



بررسی صحت معیارهای تشخیصی مننژیت باکتریال در کودکان تب دار ۲۸ تا ۵۶ روز

شباهنک عفرنژاد: دانشیار طب اورژانس، گروه طب اورژانس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان کودکان علی اصغر، تهران، ایران

لیلا عرفانی: دانشجوی تخصص طب اورژانس، گروه طب اورژانس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

حمیدرضا خوش نژاد ابراهیمی: دانشیار طب اورژانس، گروه طب اورژانس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان کودکان علی اصغر، تهران، ایران (* نویسنده مسئول)

khoshnezhad.hr@iums.ac.ir

مهدی رضایی: استادیار طب اورژانس، گروه طب اورژانس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان کودکان علی اصغر، تهران، ایران

سمیه اسمعیلیان: ارشدپرستاری کودکان، گروه طب اورژانس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان کودکان علی اصغر، تهران، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

صحت معیار،
مننژیت باکتریال،
تب،
نوزادان،
شیرخواران

زمینه و هدف: میزان مرگ و میر مننژیت باکتریایی همچنان بالا است. تشخیص و درمان زودهنگام مننژیت باکتریایی می‌تواند از عوارض جدی جلوگیری کند. تشخیص مننژیت باکتریایی بر اساس ترکیب علائم بالینی و نتایج تست‌های آزمایشگاهی است. **روش کار:** در این مطالعه توصیفی-تحلیلی صحت معیارهای مننژیت باکتریال در نوزادان ۲۸ روز تب دار و شیرخواران تب‌دار ۵۶ روز کم خطر که تحت لومبار پانکسیون (LP) بودند در بازه زمانی ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۹ در بیمارستان حضرت علی اصغر مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات از طریق چک لیستی در ارتباط با معیارهای مننژیت باکتریال و با توجه به پرونده‌های بیماران مراجعه کننده تکمیل شد.

یافته‌ها: در این پژوهش از میان ۸۴ بیمار، ۵۷/۱۴ درصد از بیماران مورد مطالعه ما پسران بوده‌اند و ۷۶/۲ درصد از بیماران در سن حاملگی بالاتر از ۳۷ هفته به دنیا آمده بودند. ۸۸٪ از بیماران ظاهر خوشحال داشتند و هیچ کدام از بیماران در معاینه شواهد عفونت نداشتند و نتایج گرافی قفسه سینه ۹۸/۸٪ از بیماران نرمال گزارش شد. ۸۱٪ از بیماران بستری طولانی مدت در NICU را تجربه نکردند و LP در همه بیماران منفی بود.

نتیجه گیری: در این مطالعه بیشتر بیماران ظاهر خوشحال داشتند و هیچ کدام از بیماران در معاینه شواهد عفونت نداشتند و این یافته‌ها با شواهد آزمایشگاهی نیز تطابق داشتند و به نظر میرسد در بیماران این انجام LP در بیماران دارای تابلوی بالینی کمک کننده نبود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Jafarnejad S, Erfani L, Khoshnezhad Ebrahimi H, Rezai M, Esmailian S. Validation of Diagnostic Criteria for Bacterial Meningitis in Children with Fever 28 to 56 DaysCancer. Razi J Med Sci. 2024(19 Oct);31.131.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.

Original Article

Validation of Diagnostic Criteria for Bacterial Meningitis in Children with Fever 28 to 56 Days

Shabahang Jafarnejad: Associate Professor, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Hazrat-e Ali Asghar Children's Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Leila Erfani: Emergency Medicine Resident, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Hamidreza Khoshnezhad Ebrahimi: Associate Professor, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Hazrat-e Ali Asghar Children's Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (* Corresponding Author) khoshnezhad.hr@iums.ac.ir

Mahdi Rezai: Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Hazrat-e Ali Asghar Children's Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Somayeh Esmaeilian: Master of Pediatric Nursing, Department of Emergency Medicine, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Ali Asghar Children's Hospital, Tehran, Iran

Abstract

Background & Aims: Bacterial meningitis is an acute inflammatory phenomenon of the central nervous system, which is considered an emergency from the medical point of view, and if it is not diagnosed and treated, it will be associated with high mortality. It has been reported that it decreases with increasing age up to 25 years old. The complications of these diseases are relatively common and include blindness, deafness, neurological disorders, decreased level of consciousness, mental retardation, and paralysis. The death rate of bacterial meningitis is still high. Early diagnosis and treatment of bacterial meningitis can prevent serious complications. The diagnosis of bacterial meningitis is based on the combination of clinical and laboratory symptoms. Early treatment of bacterial meningitis can prevent serious complications such as hearing loss, memory problems, learning disorders, brain damage, seizures, and death. The diagnosis of bacterial meningitis is based on a combination of clinical and laboratory symptoms that indicate an inflammatory response in the cerebrospinal fluid (CSF). Neonatal meningitis is divided into two categories, early and late, which are, respectively, due to the presence of signs of infection and isolation of the organism from cerebrospinal fluid culture in less than 72 hours or more than 72 hours of life. Analysis of cerebrospinal fluid through lumbar puncture is the most important laboratory diagnostic test. However, LP is invasive and painful and can pose challenges in its implementation and induce anxiety in the medical staff. This work is usually associated with side effects such as headache, back pain, and rarely with infection, brain herniation, and subdural, epidural, and spinal bleeding. The management of febrile neonatal with fever for 28 days and infants with fever for 56 days in the emergency department has been discussed for decades. Although there is general agreement that these infants should have urine and blood tests, there is no such agreement for CSF testing. According to the said material, in this study we decided to take a step towards improving the sensitivity and specificity of diagnoses by examining and evaluating the accuracy of bacterial meningitis criteria in children who have undergone LP, which ultimately leads to more effective treatment and significant improvement. The quality of life of patients can be taken away.

