureus	others		H. Influenzae	S. Aureus	others	
1	(1) Harris	2012	آمریکا	1	48 سال					✓			1	Flucloxaulin وریدی دریافت کرد و پس از 14 روز به بخش منتقل شد.
2	(43) Young	2007	آمریکا	1	39 سال					✓			1	گزارش نشده.
3	(44) Wagle	1999	انگلستان	1	20 ماهه	✓								کودک علی رغم واکسیناسیون Hib دچار اپیگلوتیت حاد شد.
4	(45) Fujisawa	2018	ژاپن	1	17 سال			1		✓				بیمار در هجدهمین روز بعد از پذیرش مرخص شد. بیمار درمان شد.
5	(46) Jiang	2003	تایوان	1	4 سال									
6	(47) Rogers	2010	آمریکا	1	3 سال	✓	1							وضعیت بالینی بیمار به سرعت بهبود یافت و بعد از 6 روز از بیمارستان از بیمارستان مرخص شد.
7	(48) Chandler	2009	انگلستان	1	4 سال	✓	1							بهبودی حاصل شد و بعد از 10 روز به خانه برگشت.
8	(49) Kogn	2009	آمریکا	4	5 سال، 17 سال، 66 سال، 27 سال					✓		3	1	بیمار 5 ساله بعد از 21 روز مرخص شد.
9	(50) Noble	2014	آمریکا	1	دو روزه					✓		1		در نهایت صدای بیمار بهبود یافت.
10	(51) Gorga	2017	آمریکا	1	5 سال	✓	1		0					بعد از 5 روز از بیمارستان مرخص شد و تا 14 روز بعد درمان باید با آنتی بیوتیک کامل شود

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]

بحث

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 دریافت‌کردن 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 عمدتا 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 تقریبا 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 Hibدر مردم بومی آلاسکا بود(53). بعد از واکسیناسیون همه کشورهایی 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 متفاوتی مشاهده شده است(17). اپیگلوتیت کلاسیک در حال حاضر نادر است و فرم‌های غیر تیپیک بیماری مانند اپیگلوتیت نکروزان (نقص ایمنی) گزارش شده است. در مناطقی که واکسیناسیون Hib انجام می‌شود فرم‌های غیر شایع و غیر تیپیک مشاهده می‌شود و پزشک باید با فرم‌های غیر تیپیک 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 18-15 ماهگی هم اضافه شده است(55). واکسن کونژوگه *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 میکروارگانیسم‌ها از جمله *استافیلوکوک اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین، *استرپتوکوک پنومونیه*، سایر گونه‌های *استرپتوکوک*، *اشرشیا کولی*، *انتروباکتر*، گونه‌های *سودوموناس* و *کلبسیلا پنومونیه* همراه باشد(19). در این مطالعات در دوره قبل از واکسن عامل اصلی عفونت اپیگلوتیت و شایع ترین 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]

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 متغییر مطالعات اشاره کرد و این‌که آیا نتایج ارائه شده درمقالات، نماینده پوشش واکسیناسیون درتمام 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 کشورهایی که واکسن *هموفیلوس آنفلوانزا* تیپ b را در برنامه‌های ایمن‌سازی عمومی خود قرار دادند، شیوع این بیماری به 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 شایع ترین 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 ار 12 ماهگی برای بالا بردن ایمنی *هموفیلوس آنفلوانزا* و کاهش بروز عفونت مهاجم از جمله اپیگلوتیت توصیه می‌شود.

References

1. 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.
2. 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].
3. 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.
4. Morris SK, Moss WJ, Halsey N. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine use and effectiveness. Lancet Infect Dis 2008; 8(7): 435-443.
5. 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.
6. 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.
7. Landsteiner K, Simms S. Production of heterogenetic antibodies with mixtures of the binding part of the antigen and protein. J Exp Med 1923; 38(2): 127-138.
8. Eskola J, Käyhty H, Takala AK, Peltola H, Rönnberg 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.
9. Nanduri SA, Sutherland AR, Gordon LK, Santosham M. Haemophilus influenzae type b(Hib) Vaccine. 7 th ed: Australia NCIRS; 2018.
10. 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]

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 Hemophilus 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 typeb 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. Guldfred 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]

management. Laryngoscope 2010; 120(11): 2183-2188.

28. Hermansen MN, Schmidt JH, Krug AH, Larsen K, Kristensen S. Low incidence of children with acute epiglottis 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 Dis1989; 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—aetiology, 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]

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 infl uenzae type b vaccination without a booster dose on invasive H infl uenzae 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]