

شیوع عفونت ناشی از ویروس سینسیشیال تنفسی در ۱۴۵ مورد اطفال زیر ۵ سال در بیمارستان‌های امام خمینی، مرکز طبیبی و بهرامی ۲۸ - ۱۳۷۷

دکتر پرویز مالک‌نژاد، دانشیار میکروبی‌شناسی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
یوسف عرفانی، کارشناس ارشد میکروبی‌شناسی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

Prevalence of Respiratory tract Infection due to respiratory syncytial virus in 145 children below 5 years old, from January to May, 1999 in Imam Khomeini, Markaz Tebbi and Baharami Hospitals

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV) causes recurrent upper and lower Respiratory tract infections (especially pneumonia and bronchiolitis). Detection of the infection with respect to its morbidity seems to be a necessity.

In this research nasopharyngeal secretions of 145 patients with respiratory symptoms from Imam Khomeini, Markaz Tebbi and Baharami hospitals were analyzed with direct immunofluorescence (DIF) test using monoclonal antibodies. The purpose was to determine the frequency of RSV infections with respect to age, sex, geographical considerations and clinical symptoms and signs.

Finally 56 patients in our study were positive in DIF test and RSV is the causative agent for 38.6 percent of all respiratory tract infections.

Beside the propensity to RSV infection was significantly greater in patients with bronchitis [OR = 2.36 (0.99-5.67)] Bronchitis was the most frequent disorder in our study group.

Key words: RSV infection, children, monoclonal antibodies, bronchitis, direct immunofluorescence.

شده است. هدف از این مطالعه تعیین نسبت ابتلا به RSV و مقایسه سنی، جنسی و پراکنندگی جغرافیایی و علائم بالینی در رابطه با عفونت بوده است.

در نهایت در ۵۶ نفر از گروه تحت مطالعه نتیجه آزمون ایمونوفلورسانس مستقیم مثبت بوده و ویروس سینسیشیال تنفسی عامل ۳۸/۶ درصد از عفونتهای تنفسی می‌باشد.

نسبت ابتلا به RSV در صورت وجود برونشیت بطور قابل توجهی بیشتر است [OR=۲/۳۶ (۰/۹۹-۵/۶۷)] و برونشیت شایعترین مشکل در بیماران تحت بررسی بوده است.

چکیده

ویروس سینسیشیال تنفسی (Respiratory syncytial) عفونتهای مکرر حاد دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی (بویژه پنومونی و برونشولیت) را ایجاد می‌نماید. با توجه به اهمیت آن و به منظور جلوگیری از عوارض حاد و طولانی مدت، شناسایی موارد عفونت با RSV ضروری می‌باشد.

در این پژوهش با روش ایمونوفلورسانس مستقیم و با استفاده از آنتی‌بادیهای مونوکلونال به بررسی ترشحات نازوفارنکس ۱۴۵ بیمار مبتلا به علائم عفونت تنفسی در سه بیمارستان امام خمینی، مرکز طبیبی کودکان و بهرامی پرداخته