Methods: In this descriptive-analytical study, the accuracy of bacterial meningitis criteria was investigated in low-risk neonatal with fever for 28 days and infants with fever for 56 days who underwent LP in the period of 2015 to 2019 at Hazrat Ali Asghar Hospital. After obtaining the necessary agreements, the approval of the ethics committee and permission to access the files were received from the hospital management. The information was completed through a checklist related to the criteria of bacterial

Keywords

Validity of Criteria,
Bacterial meningitis,
Fever,
Neonatal,
Infants

Received: 08/06/2024

Published: 19/10/2024

meningitis and according to the files of the referring patients. The study questionnaire includes age, sex, gestational age, patient's appearance, history of chronic diseases and length of stay in NICU, history of antibiotic use in the last 72 hours, white blood cell count, tuberculosis band percentage, and LP test result. Completed questionnaires were randomly selected and analyzed from 73 checklists. It should be noted that the checklist was designed according to related articles and with the consultation and opinion of professors of Iran University of Medical Sciences. The implementation limitations of the plan included the time-consuming completion of the questionnaires and the incompleteness of the files and cases of loss to follow-up. After completing the data collection, the data were entered into SPSS and analyzed.

Examining the accuracy of bacterial meningitis criteria: Using the central limit theorem and the finiteness of the mean and standard deviation, as well as the large number of observations, it was assumed that the data distribution was normal. Therefore, we no longer used common tests such as Kolmogorov-Smirnov, Anderson-Darling, etc. to check the normality of distributions. Because the predictor variables were quantitative or at least converted to quantitative and the response variable (LP) was also quantitative, we used multivariate regression design for data analysis. Of course, it is important that the linearity of the data was ensured before performing the regression method. This method was used to investigate the effect of LP on other mentioned cases with the aim of checking the accuracy of bacterial meningitis criteria in neonatal with fever for 28 days and infants with fever for 56 days who underwent LP in Hazrat Ali Asghar Hospital between 2015 and 2019. Considering that a suitable linear relationship was seen to express the relationship between the predictor variable and the response variables, we used linear regression transformations and obtained the results in a table. According to the obtained results, we found that the criteria for bacterial meningitis in febrile children can be defined under the components (38-week-old children, no long stay in NICU, negative AB, no evidence of infection on examination, normal CXR, no chronic medical problem, LP negative) modeled and obtained the optimal model.

Results: SPSS version 22 software was used for statistical analysis of data. The results for quantitative variables were expressed as mean and standard deviation (Mean $\pm$ SD) and for categorical qualitative variables as percentage. Comparison between quantitative variables was done by t-test, and in case of non-normal distribution, using Mann-Whitney U test. Chi-Square Test and Fisher's Exact Test were used to check the relationship between qualitative variables. A significance level of less than 0.05 was considered.

In this study, among 84 patients, 57.14% of the patients studied were boys and 76.2% of the patients were born at a gestational age of more than 37 weeks. 88% of the patients had a happy appearance, and none of the patients had evidence of infection during the examination, and the results of the chest x-ray were reported to be normal in 98.8% of the patients. 81% of patients did not experience prolonged NICU stay and LP result was negative in all patients.

Conclusion: In this study, most of the patients looked happy, and none of the patients had evidence of infection in the examination, and these findings were consistent with the laboratory evidence, and it seemed that performing LP in patients with clinical symptoms was not helpful.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Jafarnejad S, Erfani L, Khoshnezhad Ebrahimi H, Rezai M, Esmaeilian S. Validation of Diagnostic Criteria for Bacterial Meningitis in Children with Fever 28 to 56 Days. *Cancer. Razi J Med Sci.* 2024(19 Oct);31:131.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

***This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.**

مقدمه

مننژیت یک بیماری سیستم عصبی مرکزی (CNS) است که غشای مننژ را درگیر می‌کند و با تب، سردرد، تهوع، استفراغ، تحریک مننژال و تغییرات مایع مغزی نخاعی (CSF) مشخص می‌شود (۱). مننژیت باکتریایی یکی از عوامل اصلی بیماری و مرگ ناگهانی، به ویژه در کودکان زیر ۵ سال، است. پیشرفت سریع علائم و اثرات مخرب بالقوه بیماری نیاز به تشخیص زودهنگام و درمان فوری دارد. شوک، اختلالات انعقادی، اندوکاردیت، آتریت پیوژنیک و تب طولانی مدت شایع ترین عوارض مننژیت باکتریایی هستند (۲). علیرغم بسیاری از عوامل ضد باکتریایی جدید، میزان مرگ و میر مننژیت باکتریایی همچنان بالا است و میزان آن بین ۲ تا ۳۰ درصد گزارش شده است. عوارض دائمی مانند صرع، عقب ماندگی ذهنی یا ناشنوایی حسی عصبی در ۱۰ تا ۲۰ درصد از افرادی که زنده می‌مانند مشاهده می‌شود (۳). شایع ترین باکتری‌هایی که می‌توانند مننژیت حاد باکتریایی را ایجاد کنند عبارتند از ارگانیسم‌های ککند رشد مانند مایکوباکتریوم توبرکلوزیس که به غشاها و مایع اطراف مغز حمله می‌کنند. اگرچه، مننژیت حاد به طور ناگهانی طی چند ساعت رخ می‌دهد، مننژیت مزمن طی بیش از دو هفته یا بیشتر ایجاد می‌شود (۴). متأسفانه مرگ و میر مننژیت و هزینه کل مدیریت مننژیت سالانه در ایران روشن نشده است. در ایالات متحده، مننژیت حدود ۷۲۰۰۰ مورد بستری و تا سالانه ۱/۲ میلیارد دلار هزینه بیمارستان را شامل می‌شود (۵). شیوع مننژیت باکتریایی در کودکان به طور چشمگیری کاهش یافته است و این عمدتاً به دلیل ایمن سازی و استراتژیهای هنگام زایمان است (۶). تب یکی از دلایل رایج در شیرخواران کمتر از ۵۶ روز برای مراجعه به بخش اورژانس (ED) است. نوزادان ۲۸ روز تب دار و شیرخواران ۵۶ روز تب دار در معرض افزایش خطر عفونت باکتریایی جدی هستند (۷، ۸) و پزشکان نمی‌توانند به طور مداوم بین یک بیماری ویروسی و باکتریایی تنها با معاینه فیزیکی تمایز قائل شوند (۹، ۱۰).

