

مطالعه سندرمهای تنفسی تحتانی ناشی از ویروس RSV در نوزادان و اطفال

دکتر سیروس جداری سیفی^۱، دکتر محمد ابراهیم رهبانی نوبر^۲، دکتر صادق ابراهیم پورمقدس^۳
دکتر علی جلالی^۴، احمد میرزا آقازاده^۵

خلاصه

زمینه و اهداف: ویروس سین سیتیال تنفسی (Respiratory Syncytial Virus; RSV) یکی از مهمترین عوامل پاتوژن عفونتهای تنفسی ناحیه تحتانی در نوزادان و کودکان است که با افزایش سن از میزان شیوع و شدت بیماری کاسته می شود ولی برخی از پارامترهای اپیدمیولوژیکی می تواند در شدت بیماری موثر بوده و حتی ممکن است سبب افزایش مورتالیته در بیماران شود. با توجه به شیوع اپیدمیهای ناشی از این ویروس در فصل سرما، شناخت صحیح این ویروس می تواند از مصرف بی مورد آنتی بیوتیکها جلوگیری نماید.

روش بررسی: به منظور مطالعه عفونتهای تنفسی ناشی از ویروس RSV در کودکان، تعداد ۲۵۲ کودک بیمار مبتلا به عفونت مجاری تنفسی فوقانی و تحتانی با محدوده سنی ۱ تا ۲۸ ماهه به عنوان گروه بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند. تعداد ۱۵۲ کودک با شرایط مشابه با گروه بیماران و بدون علایم تنفسی به عنوان گروه کنترل انتخاب شده و از نظر آنتی ژن ویروس RSV با روش ایمنوفلورسانس Immunofluorescence مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها: نتایج بررسی نشان داد که ۶۲ مورد (۲۴/۶٪) از گروه بیمار و فقط ۱ مورد (۰/۶۵٪) از گروه کنترل از نظر آنتی ژن ویروس RSV مثبت بودند و آنالیز آماری اختلاف معنی داری را بین دو گروه نشان داد ($p < 0.05$).

میزان درصد بالای عفونت در ماه دی و در گروه سنی ۶-۱ ماهه مشاهده شد. در بررسی علایم بالینی بیماران، سندرمهای تنفسی تحتانی بخصوص پنمونی (۳۱٪) و برونشیت (۵۵٪) مشاهده شد. همچنین خس خس سینه (۴۱٪) سیانوز (۴۶٪) و علایم پوستی شبیه حساسیت (۸٪) و کونژنکتیویت به میزان (۹٪) مشاهده گردید. آنالیز آماری در مورد پارامترهای وضعیت اقتصادی، اجتماعی و میزان تحصیلات، اختلاف معنی داری را از نظر درصد بیماری بین دو گروه نشان نداد.

نتیجه گیری: ویروس RSV از پاتوژنهای مهم تنفسی دوران کودکی بوده و دارای طیف وسیعی از سندرمهای مختلف است. این سندرمها می تواند با پارامترهای مختلف در ارتباط باشد. علی رغم تنوع در پارامترهای اپیدمیولوژیکی نتایج این بررسی چه از نظر درصد بیماری و چه از نظر نوع سندرمهای ایجاد شده با نتایج اغلب بررسیها مطابقت دارد و همچنین اهمیت تشخیص سریع بیماری با روش IF در جلوگیری از درمان بی مورد از اهداف مهم این بررسی می باشد.

کلید واژه ها: ویروس سین سیتیال تنفسی، برونشیت، پنمونی

- ۱- استادیار بخش ویروس شناسی - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز - نویسنده رابط
- ۲- استادیار گروه کودکان - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۳- استادیار بخش ویروس شناسی - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۴- استادیار بخش میکروب شناسی - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۵- مربی گروه علوم پایه - بخش آمار زیستی - دانشکده پیراپزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

