An investigation of Haemophilus influnzae carriers of the medical and nursing staff at Tishreen university hospital

Dr. Haitham yazagi[*]
Dr. Mostafa Ibrahim Address[**]
Touhamah Said Ahmed[***]

(Received 2 / 10 / 2023. Accepted 26 / 11 / 2023)

□ ABSTRACT □

Background: Haemophilus influenza considered a human pathogen and its one of a Gram negative bacteria that causes a lot of invasive dieses like meningitis ,blood bacteria and the respiratory infections.

Objectives: to investigate Haemophilus influenza carriers among medical and nursing staff at Tishreen university hospital.

Materials and methods: about 200swabs will take from all parts of Tishreen university hospital from medical and nursing staff who were apparently healthy, the swabs were cultured on chocolate agar medium and selective medium for Haemophilus ,then the swabs were isolated and a latex agglutination test was done to determine which Haemophilus species appeared.

Results: H. influenza tybe B had the highest incidence between positive cultures (36/50) , as compared with NON-B (14/50), the estimated incidence of invasive H. influenzae disease increased by the latest years, driven by increases in disease caused by serotype b and nontypeable strains.

Conclusion:the percentage of Haemophilus B in our country is higher than its globally , and this is due to the age group that was surveyed.

Key words: Haemophilus Influnzae, carrier, medical staff

Copyright **:**Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

[*]**Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria**
****Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria**
*****Master's student - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria**

استقصاء حملة جرثومة المستدمية النزلية
لدى الكادر الطبي والتمريضي في مشفى تشرين الجامعي

د. هيثم يازجي [*]
د. مصطفى ابراهيم [**]
تهامة خالد سيد احمد [***]

(تاريخ الإيداع 2 / 10 / 2023. قبل للنشر في 26 / 11 / 2023)

□ ملخّص □

خلفية الدراسة: تعتبر جرثومة المستدمية النزلية من الجراثيم سلبية الغرام [1]والتي تسبب أمراضا غازية للإنسان مثل التهاب السحايا، تجرثم الدم والتهاب الطرق التنفسية والعديد من الأمراض الغازية[2].

الأهداف: استقصاء حملة المستدمية النزلية لدى الكادر الطبي والتمريضي في مشفى تشرين الجامعي.

المواد والطرق: تم اخذ 200 مسحة من الكادر الطبي والتمريضي الأصحاء ظاهريا، ثم تمت زراعة المسحات على وسط آغار شوكولاتي وعلى وسط انتقائي لإنماء المستدمية، تم عزل الزروعات الايجابية وإجراء اختبار التراص لها لتحديد نوع المستدمية إن كانت B او N.B

النتائج: كان عدد المسحات الايجابية 50 مسحة و72%منها كانت من النوع B و28% N.B، كانت نسبة الحملة أعلى لدى الإناث بمتوسط عمر 38 سنة، كانت نسبة الحملة الاعلى في قسمي الأطفال والعناية.

الخلاصة: كانت نسبة الحملة من النمط B أكبر في بلدنا من معدلها عالميا وقد يعزى ذلك الى الفئة العمرية التي تم مسحها.

الكلمات المفتاحية: المستدمية النزلية، الكادر الطبي، حملة.

حقوق النشر :مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

[*] **أستاذ – كلية الطب البشري –جامعة تشرين- اللاذقية- سورية**
[**] **أستاذ – كلية الطب البشري –جامعة تشرين- اللاذقية- سورية**
[***] **طالبة ماجستير – كلية الطب البشري –جامعة تشرين- اللاذقية- سورية**

مقدمة:

عبارة عن جرثومة سلبية الغرام بشكل عصيات متعددة قصيرة ،لاهوائية مخيرة ،تقيس (0.3_1ميكرون)،تتوضع بترتيبات عشوائية،[1]بعض السلاسل محاط بمحفظة عديدة السكاريد وهناك 6 أنواع من المحافظ من a حتى f وتم هذا التصنيف اعتمادا على المستضدات عديدة السكاريد المتوضعة على سطح المحفظة[2].

الأكثر أهمية هو النوع b ،تنمو المستدمية بشكل أفضل بدرجة 35°_37° بجو 5_10% من غاز ثاني أكسيد الكربون، وتتطلب العاملين x(الهيمين) والعامل V NAD(nicotinamide _adenine dinucleotide) ،حيث أن العامل X ضروري لتصنيع السيتوكروم C و أنزيمات الجهاز التنفسي الأخرى المعتمدة على الحديد، تظهر المستدمية بشكل مستعمرات كبيرة مستديرة ناعمة محدبة عديمة اللون أو بلون رمادي معتم [3].