جهت تشخیص علت تب در نوزادان پروتکل‌هایی که از فیلادلفیا و بوستون منشأ گرفته بودند، انجام منظم سوراخ کمری (LP) را توصیه می‌کردند در حالی که

طبق پروتکل روچستر، جهت تعیین سطح خطر ابتلا به عفونت‌های باکتریال حاد (SBI) در نوزادان آنالیز CSF الزامی نمی‌کرد و در معیارهای خطر کم از نظر ابتلا به عفونت‌های باکتریال حاد (SBI) نیازی به بررسی و آنالیز CSF نبود (۱۱، ۱۲). تفاوت اصلی بین پروتکل‌ها این بود که مشخص نشده است آیا آنالیز مایع مغزی نخاعی به عنوان یک معیار کم خطر استفاده می‌شود یا خیر.

فقدان یک رویکرد جهانی منجر به تنوع گسترده در عملکرد بالینی با توجه به تست‌های آزمایشگاهی و وضعیت بیمار و پیروی ناسازگار از دستورالعمل‌های خاص شده است (۱۳). تفاوت‌های میان دستورالعمل‌های عمل بالینی سازمانی نوزادان تب دار (CPGs) ممکن است به تنوع تمرین و افزایش هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی کمک کنند (۱۴). امروزه، علیرغم افزایش دسترسی به آنتی بیوتیک‌های قوی و واحدهای مراقبت‌های ویژه پیچیده، مننژیت باکتریایی همچنان عامل مهمی برای عوارض و مرگ و میر است (۱۵). سردرد، تب، سفتی گردن، گیجی، استفراغ و پلوسیتوز از ویژگی‌های التهاب مننژ است و در بسیاری از انواع مننژیت (به عنوان مثال باکتریال، قارچی، ویروسی و شیمیایی...) یافته‌های آزمایشگاهی CSF در تمایز بین آنها بسیار مفید است (۱۶). نشانه‌های کلی عفونت شامل تب، لرز و میالژی و همچنین عفونت دستگاه عصبی مرکزی شامل فتوفوبی، سردرد، تهوع، استفراغ، نشانگان نورولوژیک مرکزی و یا هر تغییری در وضعیت روانی می‌باشد (۱۷). درمان زودهنگام مننژیت باکتریایی می‌تواند از عوارض جدی مانند کاهش شنوایی، مشکل در حافظه، اختلالات یادگیری، آسیب مغزی، تشنج و مرگ جلوگیری کند (۱۸، ۱۹). تشخیص مننژیت باکتریایی بر اساس ترکیب علائم بالینی و نتایج آزمایشگاهی است که نشان دهنده پاسخ التهابی در CSF است. در واقع، این آزمایشات عامل باکتریایی خاص (Gram's stain, culture, antigen assay and molecular detection) را نشان می‌دهد (۲۰). مننژیت نوزادی به دو دسته زودرس و دیررس که با وجود نشانه‌های عفونت و جدا سازی ارگانیسم از کشت مایع مغزی-نخاعی در به ترتیب کمتر از ۷۲ ساعت و یا بیش از ۷۲ ساعت از زمان حیات هستند تقسیم بندی می‌شود (۲۱). تشخیص دو فرم ویروسی و باکتریایی در فاز حاد

و ویژگی ۱۰۰٪ نمی‌تواند تشخیص دهد و دقیق ترین ترکیب ویژگی‌های بالینی در جهت کاهش و یا افزایش شک به مننژیت همچنان ناواضح است لذا پژوهش حاضر با هدف بررسی و ارزیابی صحت معیارهای بالینی مننژیت باکتریال در نوزادان ۲۸ روز تب دار و شیرخواران تب دار ۵۶ روز که تحت LP قرار گرفته‌اند انجام شد.

روش کار

این پژوهش توصیفی-تحلیلی گذشته نگر با کد اخلاق (IR.IUMS.FMD.REC.1399.644) از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شده و از مدیریت بیمارستان جهت دسترسی به پرونده‌ها مجوز کتبی اخذ شده است. در این مطالعه توصیفی-تحلیلی برر سی صحت معیارهای مننژیت باکتریال در نوزادان ۲۸ روز تب دار و شیرخواران تب دار ۵۶ روز کم خطر که تحت LP قرار گرفتند در بازه زمانی ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۹ بیمارستان حضرت علی اصغر مورد بررسی قرار گرفت (دلیل انتخاب این بازه زمانی براساس طبقه بندی اعلام شده در رفرنس Nelson Essentials of Pediatrics می‌باشد) پس از اخذ توافقات لازم، تاییدیه کمیته اخلاق و مجوز دسترسی به پرونده‌ها از مدیریت بیمارستان دریافت شد. اطلاعات از طریق چک لیستی در ارتباط با معیارهای مننژیت باکتریال و با توجه به پرونده‌های بیماراران مراجعه کننده تکمیل شد. چک لیست مطالعه شامل سن، جنس، سن حاملگی، ظاهر بیمار، سابقه ابتلا به بیماری زمینه‌ای (همچون بیماری‌های متابولیک، بیماری‌های ارثی و یا سرطان و ...) و مدت بستری در NICU و سابقه مصرف آنتی بیوتیک در ۷۲ ساعت اخیر و تعداد گلبول‌های سفید، درصد باند سل‌ها و نتیجه تست LP بود. سپس از میانچک لیست‌های تکمیل شده به روش در دسترس ۸۴ چک لیست انتخاب و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. لازم به ذکر است که چک لیست با توجه به مقالات مرتبط و با مشورت و نظر اساتید هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران طراحی شده بود. این چک لیست از پایایی بالایی برخوردار است. ضریب همسانی درونی آن یا همان ضریب آلفا ۰/۸۹ و پایایی آن با روش