مقدمه

ویروس سین سیتیل تنفسی (RSV) که به فامیل پارامیکسو تعلق دارد، از مهمترین ویروسهای پاتوژن عامل عفونتهای تنفسی تحتانی در کودکان زیر دو سال است (۱). نتایج اغلب بررسیهای اپیدمیولوژیکی نشان می دهد که تقریباً تمام کودکان تا سن دو سالگی با این ویروس تماس داشته اند (۲). در یک سوم از نوزادان با عفونت اولیه ناشی از RSV سندرمهای مختلف تنفسی تحتانی مشاهده می شود و این عوارض بخصوص در کودکانی که بیماری مزمن ریوی و اختلال در سیستم ایمنی دارند، بیشتر مشاهده می شود (۳). حدود ۲/۵ درصد از این کودکان نیاز به بستری شدن در بیمارستان داشته و حدود ۱ درصد از این کودکان از بین می روند (۴). با توجه به اینکه اپیدمیهای ناشی از این ویروس در فصل سرما (زمستان) صورت می گیرد و حدود ۵ - ۴ ماه طول می کشد و در بقیه فصول به صورت اسپورادیک دیده می شود لذا شناخت صحیح این ویروس در فصل سرما می تواند از تجویز بی مورد آنتی بیوتیکها جلوگیری نماید. با توجه به شیوع متفاوت این ویروس، و نقش فاکتورهای متعدد در پاتوژنیسیته این ویروس در این بررسی سعی شد که علاوه بر میزان درصد RSV و علایم بالینی ایجاد شده نزد کودکان، سایر فاکتورهای موثر در ابتلا و پارامترهای خونی نیز در این کودکان مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روش تحقیق

در این بررسی تحلیلی از اول اردیبهشت ماه سال ۷۸ تا اول اردیبهشت ماه سال ۷۹ تعداد ۲۵۲ کودک با محدوده سنی ۱ تا ۸ ماه که با بیماری عفونت تنفسی به مرکز آموزشی و درمانی کودکان تبریز مراجعه نموده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. تعداد ۱۵۲ کودک نیز در شرایط یکسان با گروه بیمار بدون هیچ گونه ناراحتی تنفسی به عنوان گروه کنترل انتخاب و هر دو گروه بعد از برداشت نمونه از مخاط بینی، گلو و خلط با آزمایش ایمنوفلورسانس مستقیم جهت مطالعه آنتی ژن RSV مورد بررسی قرار گرفتند. کلیه نمونه های مذکور قبلاً از نظر باکتریهای پاتوژن معمول مورد مطالعه قرار گرفته و نتایج منفی نشان داده بودند. سایر فاکتورهای موثر در ابتلا به بیماری نظیر سن، فصل ابتلا، دارا بودن بیماریهای زمینه ای، وضعیت خانوادگی، اجتماعی، تحصیلی و اقتصادی و همچنین پارامترهای خونی مثل هموگلوبین،

هماتوکریت، شمارش گلبولی قرمز و سفید، سدیمانتاسیون و CRP نیز مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج حاصل با استفاده از روشهای آمار پارامتری و غیر پارامتری از جمله آزمون t-test برای نمونه های مستقل آزمون Munn - whitney و آزمون chi - square به وسیله نرم افزار آماری spss مورد ارزیابی قرار گرفته است.

یافته ها

بررسی نتایج به دست آمده از نمونه های اخذ شده در گروه بیماران ۶۲ مورد (۲۴/۶٪) و در گروه کنترل ۱ مورد (۰/۶۵٪) از نظر آنتی ژن ویروس RSV نتیجه مثبت نشان داد. در مطالعه میزان درصد عفونتهای فصلی RSV بیشترین میزان آلودگی (۴۰/۳٪) در ماه دی بود که این میزان بتدریج در ماههای بعدی کاهش پیدا نمود (جدول ۱).

جدول ۱، میزان درصد آلودگی RSV در کودکان بر حسب ماه

ماه	تعداد بیماران	موارد مثبت	درصد
اردیبهشت	۹	۱	۱/۶
خرداد	۵	-	-
تیر	۱	-	-
مرداد	-	-	-
شهریور	۳	-	-
مهر	۱۴	۲	۳/۲
آبان	۱۵	۴	۶/۴
آذر	۳۵	۹	۱۴/۵
دی	۷۲	۲۵	۴۰/۳
بهمن	۶۵	۱۵	۲۴/۲
اسفند	۱۷	۴	۶/۵
فروردین	۱۶	۲	۳/۲
جمع	۲۵۲	۶۲	۱۰۰

میزان درصد بیماری RSV در کودکان مورد مطالعه و نتایج آن بر حسب گروه‌های سنی در جدول ۲ نشان داده شده است.

علایمی از قبیل خس خس سینه و برونشیت از دیگر علایم بارز این عفونت است.

بررسی پارامترهای هموگلوبین، هماتوکریت، شمارش گلبولی قرمز و سفید، سدیمانتاسیون و CRP در هر دو گروه نشان داد که فقط در کودکان RSV مثبت میزان سدیمانتاسیون، شمارش گلبولی سفید و CRP مثبت نسبتاً بالا بوده ولی آنالیز آماری اختلاف معنی داری را بین دو گروه نشان نداد ($p > 0.05$). در بررسی فرمول خونی لکوسیت‌ها افزایش چشمگیری در میزان نوتروفیلها مشاهده شد.