تستعمر المستدمية الغشاء المخاطي للإنسان ولا تتواجد في أي كائن حي آخر تتزايد نسبة الحدوث لدى الأطفال بعمر اقل من 5 سنوات وعند مرضى نقص المناعة المكتسب HIV ،[4]المرضى الذين تم استئصال الطحال لديهم، مرضى الأورام المعالجيين كيميائيا ،مرضى عوز المناعة الخلقي ،مرضى اضطرابات الخضاب [1].

أهمية البحث وأهدافه

أهمية البحث

تعد جرثومة المستدمية النزلية سببا رئيسيا للعديد من الأمراض الغازية وبعضها قد يسبب الوفاة وخاصة للأطفال والأشخاص المضعفي المناعة[1].

و باستقصاء العديد من البالغين الذين أتموا برنامج اللقاح لوحظ وجود العديد من الحملة ل NTHI في المجرى الأنفي البلعومي و لوحظ أيضا انخفاض مستوى الأضداد مع التقدم بالعمر الذي ترافق مع حدوث الانتانات الغازية بمعدل وفيات مرتفع [1].

أهداف البحث

- **الهدف الأساسي:** تحري حملة جرثومة المستدمية النزلية نمط b لدى طلاب الدراسات العليا والكادر التمريضي في مختلف أقسام مشفى تشرين الجامعي .
- **الأهداف الثانوية:** مقارنة نسبة الحملة مع الأقسام المختلفة للمشفى وتوزع الحملة بين الفئات العمرية المختلفة.

المرضى وطرائق الدراسة

مكان وزمان الدراسة:

-المكان: مشفى تشرين الجامعي بكافة أقسامه _اللاذقية_ سوريا.

-الزمان: حزيران 2021 إلى حزيران2022.

معايير الإدخال:

طلاب الدراسات والكادر التمريضي في جميع أقسام المشفى الأصحاء ظاهريا .

معايير الاستبعاد:

1. المصابين بأمراض مناعية مزمنة.
2. المصابين بأمراض تنفسية خلال فترة الأسبوع الفائت لأخذ المسحة.
3. المتلقيين لجرعات لقاح إضافية عن برنامج التلقيح.
4. استخدام الصادات الحيوية في الفترة المنصرمة(الأسبوع الفائت).

التنظيم والمتابعة:

تم اخذ مسحات من البلعوم الأنفي ل200 شخص من الكادر الطبي والتمريضي من جميع أقسام مشفى تشرين الجامعي وتمت زراعتها خلال فترة لا تتجاوز الساعة على وسطين **الأول** هو الغراء الشوكلاتي وحضنت الزروعات في وسط co2 بنسبة 5-10% لمدة 48 ساعة وبعدها تم عزل الأطباق التي حدث بها نمو ومن ثم لونت بتلوين غرام لتحديد فيما إذا كانت الجراثيم ايجابية أو سلبية الغرام أما الوسط **الثاني** فكان انتقائيا لإنبات المستدمية النزلية Haemophilus selectatab(Bacitracin) يحتوي هذا الوسط على الباستراسين بتركيز 10وحدة دولية وهو عبارة عن صاد حيوي يثبط الجراثيم ايجابية الغرام المتعايشة في السبيل التنفسي العلوي عن طريق التدخل في نزع الفوسفور من المكون اللبيدي الحامل للبيتيدوغليكان وبالتالي تثبيط تكوين جدار الخلية،أهميته للتشخيص المخبري تأتي بأن غالبية الجراثيم حساسة له بينما المستدمية تكون مقاومة له وبالتالي يسهل عملية المسح للمستدمية[3].

صورة(3)مستحضر selectatab

بعد تحديد الزروعات الايجابية الحاوية على المستدمية تم إجراء اختبار التراص باللاتكس لتحديد نوع المستدمية (يحتوي على أضداد تم استخراجها من الأرانب الممنعة بشكل كبير وذلك عن طريق تكثير سلالات الأرانب التي استطاعت النجاة من المستدمية)

طريقة إجراء الاختبار: على شريحة زجاجية معقمة يتم وضع 5-10ميكرولتر من المحلول الملحي العقيم ومن ثم نأخذ مستعمرة واحدة من المستدمية النامية على الوسط الانتقائي ونمزجها مع محلول السالين حتى الحصول على مستحلب ثم نضع قطرة (30_40 ميكروليتر) من المصل المضاد ،نقوم بالمزج الجيد لمدة 60 ثانية عن طريق إمالة الشريحة للأمام والخلف وتشاهد النتيجة تحت ضوء غير مباشر على خلفية داكنة ويعتبر التكتل أو التراص ايجابي عندها.