بیماری به علت مشابه بودن علائم کار دشواری است. دو عامل پاتوژن E.coli و GBS (Streptococcus agalactiae) شایع ترین علت مننژیت باکتریال در ۹۰ روز اول حیات می‌باشند (۲۲). تجزیه مایع مغزی-نخاعی از طریق lumbar puncture مهم ترین تست تشخیصی آزمایشگاهی است. اما، LP تهاجمی و دردناک است و می‌تواند چالش‌هایی در زمینه انجام و اضطراب القا شده در کادر درمانی ایجاد کند. این کار معمولاً با عوارض جانبی از قبیل سردرد، کمردرد و به ندرت با عفونت، هرنی مغزی و خونریزی ساب دورال، اپی دورال و نخاعی همراه است (۲۳). کودکان مشکوک به مننژیت باکتریایی نیاز به ارزیابی و مدیریت فوری دارند، از جمله تجویز سریع درمان ضد میکروبی مناسب، زمانی که مشکوک به عفونت CNS برای کودکان هستیم، ارزیابی CSF برای عفونت احتمالی CNS شایع ترین اندیکاسیون اورژانسی برای LP است (۲۴). از آنجایی که تعداد کمی از شیرخواران بالای ۲۸ روز مبتلا به باکتریایی به عنوان کم خطر طبقه بندی می‌شوند، نوزادان تب دار که از واحد اورژانس بدون آزمایش CSF مرخص می‌شوند باید تحت مراقبت سرپایی دقیق قرار گیرند. در اعمال معیارهای کم خطر برای نوزادان باید احتیاط کرد و یک مطالعه آینده نگر برای تایید ایمنی حذف آزمایش CSF در شیرخواران کم خطر تب دار مورد نیاز است. همچنین در کودکی که تب و تشنج دارد، هرچند بدون وجود معاینات عصبی مثبت، باید به مننژیت فکر کرد (۲۵).

علاوه بر این، آنالیز CSF در بسیاری از مناطق جهان در دسترس نیست. از این رو، ممکن است انجام LP روی هر کودکی با علائم غیراختصاصی مشکوک به مننژیت که اکثر آنها با شرایط بسیار کمتر خطرناک در ارتباط هستند مطلوب و قابل توجه نباشد (۲۶) در نتیجه، کرایتریای بالینی، کشت، رنگ آمیزی گرم و تست آنتی ژنی باکتریایی CSF همانند مارکرهای کلاسیک CSF: لاکتات CSF، پروتئین، گلوکز، WBC و تعداد نوتروفیل‌ها جهت تشخیص علت عفونی مورد استفاده قرار می‌گیرند. متأسفانه، هیچ تست آزمایشگاهی به تنهایی مننژیت باکتریایی را از غیرباکتریایی با حساسیت

بازآزمایی به فاصله یک هفته ۰/۸۰ و همبستگی ماده‌های آن ۰/۹ تا ۰/۸۹ متغیر است.

در این مطالعه در مجموع ۸۴ کودک تب دار ۲۸ تا ۵۶ روز کم خطر که تحت LP قرار گرفتند و در بازه زمانی ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۹ در بیمارستان حضرت علی اصغر مراجعه نموده بودند، وارد شدند.

با فرض توزیع نرمال برای حجم نمونه از قضیه حد مرکزی که با میانگین و انحراف استاندارد متناسبی هر چه تعداد نمونه بیشتر باشد توزیع نمونه به نرمال میل می‌کند. البته قابل ذکر است که این قضیه همیشگی نیست اما در این تحقیق با توجه به مناسب بودن آن مورد استفاده قرار گرفت. ابتدا خطی بودن داده‌ها بررسی شد و نتیجه گرفتیم تمام داده‌ها به صورت خطی هستند سپس از آزمون دوربین-واتسون استفاده کردیم و با توجه به آزمون دریافتیم که می‌توان از رگرسیون استفاده کرد سپس با استفاده از نرم‌افزار Spss روش رگرسیونی چندمتغیره را مورد مطالعه قرار دادیم. در محاسبات رگرسیون نتایج جدول ضرایب، آنالیز واریانس و همچنین آماره تی و فیشر حائز اهمیت است. در رابطه با عوامل دموگرافیک نیز از آزمون کای اسکور جهت سنجش توزیع فراوانی داده‌ها انجام دادیم.

یافته‌ها

در این مطالعه در مجموع ۸۴ نوزادان ۲۸ روز تب دار و شیرخواران تب دار ۵۶ روز کم خطر که تحت LP قرار گرفتند و در بازه زمانی ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۹ در بیمارستان حضرت علی اصغر مراجعه نموده بودند، وارد شدند.

۸٪ از بیماران (۲۳ نفر) در رده سنی ۲۸ تا ۳۷ روز، ۱۵/۴۸٪ (۱۳ نفر) در رده سنی ۳۷ تا ۴۶ روز و ۵۷/۱۴٪ (۴۸ نفر) در رده سنی ۴۶ تا ۵۶ روز قرار داشتند که تعداد بیماران بالاتر از ۴۶ روز به طور معناداری از سایر گروه‌ها بالاتر بود (p-value=۰,۰۰۰) میانگین سنی بیماران برابر با ۱۰/۰۵ ± ۴۵/۴۹ روز بود، ۸۸,۱٪ از بیماران (۷۴ نفر) خوشحال بودند و ۱۱/۹٪ (۱۰ نفر) بدحال بودند (p-value=۰,۰۰۰).

تنها ۱۹/۱٪ از بیماران به طور طولانی مدت در بخش

NICU بستری شده بودند که به جز دو نفر تمامی آنها کمتر از یک هفته در NICU بستری بودند، تنها یک بیمار در گرافی قفسه سینه خود شواهد انفیلتراسیون را نشان میداد و سایر بیماران در گرافی نرمال بودند.