علی‌رغم شیوع نسبتاً بالای RSV در کودکان با وضعیت اقتصادی نامناسب، آنالیز آماری اختلاف معنی داری را از نظر درصد بیماری با در نظر گرفتن پارامترهای وضعیت اجتماعی-اقتصادی و میزان تحصیلات خانواده نشان نداد ($p > 0.05$).

بحث

ویروس RSV یکی از مهمترین عوامل عفونتهای تنفسی تحتانی بخصوص برونشیت و پنمونی در اطفال است. تشخیص صحیح و بموقع آن می‌تواند در جلوگیری از عوارض بعدی بیماری، تجویز بی‌رویه آنتی‌بیوتیکها، گسترش عفونتهای بیمارستانی و درمان مناسب موثر واقع شود (۱). پیش‌آگهی عفونت حاصل توسط این ویروس در شیرخواران نارس با بیماریهای زمینه‌ای ریوی کاردیوواسکولر یا سیستم ایمنولوژیکی شدیدتر است. با توجه به بالا بودن حساسیت، ویژگی و مقرون به صرفه بودن ایمنوفلورسانس (IF) این روش به عنوان بهترین روش تشخیص برای مطالعه این ویروس در نمونه‌های بالینی به کار می‌رود (۳).

فاکتور سن یکی از پارامترهای تعیین‌کننده در شدت بیماری زایی این ویروس است. نتایج بررسیهای مختلف نشان می‌دهد که میزان بروز عفونتهای تنفسی ناشی از این ویروسها با درصد بالایی (۵۰-۱۵) در سال اول زندگی نوزادان مشاهده می‌شود (۴) که نتایج این بررسی با یافته‌های فوق تطابق دارد.

در کودکان ۲۴ ماهه به بالا معمولاً عفونت ثانویه تا ۷۰ درصد ممکن است با شدت کمتری مشاهده شود زیرا شدت بیماری با

به طوری که از جدول استنباط می‌شود با شروع فصل سرما میزان آلودگی با این ویروس افزایش یافته و در ماه دی به اوج خود می‌رسد و با افزایش دما بتدریج از میزان آن کاسته می‌شود.

جدول ۲، مقایسه میزان درصد بیماری RSV بر حسب گروه سنی در بیماران مثبت و منفی

سن بیماران (ماه)	تعداد بیماران	موارد مثبت	درصد
۱-۶	۱۲۲	۳۹	۶۲/۹
۷-۱۲	۶۵	۱۴	۲۲/۵
۱۳-۱۸	۳۱	۵	۸
۱۹-۲۴	۱۹	۲	۳/۲
۲۴ به بالا	۱۵	۲	۳/۲
	۲۵۲	۶۲	۱۰۰

بررسی جدول فوق نشان می‌دهد که بالاترین تعداد درصد بیماری در گروه سنی (۱-۶) ماه می‌باشد.

علایم بیماری ایجاد شده در کلیه کودکان مورد مطالعه نیز در جدول ۳ نشان داده شده است.

جدول ۳، مقایسه میزان درصد علایم مختلف RSV در دو گروه بیماران و کنترل.

علایم	بیماران RSV مثبت (%)	بیماران RSV منفی (%)
خس خس سینه	۴۱	۱۱
پنمونی مشخص	۳۱	۱۵/۲
تب	۵۱	۴۱
کوریزا	۷۶	۶۴
کوئزکتیویت	۹	۳
سرفه	۷۴	۲۱
اوتیت	۱۱	۱۴
برونشیت	۵۵	۲
خناق	۱۰/۸	۲۱
علایم پوستی (بثورات)	۸	۲
سیانوز	۴۶	۲۳/۲

بررسی جدول فوق بیانگر درصد بالای کوریزا و سرفه در بیماران RSV مثبت در مقایسه با گروه کنترل است. همچنین

Mandell و همکاران در سال ۱۹۹۰ از مهمترین علایم کلاسیک برونشیتولیت ناشی از ویروس RSV را خس خس سینه اعلام کرده است (۱۲). همچنین Behrman و همکاران در سال ۱۹۹۲ پیدایش خس خس سینه را در ارتباط با Ige ویژه RSV بیان نموده است (۱۳). Simpson و همکاران در سال ۱۹۹۲، Avery و همکاران در سال ۱۹۸۹، خس خس سینه و برونشیتولیت را با میزان بیش از ۵۰ درصد در کودکان گزارش نموده اند (۷ و ۱۴). در بررسی انجام یافته میزان درصد علایم خس خس سینه در بیماران RSV مثبت ۴۱ درصد به دست آمد که با یافته های فوق تطابق دارد.