مقدمه

ویروس سینسیشیال تنفسی (RSV) از خانواده پارامیکسو ویروسها بوده، ساختار آن متشکل از اسید ریبونوکلیک تک‌ رشته‌ای با ژنوم خطی و وزن مولکولی $10^6 \times 5$ دالتون است. ویرونیهای RSV پلئومورفیک هستند و اندازه‌های بین ۱۲۰ تا ۳۰۰ نانومتر دارند. این ویروس حاوی زوائد گلیکوپروتئینی F و G در غشاء سلولی است (۱،۲،۳). ویروس سینسیشیال تنفسی یکی از عوامل مهم عفونت‌های تنفسی در نوزادان و کودکان در سرتاسر جهان و عامل اصلی پنومونی و برونشیت در اطفال است. این ویروس همه ساله اپیدمی‌هایی را در فصول زمستان و بهار باعث می‌شود و میلیون‌ها کودک را در جهان مبتلا می‌نماید (۲،۴،۵). ابتلا به RSV می‌تواند بطور مکرر اتفاق بیفتد. ابتلای دستگاه تنفسی تحتانی نیز در عفونت با RSV رخ می‌دهد. بروز این بیماری در بیماران پس از پیوند مغز استخوان و نیز سندرم مرگ ناگهانی نوزادان گزارش شده است. در موارد ضعف ایمنی، بیماریهای ریوی زمینه‌ای، اختلالات تنفسی و مشکلات قلبی، میزان مرگ و میر ناشی از عفونت RSV افزایش می‌یابد علیرغم وجود آنتی‌بادیهای سیستمیک، موضعی و نوترالیزان عفونت مجدد شایع است (۱،۲). در نوزادان پس از یک دوره کوتاه نهفتگی، علائم تنفسی فوقانی شامل آبریزش از بینی، سرفه و احتقان ایجاد می‌شود که در نیمی از نوزادان به سمت علائم تنفسی تحتانی پیشرفت می‌کند. این علائم ممکن است از رتراکسیون (تورفتگی) خفیف بین دنده‌ای تا سیانوز و نارسانی تنفسی متفاوت باشد. زمان بازدم افزایش می‌یابد و در سمع ریه صداهای خشن شنیده می‌شود. RSV حتی می‌تواند باعث ایست تنفسی شود (۲،۶). انتقال ویروس از طریق قطرات تنفسی عفونی و دستهای آلوده پرسنل بیمارستانی صورت می‌گیرد. پس از یک دوره نهفتگی ۳ تا ۵ روزه و تکثیر در سلولهای اپی‌تلیال دستگاه تنفسی فوقانی، تیترو ویروس در ترشحات نوزادان به 10^4 تا 10^7 TCID می‌رسد که کمتر از تیترو در بزرگسالان است. جهت تشخیص سریع عفونت با توجه به عوامل متنوع ویروسی ایجاد کننده بیماریهای حاد سیستم تنفسی و درمان مناسب بیماران، استفاده از تکنیکی سریع و کاربردی جهت شناخت عفونت‌های RSV ضروری می‌نماید (ایمونوفلورسانس مستقیم) (۲،۶).

مواد و روشها

با مطالعه مقطعی روی کودکان زیر ۵ سال دچار علائم عفونت تنفسی، تعداد ۱۴۵ بیمار بطور تصادفی از بیمارستانهای بهرامی، مرکز طبی کودکان و امام خمینی از بهمن ماه ۷۷ لغایت اردیبهشت ماه ۷۸ انتخاب و با سواب استریل از بینی این بیماران سلولهای اپی‌تلیال نازوفارنکس برداشته و با استفاده از محیط انتقالی PBS^1 در شرایط سرما به آزمایشگاه انتقال و توسط میکروسکوپ ایمونوفلورسانس بررسی شدند. جمع‌آوری داده‌ها با استفاده از معاینه توسط پزشک و مصاحبه جهت تکمیل پرسشنامه صورت گرفته است. در مورد اطلاعات آزمایشگاهی از روش ایمونوفلورسانس مستقیم (روش IMAGEN RSV) متعلق به شرکت Dako دانمارک استفاده شده است. با این روش آنتی‌بادیهای مونوکلونال کوزوگه با ایزوتیوسیانات فلورسانس (FITC) به آنتی‌ژنهای ویروسی متصل و پس از انکوباسیون ۱۵ دقیقه‌ای با مصرف و شستشوی مواد اضافی، با میکروسکوپ بررسی می‌شود که موارد مثبت بصورت انکلوزیونهای مشخص فلورسانس در برابر سلولهای غیر آلوده به ویروس (رنگ قرمز زمینه) است. تهیه اسلاید کنترل مثبت و رعایت احتیاطات ایمنی و تکنیکی الزامی است. نمونه‌ها بوسیله سواب از ترشحات نازوفارنکس در طول دوره پوست‌اندازی^۲ ویروس جمع‌آوری می‌شوند (ترشحات بایستی عاری از موکوس باشد).