۲۳/۸٪ از بیماران (۲۰ نفر) در زمان تولد زیر ۳۷ هفته سن داشتند. همچنین سن زمان تولد برابر با ۳۸ هفته بیشترین فراوانی را در بین سنین هنگام تولد داشت (۲۳/۸ درصد). فراوانی باند سل‌ها در خون ۶۰/۷٪ از بیماران برابر با ۱٪ بوده است.

همانطور که در جدول ۱ مشاهده می‌کنیم، ۵۷/۱۴٪ از بیماران مورد مطالعه ما پسران بوده‌اند و براساس آزمون کای اسکور، تعداد دختران و پسران تفاوت معناداری نداشت (PVALUE = ۰,۱۹۰).

همانطور که در جدول ۱ مشاهده می‌کنیم، ۴۸,۸٪ از بیماران سابقه بیماری‌های زمینه‌ای داشتند.

در معاینه هیچ کدام از بیماران شواهد عفونت به غیر از تب نداشتند و تنها ۴/۸٪ از بیماران در ۷۲ ساعت قبل از مراجعه آنتی بیوتیک دریافت نموده بودند.

با توجه به جدول ۲، میانگین تعداد WBC ها در خون بیماران در زمان مراجعه برابر با ۲۸۶۵/۶۵ ± ۸۶۵۷/۱۳ عدد در mm³ بود. تعداد WBC معادل با ۸۳۰۰ عدد در mm³ (با فراوانی ۷,۱٪) بیشترین فراوانی را داشت. تعداد نوتروفیل‌ها در CSF برابر با صفر بود.

فراوانی باند سل‌ها در خون ۶۰/۷٪ از بیماران برابر با ۱٪ بوده است. تنها یک بیمار در گرافی قفسه سینه خود شواهد انفیلتراسیون را نشان میداد و سایر بیماران در گرافی نرمال بودند.

همانطور که در جدول ۳ مشخص است به جز تعداد WBC های خون تمامی متغیرها شامل نوع زایمان (پره ترم، ترم)، بستری در NICU، سابقه مصرف آنتی

جدول ۱- توزیع فراوانی سابقه بیماری مزمن، شواهد عفونت و سابقه مصرف آنتی بیوتیک در بیماران

متغیر	تعداد (درصد فراوانی)
بیماری زمینه‌ای	۴۱ (۴۸/۸٪)
شواهد عفونت	۰ (۰٪)
مصرف آنتی بیوتیک در ۷۲ ساعت اخیر	۴ (۴/۸٪)

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار یافته‌های آزمایشگاهی در بیماران

متغیرها	دامنه نرمال	میانگین (انحراف معیار)	حداقل-حداکثر
WBC خون (N/mm ³)	۶/۲-۱۷	۸۶۵۷/۱۳ (۲۸۶۵/۶۵)	۱۵۰۰۰-۵۱۰۰
Neutrophil granulocytes (%)	۰	۰ (۰/۰۰۰)	۰-۰
در CSF			
پروتئین در CSF	<۰/۴	۱۲۳/۳۰ (۱۲۲/۰۵)	۹۰۰-۰

جدول ۳- ضریب اثر متغیرهای مشخص شده بر روی نتیجه LP

متغیر	ضریب بتا	خطای استاندارد	p-value (سطح معنی داری دوطرفه)
(constant)	۷۱/۹۱۸	۱۴۲/۷۶۶	۰/۰۱۶
زایمان ترم/ پره ترم	۰/۴۱۶	۰/۹۲۶	۰/۰۰۵
بستری در NICU	۱/۹۷۴	۱۴/۳۶۷	۰/۰۰۱
سابقه مصرف آنتی بیوتیک	۱۶۹/۵۳۲	۶۱/۸۸۶	۰/۰۰۸
تعداد WBC خون	۰/۰۰۱	۰/۰۰۵	۰/۸۸۶
درصد فراوانی باند سل ها	-۱۳/۷۳۴	۱۹/۶۴۰	۰/۰۰۷
CSF در Wbc	۳۶/۶۹۱	۲۶/۱۶۶	۰/۰۰۵
شواهد موجود در CXR	۵۲/۱۶۷	۱۲۵/۹۵	۰/۰۰۰
سابقه بیماری زمینه ای	۳۱/۷۱۱	۲۴/۸۹۴	۰/۰۰۲

جدول ۴- شدت اثر متغیرهای مشخص شده بر روی نتیجه LP

متغیر	دامنه تغییر شدت تاثیر	شدت تاثیر
زایمان ترم/ پره ترم	بالا	۰/۷
بستری در nicu	بالا	۰/۶
سابقه مصرف آنتی بیوتیک	بالا	۰/۵
تعداد WBC خون	متوسط	۰/۴
درصد فراوانی باند سل ها	متوسط	۰/۴
CSF در Wbc	متوسط	۰/۴
شواهد موجود در CXR	متوسط	۰/۴
سابقه بیماری زمینه ای	متوسط	۰/۴

LP تاثیرگذار است. تعداد WBC خون، درصد فراوانی باندسل ها، WBC موجود در CSF، شواهد موجود در CXR و سابقه بیماری زمینه ای به میزان متوسط بر منفی شدن نتیجه LP تاثیرگذار است.