تم الحصول على معلومات الكادر الطبي الذين أخذت منهم المسحات وفق الجدول الآتي:

الاسم	العمر	الجنس	القسم	الأمراض المرافقة	إتمام برنامج التلقيح

الدراسة الإحصائية:

تصميم الدراسة : Observational descriptive cross sectional study

استخدام قوانين الإحصاء الوصفي على المتغيرات المدروسة.

المتغيرات الكمية quantitative بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت

المتغيرات النوعية qualitative بالتكرارات والنسب المئوية .

تم استخدام اختبار (Chi-Square) لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكيفية .

تعتبر النتائج هامة إحصائيا مع $p\text{-value} < 0.05$.

اعتماد البرنامج (IBM SPSS statisticsVersion20) لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

النتائج والمناقشة

النتائج

شملت الدراسة 200 مسحة من كافة أقسام مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2022-2021 من طلاب الدراسات والكادر التمريضي الأصحاء ظاهرياً.

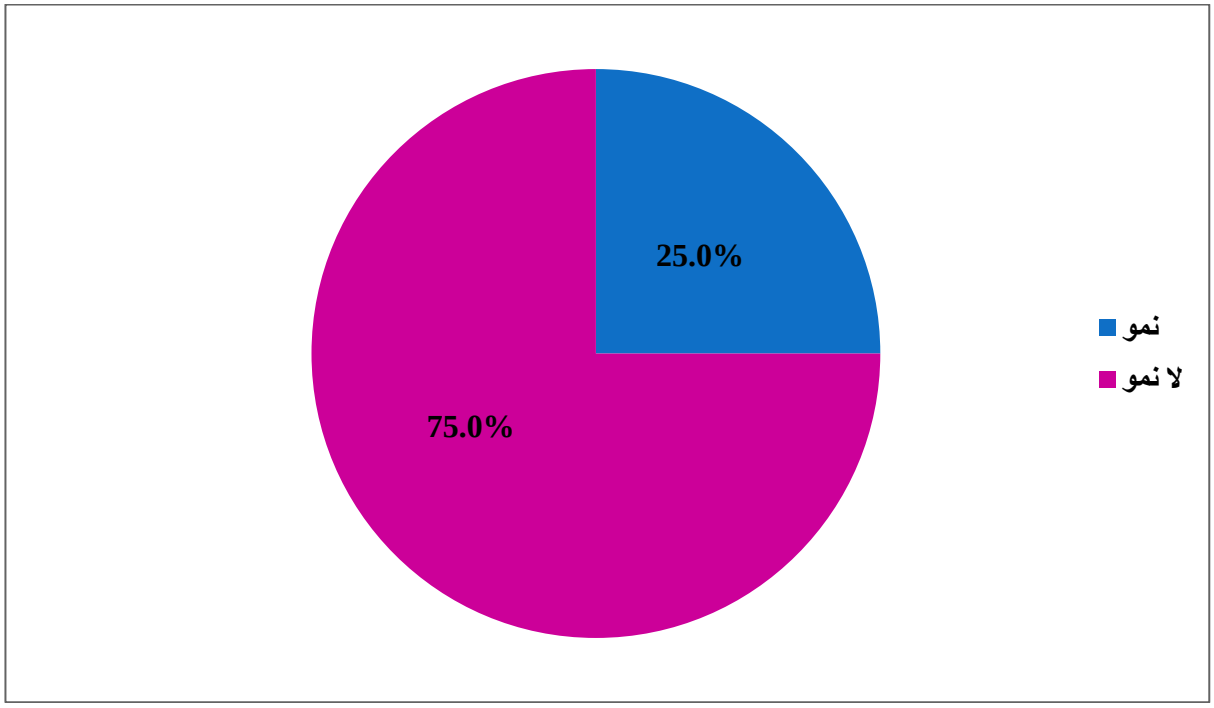
تم زرع المسحات على وسط غراء مدمى وحضنه في وسط هوائي غني بـ CO_2 بنسبة 5-10% لمدة 48 ساعة وتم قراءة هذه المسحات اعتمادا على شكل المستعمرات الوصفي على الآغار المدمى وتلوين الغرام والزراعة على وسط انتقائي لإنماء المستدمية النزلية فقط دون الفلورا التنفسية الأخرى وتحديد نوع المستدمية النزلية في الزروعات الإيجابية عن طريق اختبار اللاتكس .