پس از تهیه سلولهای خالص ثابت شده بر روی لام، ۲۵ میکرولیتر از معرف Imagen RSV را اضافه نموده (به اسلاید کنترل مثبت نیز اضافه می‌شود) و پس از انکوباسیون بررسی می‌شوند.

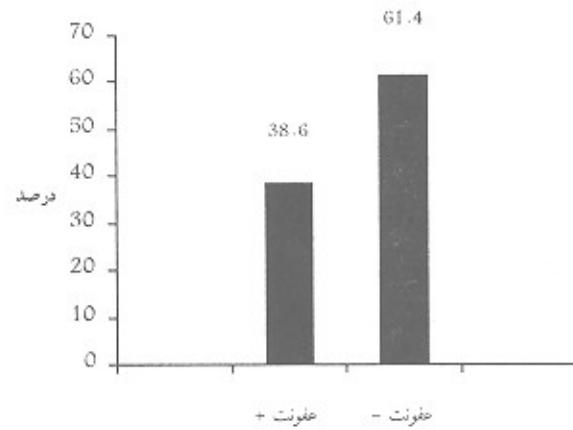
نتایج

تعداد ۱۴۵ بیمار تحت بررسی قرار گرفت. ۵۶ نفر (۳۸/۶ درصد) از نظر عفونت با RSV مثبت بودند (نمودار شماره ۱). توزیع جنسی موارد جنسی موارد عفونت شامل: ۳۸/۲ درصد مذکر (۲۹ نفر) و ۳۹/۱ درصد مونث (۲۷ نفر) است، توزیع سنی موارد عفونت شامل: ۴۰/۱ درصد از کودکان ۲ ساله یا کمتر

¹ Phosphate Bufferred Salin² Shedding

جدول شماره ۲- فراوانی مطلق و نسبی افراد RSV مثبت و منفی بر

متغیر	حسب بیمارستان		
	تعداد افراد	RSV مثبت (%)	RSV منفی (%) جمع (%)
بهرامی	۲۲ (۵۰)	۲۲ (۵۰)	۴۴ (۱۰۰)
مرکز طبی	۲۵ (۳۱/۶)	۵۴ (۶۸/۴)	۷۹ (۱۰۰)
بیمارستان امام خمینی (ره)	۹ (۴۰/۹)	۱۳ (۵۹/۱)	۲۲ (۱۰۰)



نمودار شماره ۱- توزیع افراد تحت مطالعه بر اساس ابتلا به ویروس

جدول شماره ۱- مقادیر Odds Ratio و حدود اطمینان ۹۵ درصد

برای عوامل بررسی شده بروز بیماری در افراد تحت مطالعه

عامل خطر	Odds Ratio	95% confidence interval
سن (۲ ساله یا کمتر-بیش از ۲ سال)	۰/۶۶	۱/۵۳ - ۰/۲۹
جنسیت (زن-مرد)	۰/۹۶	۱/۸۷ - ۰/۴۹
بیمارستان (امام و مرکز طبی-بهرامی)	۰/۵۱	۱/۰۴ - ۰/۲۵
بیمارستان (مرکز طبی-بهرامی)	۰/۴۶	۰/۹۹ - ۰/۲۲
بخش (سرپانی-بخش)	۰/۹۲	۱/۸۵ - ۰/۴۵
بیماری زمینه‌ای (ندارد-دارد)	۰/۴۴	۱/۱۰ - ۰/۱۷
محل سکونت (خارج تهران-تهران)	۰/۶۵	۱/۳۷ - ۰/۳۱
پنومونی (منفی-مثبت)	۰/۵۳	۱/۰۷ - ۰/۲۶
برونشیت (منفی-مثبت)	۲/۳۶	۵/۶۷ - ۰/۹۹
رینوره (منفی-مثبت)	۱/۰۲	۲/۰۱ - ۰/۵۲
تب (منفی-مثبت)	۱/۴۱	۲/۸۳ - ۰/۷۰
سرماخوردگی (منفی-مثبت)	۱/۰۹	۲/۲۰ - ۰/۵۴
تنگی نفس (منفی-مثبت)	۱/۶۹	۳/۷۱ - ۰/۷۷
خس خس سینه (منفی-مثبت)	۱/۳۱	۲/۷۸ - ۰/۶۱
سرفه (منفی-مثبت)	۱/۵۱	۳/۴۹ - ۰/۶۵