بحث

این مطالعه با هدف بررسی صحت معیارهای مننژیت باکتریال در نوزادان ۲۸ روز تب دار و شیرخواران تب دار ۵۶ روز کم خطر که تحت LP قرار گرفتند در بازه

بیوتیک، تعداد WBC خون، درصد فراوانی باند سل، WBC شواهد موجود در CXR و سابقه بیماری با نتیجه LP منفی وجود داشت و همچنین با توجه به ضریب بتا مشخص است سایر متغیرها بر نتیجه LP تاثیرگذارند. همانطور که در جدول ۴ مشخص است منفی شدن نتیجه LP تحت تاثیر متغیرهای زیادی است، بیشترین متغیر تاثیرگذار بر این نتیجه زایمان ترم بود. همچنین مشخص شد عدم بستری طولانی مدت در NICU نیز به شدت بر منفی شدن LP تاثیرگذار است. عدم مصرف آنتی بیوتیک نیز در مرحله سوم بر منفی شدن نتیجه

زمانی ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۹ بیمارستان حضرت علی اصغر انجام گرفت. به طور کلی مولفه های معیارهای روچستر نوزادان تب دار ≥ 60 روزه را در صورتی که تمام معیارهای زیر را برآورده کنند، در خطر کمی برای ابتلا به عفونت باکتریایی شناسایی می کنند: (۱) ظاهر خوشحال، (۲) متولد شده در هفته ۳۷ بارداری، (۳) قبل از سال، (۴) بدون منبع عفونت حاضر در معاینه، (۵) تعداد گلبول های سفید محیطی (WBC) (5000 تا $15000/mm^3$)، (۶) تعداد باند مطلق $\geq 1500/mm^3$ و (۷) $WBC \geq 10$ در میکروسکوپ ادرار (۱۲).

در مطالعه ی حاضر نیز سایر شواهد عفونت در معاینه در کودکان تب دار دارای مننژیت دیده نشده است و تماماً منفی بوده است. تعداد WBC ها در خون بیماران در زمان مراجعه برابر با $28,65,65 \pm 8657/13$ عدد در mm^3 بود. تعداد WBC معادل با 8300 عدد در mm^3 (با فراوانی $0.7/1$) بیشترین فراوانی را داشت.

تقریباً ۹۲ درصد از نوزادان مبتلا به باکتریایی و/یا مننژیت با معیارهای روچستر دقیقاً شناسایی شدند. در میان شیرخواران کمتر از ۶۰ روزه، مننژیت باکتریایی نادر بود و معمولاً با علائم یا ظاهر ناخوشایند همراه بود، به ویژه در شیرخواران بالای ۲۸ روز. با این حال، چند شیرخوار مبتلا به عفونتهای باکتریایی مهاجم، از جمله یکی با مننژیت باکتریایی، ظاهر خوشحالی داشتند و بر اساس معیارهای روچستر به عنوان کم خطر طبقه بندی شدند (۲۷). در یک گزارش جداگانه، از میان ۱۶ اورژانس اطفال با دستورالعمل های عمل بالینی برای مدیریت نوزادان و شیرخواران تب دار، دقیقاً نیمی از آنها LP را برای همه بیماران توصیه کردند در حالی که نیمی دیگر LP را فقط برای بیماران در معرض خطر توصیه کردند (۱۴).

معیارهایی همچون شمارش گلبول های سفید (WBC)، شمارش باند، آزمایش ادرار، تعداد سلول های CSF، اشعه ایکس قفسه سینه و اسمیر مدفوع، حساسیت خوبی دارند (92% تا 98%) و ارزش پیش بینی منفی (NPV: 99% تا 100%) در شناسایی نوزادان کم خطری که می توانند بدون درمان آنتی بیوتیکی با خیال راحت از اورژانس مرخص شوند (۱۲).

(۲۸). اکثر بیمارستان ها پروتکل هایی را برای نوزادان ۱ ماهه و شیرخواران ۲ ماهه بر اساس این معیارها ایجاد کرده اند (۲۸). مطالعات دقت معیارهای کم خطر را در حذف SBI در کودکان تب دار ۰-۹۰ روزه ارزیابی کردند. با این حال، تعداد کل نوزادان کم خطر در زیر مجموعه ۲۹ تا ۵۶ روزه گزارش نشده است (۲۹). Byington و همکاران (۳۰) از معیارهای اصلاح شده روچستر برای ارزیابی نوزادان و شیرخواران ۹۰ روزه استفاده کردند. تجزیه و تحلیل CSF برای تعریف نوزادان به عنوان کم خطر استفاده نشد. در طول ۲ سال پس از اجرای یک مدل فرآیند مراقبت، حدود نیمی از نوزادان تحت LP قرار گرفتند. فقط ۷ نوزاد از ۲۹۸۷ نوزاد مننژیت باکتریایی (0.2%) داشتند (۳۱).

مدیریت نوزادان تب دار ۲۸ روزه بر اساس دستورالعمل های عمل بالینی متفاوت نیست. با این حال، دستورالعمل های عمل بالینی برای شیرخواران تب دار ۲۹ تا ۵۶ روزه در توصیه های آزمایش CSF و همچنین استفاده از سفتریاکسون برای بیماران کم خطر متفاوت است، که به طور قابل توجهی به تنوع عمل و هزینه های مراقبت های بهداشتی در سراسر جهان کمک می کند (۱۴). در مطالعه ای درمورد چالش تشخیص زودهنگام مننژیت باکتریایی فقط ۳ درصد از کودکان علت باکتریایی داشتند و هیچ ویژگی بالینی به طور موثری مننژیت باکتریایی را از سایر عفونت ها متمایز نمی کرد. CSF WBC، پروتئین CSF و CRP پلاسما مفیدترین آزمایشات بودند، که اهمیت انجام LP را برجسته می کرد (۳۲). با این حال دستورالعمل های بالینی بیمارستانی که آزمایش جهانی CSF را برای شیرخواران تب دار ۲۹ تا ۵۶ روزه توصیه می کنند، با تفاوت قابل توجهی در پیامدهای بالینی مرتبط نبودند (۳۳). برخی نیاز به آزمایش معمول CSF را در گروه سنی ۲۹ تا ۶۰ روزه زیر سوال برده اند. با این حال، تحقیقات قبلی که در آن معیارهای روچستر و فیلادلفیا اصلاح شده مورد ارزیابی قرار گرفت، شامل تعداد "کمی" از نوزادان مبتلا به مننژیت باکتریایی بود که بیمار به نظر نمی رسیدند (۱۲، ۳۴-۳۶). اگرچه عفونت با ویروس هرپس سیمپلکس در میان شیرخواران تب دار بالای ۲۸ روز

داشتند، بنابراین در بیماران دارای این تابلوی بالینی، توصیه می شود که LP انجام نشود.