تب معمولاً در مراحل اولیه عفونت RSV مشاهده می شود ولی نظر به اینکه این علامت گذراست معمولاً در زمان مراجعه بیمار به مراکز درمانی از شدت آن کاسته شده است. نتایج بررسیهای Oski و همکاران در سال ۱۹۹۰ و Mandel و همکاران در سال ۱۹۹۰ نیز این مساله را تایید می کند (۱۵ و ۱۶). در بررسی انجام یافته با اینکه تب به میزان بالا (۵۱٪) مشاهده شد ولی در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($p=0.14$).

Avery و همکاران در سال ۱۹۸۹ علایمی از قبیل کوریزا و کونژنکتیویت را به عنوان بعضی از خصوصیات بالینی ویروس RSV معرفی می کردند. Rudolph و همکاران و Mandel و همکاران نیز معتقدند که کودکان مبتلا به RSV علاوه بر علایم فوق ممکن است دارای علایم اوتیت، خنق و سیانوز نیز باشند. نتایج این بررسی نشان دهنده علایم فوق الذکر در بین کودکان آلوده به RSV است. با اینکه کلیه علایم فوق با درصد نسبتاً پائینی مشاهده شدند ولی علامت سرفه به میزان ۷۴ درصد به دست آمد که در مقایسه با گروه RSV منفی اختلاف معنی داری را نشان می دهد ($p=0.04$).

Simpson و Behrman در سال ۱۹۹۲ وجود بثورات پوستی را از علایم مهم این بیماری اعلام کرده اند و به نظر می رسد که این بثورات در ارتباط با پیدایش Ige ویژه این ویروس همراه با سایر علایم شبیه آسم باشد و همچنین در کودکانی که دارای زمینه آلرژی (اکزما، تب یونجه و سابقه فامیلی آسم) باشند، احتمال عود بیماری افزایش می یابد.

در این بررسی در ۸ درصد از موارد بیماران RSV مثبت، بثورات پوستی در نواحی دست، صورت و شکم مشاهده شد که در مقایسه با بیماران RSV منفی (۲٪) اختلاف معنی داری مشاهده می شود. علاوه بر مطالعه آنتی ژن یا آنتی بادی ویروسی، اندازه گیری برخی از پارامترهای خونی از قبیل فشار گازهای خونی، شریانی و pH در موارد شدید بیماری می تواند در ارزیابی

افزایش سن کاهش می یابد (۵). نتایج این بررسی نشان می دهد که حدود ۶۲/۹ درصد آلودگی در کودکان ۱ تا ۶ ماهه مشاهده می شود (جدول ۲). در این کودکان علایم بالینی ایجاد شده بر خلاف سنین بالا با شدت کمتری ایجاد شده و بدون علایم پیمونی و برونشیتولیت می باشد و به نظر می رسد عفونت ایجاد شده ناشی از عفونتهای ثانویه باشد.

عفونتهای تنفسی به دست آمده از این ویروس بشدت تابع فصل می باشد. به طوری که با شروع فصل سرما آلودگی حاصل افزایش پیدا کرده و با شروع فصل گرما بتدریج از میزان آن کاسته می شود. البته از نظر شرایط جغرافیایی ممکن است میزان بروز بر اساس فصل متغیر باشد (۶ و ۷). در بررسی حاصل بالاترین میزان درصد بیماری در ماه دی (حدود ۴۰/۳٪) به دست آمد که بتدریج از میزان آن کاسته شد، به طوری که با شروع فصل گرما هیچ مورد مثبتی مشاهده نشد.

Simpson و همکاران در سال ۱۹۹۲ شرایط اجتماعی و اقتصادی را از پارامترهای مهم در شدت بیماری بیان نموده اند. همچنین Rudolph در سال ۱۹۹۲ فاکتور اقتصادی و تراکم جمعیت را از مهمترین عوامل در اشاعه بیماری متذکر شده است (۷ و ۸). نتایج این بررسی نشان دهنده میزان بالای (۶۸٪) آلودگی در نزد کودکان با وضعیت اقتصادی و اجتماعی پایین می باشد ولی با توجه به اینکه این نمونه ها با درصد بالایی از مرکز پزشکی کودکان که معمولاً خانواده های با وضعیت اقتصادی متوسط و پایین به آن مراجعه می نمایند، اخذ شده است لذا نتایج حاصل را نمی توان در کل جامعه تعمیم داد.