۴۰/ درصد از کودکان ۲ ساله یا کمتر (۴۶ نفر) و ۳۱/۳ درصد در کودکان بیش از ۲ سال (۱۰ نفر) می‌باشد. توزیع موارد عفونت بر اساس بیمارستان مطالعه شده شامل: ۵۰ درصد در بیمارستان بهرامی (۲۲ نفر)، ۳۱/۶ درصد در مرکز طبی کودکان (۲۵ نفر) و ۴۰/۹ درصد (۹ نفر) در بیمارستان امام خمینی بود. بررسی موارد عفونت بر اساس نوع سرویس‌دهی به بیماران شامل ۴۰ درصد بطور سرپانی (۲۰ نفر) و ۳۷/۹ درصد بستری در بخش عفونی (۳۶ نفر) بود. توزیع موارد عفونت بر اساس محل سکونت شامل: ۴۶/۲ درصد در ساکنین خارج تهران (۱۸ نفر) و ۳۵/۸ درصد در ساکنین تهران (۳۸ نفر) است. توزیع موارد عفونت بر اساس بیماری زمینه‌ای شامل ۲۴/۱ درصد در بیماران مبتلا به بیماری زمینه‌ای (۷ نفر) و ۴۲/۲ درصد در بیماران فاقد بیماری زمینه‌ای (۴۹ نفر) است (جدول ۲ و ۱). توزیع فراوانی مطلق و نسبی علائم بالینی به تفکیک از وجود عفونت در جداول ۴ ارائه شده است. فراوانی برونشیت از نظر بروز عفونت دارای ارزش آماری می‌باشد (نسبت شانس OR معادل ۲/۳۶ با فاصله ۰/۶۷-۰/۹۹). بین فراوانی سایر علائم و نشانه‌ها با عفونت ارتباط آماری یافت شد (جدول شماره ۵).

جدول شماره ۳- فراوانی مطلق و نسبی افراد RSV مثبت و منفی بر

حسب محل سکونت و بیماری زمینه‌ای

متغیرها	تعداد افراد	RSV		جمع (%)
		مثبت (%)	منفی (%)	
محل سکونت	خارج از تهران	۱۸ (۴۶/۲)	۲۱ (۵۳/۸)	۳۹ (۱۰۰)
	تهران	۳۸ (۳۵/۸)	۶۸ (۶۴/۲)	۱۰۶ (۱۰۰)
بیماری زمینه‌ای	دارد	۷ (۲۴/۱)	۲۲ (۷۵/۹)	۲۹ (۱۰۰)
	ندارد	۴۹ (۴۲/۲)	۶۷ (۵۷/۸)	۱۱۶ (۱۰۰)

بحث

در مقایسه نسبت موارد عفونت RSV در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان‌ها، بین بیمارستانهای بهرامی و مرکز طبی کودکان براساس آزمون آماری کای دو موارد عفونت بطور معنی‌داری ($p < 0.05$) در بیمارستان بهرامی بیشتر بوده است که شاید بتوان علت آن را شرایط بد اقتصادی-اجتماعی افراد مراجعه کننده به بیمارستان بهرامی دانست. زیرا طبق نظر گلرین (۱۹۸۱) ریسک بیماری شدید در اثر عفونت RSV در خانواده‌های کم درآمد بیشتر است (۷).