تقدیر و تشکر

این مقاله مستخرج از پایان نامه تخصص طب اوزانس دانشگاه علوم پزشکی ایران میباشد که مورد حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران قرار گرفته است و نویسندگان لازم می دانند که از این معاونت کمال قدردانی و تشکر را به عمل بیاورند. بعلاوه هیچ کدام از نویسندگان این مطالعه، هیچگونه تعارض منافی برای انتشار این مقاله ندارند.

ملاحظات اخلاقی

این طرح با شماره ی کد اخلاق (IR.IUMS.FMD.REC.1399.644) توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران تایید شده است.

مشارکت نویسندگان

دکتر شباهنگ جعفرنژاد و دکتر حمیدرضا خوش نژاد ابراهیمی در طراحی مطالعه، دکتر لیلا عرفانی در اجرای طرح و جمع آوری داده ها و خانم سمیه اسمعیلیان و دکتر مهدی رضایی در تحلیل داده ها و نگارش مقاله مشارکت داشته اند.

References

1. Ai J, Xie Z, Liu G, Chen Z, Yang Y, Li Y, et al. Etiology and prognosis of acute viral encephalitis and meningitis in Chinese children: a multicentre prospective study. BMC Infect Dis. 2017;17(1):1-7.
2. Zueter AM, Zaiter A. Infectious meningitis. Clin Microbiol Newsl. 2015;37(6):43-51.
3. Swann O, Everett DB, Furyk JS, Harrison EM, Msukwa MT, Heyderman RS, et al. Bacterial meningitis in Malawian infants <2 months of age: etiology and susceptibility to World Health Organization first-line antibiotics. Pediatr Infect Dis J. 2014 Jun;33(6):560-5.
4. Sáez-Llorens X, McCracken Jr GH. Bacterial meningitis in children. Lancet. 2003;361(9375):2139-48.
5. Holmquist L, Russo CA, Elixhauser A. Meningitis-related hospitalizations in the United

نادر است (۳۷، ۳۸)، در صورت مشکوک بودن به ویروس هرپس سیمپلکس (مثلا وجود وزیکول یا تشنج) باید آزمایش CSF در این گروه سنی انجام شود (۳۹).

برای نوزادان تب دار، به ویژه سوراخ های کمری، می تواند برای نوزادان و خانواده های آنها بسیار استرس زا باشد. فقدان ارتباط بین آزمایش جهانی CSF و عوارض جانبی نشان می دهد که بسیاری از نوزادان تب دار بدون انجام LP از آسیب در امان می مانند (۱۳).

به نظر می رسد افزایش LDH CSF، افزایش پروتئین CSF و سن زیر یک سال از عوامل خطر مرگ و میر قابل توجه در کودکان مبتلا به مننژیت باشد (۴۰). در مطالعه ی حاضر نیز نتایج LP بیماران منفی بوده است.

همچنین در این مطالعه مشخص شد عوامل بسیاری بر نتیجه LP بیماران تاثیر گذار است. به عنوان مثال مشخص شد، بیشترین متغیر تاثیر گذار بر این نتیجه زایمان ترم بود. همچنین مشخص شد عدم بستری طولانی مدت در NICU نیز به شدت بر منفی شدن LP تاثیر گذار است. عدم مصرف آنتی بیوتیک نیز در مرحله سوم بر منفی شدن نتیجه LP تاثیر گذار است. همچنین تعداد WBC خون، درصد فراونی باندسل ها، WBC موجود در CSF، شواهد موجود در CXR و سابقه بیماری زمینه ای به میزان متوسط بر منفی شدن نتیجه LP تاثیر گذار است.

به طور کلی در این پژوهش تنها یک بیمار دارای یافته های غیرطبیعی در رادیوگرافی قفسه سینه بود و هیچ بیماری در معاینه شواهد عفونت نداشت و نتیجه LP همه بیماران نیز منفی شده بود. این بدان معنی است که عفونت در معاینه در کودکان دارای مننژیت دیده نشده است و تماما منفی بوده است و یافته های آزمایشگاهی نیز آن را حمایت میکردند. بنابراین در این بیماران، توصیه به عدم انجام LP می شود.

نتیجه گیری

با توجه به اینکه بیشتر بیماران ظاهر خوشحال داشتند و هیچ کدام از بیماران در معاینه شواهد عفونت نداشتند و این یافته ها با شواهد آزمایشگاهی نیز تطابق