بررسی نتایج Busse و همکاران در سال ۱۹۹۱ نشان می دهد که عواملی مثل ویروس RSV می تواند در بروز علایم عفونتهای تنفسی تحتانی، فوقانی و علایم شبیه آسم نقش داشته باشد (۹) زیرا ویروس RSV بعد از ورود به بدن می تواند با ایجاد پاسخ سریع (immediate response) سبب آزاد شدن هیستامین شود که این ماده می تواند در ایجاد عوارضی مشابه آسم (خس خس سینه) و هیپوکسی نقش داشته باشد. همچنین این ویروس باعث ایجاد پاسخ تاخیری (late response) می شود که در این پاسخ فاکتورهای کموتاکتیسیم نقش مهمی را ایفا می کند و حاصل این فعالیت می تواند در افزایش پروستاگلاندین D2 لکوترین C4 و ترومبوپاکسین نقش داشته باشند. این عوامل در ایجاد عوارض بعدی ویروس نقش مهمی بازی می کند. (۹ و ۱۰)

ویروس RSV یکی از مهمترین عوامل ایجاد کننده خس خس سینه در نوزادان و افراد بالغ مبتلا به آسم می باشد (۱۱).

ایمنوفلورسانس در تشخیص سریع ویروس انجام گیرد. این عمل در تشخیص صحیح بیماری و درمان مربوطه که نیازی به اندیکاسیون آنتی بیوتیک وجود ندارد و اغلب به صورت علامتی و همراه با اکسیژن مرطوب است مفید بوده و مخصوصاً در نوزادان High risk مثل د سپلازی برونکوپولمونر وسیع با نقص ایمنی شدید، استفاده از ریباویرین به صورت آئروسول خیلی کمک کننده خواهد بود.

وضعیت بالینی بیماری کمک کننده باشد ولی نمی تواند در تشخیص اختصاصی کمک نماید.

در این بررسی به علت محدودیتهایی، اندازه گیری گازهای خونی شریانی و pH انجام نگرفت ولی پارامترهای معمول خونی از قبیل هموگلوبین، هماتوکریت، سدیمانتاسیون، CRP و شمارش گلبولی انجام گرفت. اگر چه فقط افزایش محسوسی در میزان WBC با افزایش لنفوسیتوز و CRP مثبت مشاهده شد ولی آنالیز آماری اختلاف معنی داری نشان نداد ($p=0.14$).

با توجه به نتایج حاصل از این بررسی پیشنهاد می شود که برای تشخیص و درمان عفونتهای ناشی از ویروس RSV بخصوص در فصل سرما در کودکان زیر دو سال، انجام آزمایش

References:

- Edina H, Moylett MD, Pedro A. Respiratory syncytial virus infection: diagnosis, treatment, and prevention Hospital Medicine 1999; 35:10-17
- Kathryn A, Beker DO, Michel K. RSV infection in infants and young children. Postgraduate Medicine 1999; 106 (7): 97 - 100
- Rothbarrth PH, Hermus MC, Schrijnemakers. Reliability of two new test kits for rapid diagnosis of RSV infection. J Clin Microbiol 1991; 29 (4): 824 - 826
- Shinji A. Viral respiratory tract infection in children. Asian Med J 1999; 42 (6):253 - 258
- Clezen WP, Taber LH, Frank AL. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. Am J Dis Child 1986; 140 (453): 23 - 27
- Wang EE, Law BJ, Stephans D. Pediatric investigations collaborative network on infection in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. J Pediatr 1991; 126: 212 - 214
- Simpson H. RSV infection. Med Inter J 1992; 2: 4418 - 20
- Rudolph AM. Rudolphs Pediatrics. 19 th ed. Appelton & Lange 1991; P: 453 - 651
- Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stour JW, Anderson LJ. Bronchiolitis - associated hospitalizations among US children. JAMA 1999; 282: 1440 - 1446
- William W, Busse MD, Jaes E. Update on cells and cytokines. J Aller Clin Immunol 1997; 100 (2): 147 - 150
- Martines FD, Wrigh AL, Tausing LM. Group health medical associates asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 1995; 332: 133 - 138
- Mandell GL, Dougleas RG, Bennet JE. Principle and practice of infectious disease, 3th ed., Churchill Livingstone.Inc 1990; P: 1256 - 75
- Behrman RE. Nelsons Textbook of Pediatrics 19ed. WB. Saunders Co 1992; P: 1077 - 1082
- Avery ME. Pediatric Medicine. Williams & Wilking Co 1989; P: 1047 - 1048
- Oski FA. Principle and Practice of Pediatrics, 12th ed. J B Lippincott Co 1990; P: 32 - 67