سن: یکی از عوامل مهم در عفونت RSV سن می‌باشد بطوری که در افراد با سن پایین میزان بروز عفونت بیشتر می‌شود. آرمن (۱۹۹۶) ۹۰ درصد موارد عفونت را زیر یکسال معرفی می‌نماید (۸). در مطالعه حاضر از بین ۵۶ بیمار مبتلا به RSV ۴۶ نفر کمتر از دو سال و ۱۰ نفر بیش از دو سال داشتند که با آزمون کای دو ارتباط معنی‌داری را نیافتیم ولی با آزمون T-test میانگین سنی در بیماران دارای علائم بالینی خاص به شرح ذیل می‌باشد که از نظر آماری ارتباط معنی‌داری ملاحظه می‌شود (جدول شماره ۶).

جدول شماره ۴- فراوانی مطلق و نسبی افراد RSV مثبت و منفی بر

حسب علائم بالینی

علائم بالینی	تعداد افراد	RSV		جمع (%)
		مثبت (%)	منفی (%)	
پنومونی	۱۸ (۳۰)	۴۲ (۷۰)	۶۰ (۱۰۰)	
برونشیت*	۱۴ (۵۶)	۱۱ (۴۴)	۲۵ (۱۰۰)	
خس خس سینه	۴۲ (۴۰/۴)	۶۲ (۵۹/۶)	۱۰۴ (۱۰۰)	
تنگی نفس	۱۶ (۴۸/۵)	۱۷ (۵۱/۵)	۳۳ (۱۰۰)	

* P Value < 0.05

جدول شماره ۶- میانگین سنی افراد بر حسب علائم بالینی

علائم بالینی	میانگین سنی بر حسب ماه	P-Value
برونشیت	۳/۶	۰/۰۰۰
خس خس سینه	۱۱/۶	۰/۰۰۱
تنگی نفس	۱۱/۱	۰/۰۱۶

متوسط سنی بیماران دارای پنومونی ۱۱/۹ ماه ($p=0.007$)متوسط سنی بیماران دارای برونشیت ۳/۶ ماه ($p=0.000$)متوسط سنی بیماران دارای خس خس سینه ۱۱/۶ ماه ($p=0.001$)متوسط سنی بیماران دارای تنگی نفس ۱۱/۱ ماه ($p=0.02$)

آدمن (۱۹۹۶) و چان (۱۹۹۹) میزان برونشیت را در عفونت‌های

جدول شماره ۵- فراوانی مطلق و نسبی افراد RSV مثبت و منفی بر

حسب سن و جنس و بخش

متغیرها	تعداد افراد	RSV		جمع (%)
		مثبت (%)	منفی (%)	
سن	زیر ۲ سال	۴۶ (۴۰/۷)	۶۷ (۵۹/۳)	۱۱۳ (۱۰۰)
	بالای ۲ سال	۱۰ (۳۱/۳)	۲۲ (۶۸/۸)	۳۲ (۱۰۰)
جنس	مذکر	۲۹ (۳۸/۲)	۴۷ (۶۱/۸)	۷۶ (۱۰۰)
	مونث	۲۷ (۳۹/۱)	۴۲ (۶۰/۹)	۶۹ (۱۰۰)
بخش	سرپائی	۲۰ (۴۰)	۳۰ (۶۰)	۵۰ (۱۰۰)
	عفونی	۳۶ (۳۷/۹)	۵۹ (۶۲/۱)	۹۵ (۱۰۰)

گزارش نموده‌اند (۸،۱۰) همچین داگلاس (۱۹۹۵) پنومونی را در یک دوم تا یک سوم موارد عفونت RSV ذکر می‌نماید (۲) در مطالعه حاضر از میان مبتلایان ۳۰ درصد آنها پنومونی داشته‌اند که از نظر آماری ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری:

در این تحقیق از بین ۱۴۵ بیمار مورد بررسی تعداد ۵۶ مورد مبتلا به عفونت RSV بوده‌اند که معادل ۳۸/۶ درصد می‌باشد و از موارد بالینی مهم در ابتلا به عفونت با RSV برونشیت است که ارتباط معنی‌داری از نظر آماری با عفونت دارد و در ضمن به نظر می‌رسد با افزایش حجم نمونه بتوان ارتباط‌های بیشتری را بین متغیرها و ابتلای به عفونت بدست آورد.