- States, 2006: statistical brief# 57. 2011.
6. Janowski A, Newland J. Of the Phrensy: an update on the epidemiology and pathogenesis of bacterial meningitis in the pediatric population. *F1000Research*. 2017;6.
 7. Baskin MN. The prevalence of serious bacterial infections by age in febrile infants during the first 3 months of life. *Pediatr Ann*. 1993 Aug;22(8):462-6.
 8. Byington CL, Enriquez FR, Hoff C, Tuohy R, Taggart EW, Hillyard DR, et al. Serious bacterial infections in febrile infants 1 to 90 days old with and without viral infections. *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):1662-6.
 9. Baker MD, Avner JR, Bell LM. Failure of infant observation scales in detecting serious illness in febrile, 4- to 8-week-old infants. *Pediatrics*. 1990 Jun;85(6):1040-3.
 10. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics*. 2001 Aug;108(2):311-6.
 11. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr*. 1992 Jan;120(1):22-7.
 12. Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, White KC, Fisher DJ, Dagan R, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection--an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. *Febrile Infant Collaborative Study Group*. *Pediatrics*. 1994 Sep;94(3):390-6.
 13. De S, Tong A, Isaacs D, Craig JC. Parental perspectives on evaluation and management of fever in young infants: an interview study. *Arch Dis Child*. 2014 Aug;99(8):717-23.
 14. Aronson PL, Thurm C, Williams DJ, Nigrovic LE, Alpern ER, Tieder JS, et al. Febrile Young Infant Research Collaborative. Association of clinical practice guidelines with emergency department management of febrile infants ≤ 56 days of age. *J Hosp Med*. 2015 Jun;10(6):358-65.
 15. Theodoridou MN, Vasilopoulou VA, Atsali EE, Pangalis AM, Mostrou GJ, Syriopoulou VP, et al. Meningitis registry of hospitalized cases in children: epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period. *BMC Infect Dis*. 2007;7(1):1-12.
 16. Al-Dulaimy HAJ, Al-Dulaimy WZS, Al-Ani RK. The role of CSF-LDH in early diagnosis of bacterial meningitis. *Eurasian Journal of Biosciences*. 2020;14(2):7843-6.
 17. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? *Jama*. 1999;282(2):175-81.
 18. Levy C, Varon E, Taha MK, Béchet S, Bonacorsi S, Cohen R, et al. Évolution des méningites bactériennes de l'enfant en France sous l'effet des vaccinations [Changes in bacterial meningitis in French children resulting from vaccination]. *Arch Pediatr*. 2014 Jul;21(7):736-44. [French].
 19. Ciapponi A, Elorriaga N, Rojas JI, Romano M, Martí SG, Bardach A, et al. Epidemiology of pediatric pneumococcal meningitis and bacteremia in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Sep;33(9):971-8.
 20. Kumar A, Debata PK, Ranjan A, Gaiind R. The role and reliability of rapid bedside diagnostic test in early diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Indian J Pediatr*. 2015 Apr;82(4):311-4.
 21. Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am J Perinatol*. 2013 Feb;30(2):131-41.
 22. Ouchenir L, Renaud C, Khan S, Bitnun A, Boisvert AA, McDonald J, et al. The Epidemiology, Management, and Outcomes of Bacterial Meningitis in Infants. *Pediatrics*. 2017;140(1).
 23. Straus SE, Thorpe KE, Holroyd-Leduc J. How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis? *Jama*. 2006;296(16):2012-22.
 24. Kneen R, Michael BD, Menson E, Mehta B, Easton A, Hemingway C, et al. National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups. Management of suspected viral encephalitis in children - Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group national guidelines. *J Infect*. 2012 May;64(5):449-77.
 25. Aronson PL, Wang ME, Shapiro ED, Shah SS, DePorre AG, McCulloh RJ, et al. Febrile Young Infant Research Collaborative. Risk Stratification of Febrile Infants ≤ 60 Days Old Without Routine Lumbar Puncture. *Pediatrics*. 2018 Dec;142(6):e20181879.
 26. Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, Simel DL, Klassen T. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics*. 2010 Nov;126(5):952-60.
 27. Aronson PL, McCulloh RJ, Tieder JS, Nigrovic LE, Leazer RC, Alpern ER, et al. Febrile Young Infant Research Collaborative. Application of the Rochester Criteria to Identify Febrile Infants With Bacteremia and Meningitis. *Pediatr Emerg Care*. 2019 Jan;35(1):22-27.
 28. Irwin AD, Wickenden J, Le Doare K, Ladhani S, Sharland M. Supporting decisions to increase the safe discharge of children with febrile illness from the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2016 Mar;101(3):259-66.
 29. Mintegi S, Gomez B, Martinez-Virumbrales L, Morientes O, Benito J. Outpatient management of selected young febrile infants without antibiotics. *Arch Dis Child*. 2017 Mar;102(3):244-249.

30. Byington CL, Reynolds CC, Korgenski K, Sheng X, Valentine KJ, Nelson RE, et al. Costs and infant outcomes after implementation of a care process model for febrile infants. *Pediatrics*. 2012 Jul;130(1):e16-24.
31. Huppler AR, Eickhoff JC, Wald ER. Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: review of the literature. *Pediatrics*. 2010 Feb;125(2):228-33.
32. Sadarangani M, Willis L, Kadambari S, Gormley S, Young Z, Beckley R, et al. Childhood meningitis in the conjugate vaccine era: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2015 Mar;100(3):292-4.
33. Chua KP, Neuman MI, McWilliams JM, Aronson PL. Febrile Young Infant Research Collaborative. Association between Clinical Outcomes and Hospital Guidelines for Cerebrospinal Fluid Testing in Febrile Infants Aged 29-56 Days. *J Pediatr*. 2015 Dec;167(6):1340-6.e9.
34. Hui C, Neto G, Tsertsvadze A, Yazdi F, Tricco AC, Tsouros S, et al. Diagnosis and management of febrile infants (0-3 months). *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2012 Mar;(205):1-297.
35. Garra G, Cunningham SJ, Crain EF. Reappraisal of criteria used to predict serious bacterial illness in febrile infants less than 8 weeks of age. *Acad Emerg Med*. 2005 Oct;12(10):921-5.
36. Scarfone R, Murray A, Gala P, Balamuth F. Lumbar Puncture for All Febrile Infants 29-56 Days Old: A Retrospective Cohort Reassessment Study. *J Pediatr*. 2017 Aug;187:200-205.e1.
37. Long SS, Pool TE, Vodzak J, Daskalaki I, Gould JM. Herpes simplex virus infection in young infants during 2 decades of empiric acyclovir therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jul;30(7):556-61.
38. Cruz AT, Freedman SB, Kulik DM, Okada PJ, Fleming AH, Mistry RD, et al. HSV Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee. Herpes Simplex Virus Infection in Infants Undergoing Meningitis Evaluation. *Pediatrics*. 2018 Feb;141(2):e20171688. doi: 10.1542/peds.2017-1688. Epub 2018 Jan 3.
39. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Frenkel LM, Gruber WC, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics*. 2001 Aug;108(2):223-9.
40. Chamkhaleh MA, Noorbakhsh S, Vafaei-Shahi M, Riahi A, Hajinasab N, Gandomi-Mohammadabadi A, et al. The Epidemiology and Outcomes of Meningitis among Iranian Children in a Period of 10 Years. *The Open Neurology Journal*. 2021;15(1).