تنفسی به ترتیب ۵۰/۳ درصد و ۴۵ درصد اعلام نموده‌اند (۸،۹). در ضمن حال (۱۹۹۵) میزان برونشیت را در عفونت ۷۱-۳۰ درصد گزارش کرده است. در مطالعه حاضر میزان برونشیت در افراد مبتلا ۵۶ درصد می‌باشد که از نظر آماری ارتباط معنی‌داری بین نسبت عفونت و برونشیت وجود دارد ($p < 0.05$).

جنس: در مطالعه‌ای که توسط گلین (۱۹۸۱) انجام شده، در مدت ۳ سال نسبت پسرها به دختر ۱/۹ برابر بوده است و در مدت یکسال بعد نسبت دخترها بیشتر بوده است (۷). در بقیه مقالات مطالعه شده این ارتباط را بررسی ننموده‌اند. در مطالعه حاضر از موارد ابتلا به عفونت RSV ۲۹ نفر پسر و ۲۷ نفر دختر بودند که از نظر آماری بین نسبت عفونت با جنس ارتباط معنی‌داری وجود ندارد.

پنومونی: آدمن (۱۹۹۶) و چان (۱۹۹۹) میزان پنومونی در عفونت‌های تنفسی را به ترتیب ۱۱/۱ درصد و ۵۲ درصد

منابع

1. Bellini W.J; Rota P.A; Anderson L. J: Respiratory syncytial virus In: Collier L; Balows A; Sussman eds : Topley and Wilson's Microbiology and microbial infections. Volum 1. USA: Oxford university inc. Newyork 1998:450-452.
2. Hall C.B; McCarthy C.A; Respiratory syncytial virus. In: Mandell G.L; Douglas R.G; Bennett J.E eds: principle and practice of infectious disease. 4 th. Ed. Volum 2. USA: Churchill livingstone. 1995: 1501-1519.
3. Jawetz E; Melnick J.L; Adelverg E.A: Medical Microbiology. 21 th ed. Appleton and Longe. 1998:515-517 .
4. Hall C.B: Respiratory syncytial virus. In: Feigin R.D; Chery J.D eds: text book of pediatric infectious diseases. 4 th ed. Volum 2 USA: W.B saunders Co. 1998:2084-2103.
5. McIntosh K: Respiratory syncytial virus In: Bhrman R.E; Kliegman R.M eds: Nelson, text book of pediatrics. 16 th ed. Volum 1 USA: WB Saunders Co. 2000:991-993.
6. Tristram D.A; Welliver R.C; Respiratory syncytial virus in: Lennette E.H; Lennette D.A; Lennette eds: Diagnostic procedures for viral, Rickettsial and chlamydial infections. 7 th ed. American public health association, inc. Washington, DC. 1995: 539-552 .
7. Glezen W.P; Paredes A; Allison J.E; et al. Risk of Respiratory syncytial virus infection for infants from low income families in relationship to age, sex, ethnic group and maternal antibody level. The journal of pediatric. 1981, 98(5): 708-715.
8. Uduman S.A; Ijaz M.K; Kochiyil J; et al: Respiratory syncytial virus infection among hospitalized young children with acut lower respiratory illnesses in ALAin, UAEEJ common dis. 1996, 28(4): 245-252.
9. Chan P.W; Goh A.Y; Chua K.B; et al: viral actiology of lower respiratory tract infection in young Malaysian children. J paediatr child health. 1999, 35(3): 287-290.
10. Al Rashed A; Role of mycoplasma pneumomia in acute respiratory tract infections in Saudi paediatric patients. Ann trop med parasitol. 1998, 92(5): 595-601.