-تراوحت الأعمار بين 25 إلى 53 سنة بمتوسط 37.94±8.09 سنة .

جدول (2) توزع عينة 200مريضاً حسب وجود النمو على الوسط الانتقائي لدى الكادر الطبي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022-2021.

النمو	العدد	النسبة
موجود	50	25%
غير موجود	150	75%
المجموع	200	100%

نلاحظ من الجدول السابق أن 25% من عينة البحث المدروسة كان فيها نمو



الشكل (1) توزع عينة 200مريضاً حسب وجود النموللكادر الطبي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022-2021.

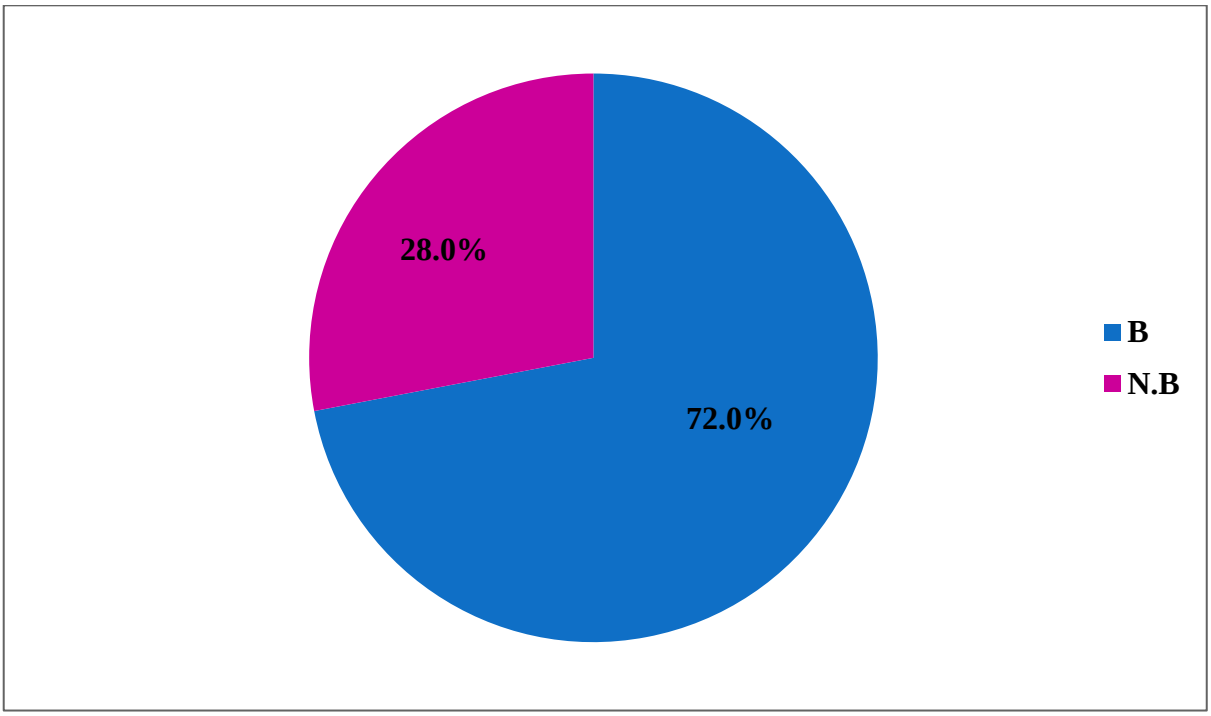
وبالمقارنة مع النمو الحاصل على الآغار الشوكولاتي كان هناك نمو في 14 مزرعة فقط (هذه الزروعات على الآغار كانت أيضا ايجابية على الوسط الانتقائي)

جدول (3) توزع عينة 50مريضاً حسب نتائج Agar Chocolate للكادر الطبي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022-2021.

Agar Chocolate	العدد	النسبة
إيجابي	14	28%
سلبي	36	72%
المجموع	50	100%

نلاحظ من الجدول السابق أن 28%من عينة البحث المدروسة كانت حسب نتائج Agar Chocolate إيجابية و72% سلبية .

النتائج



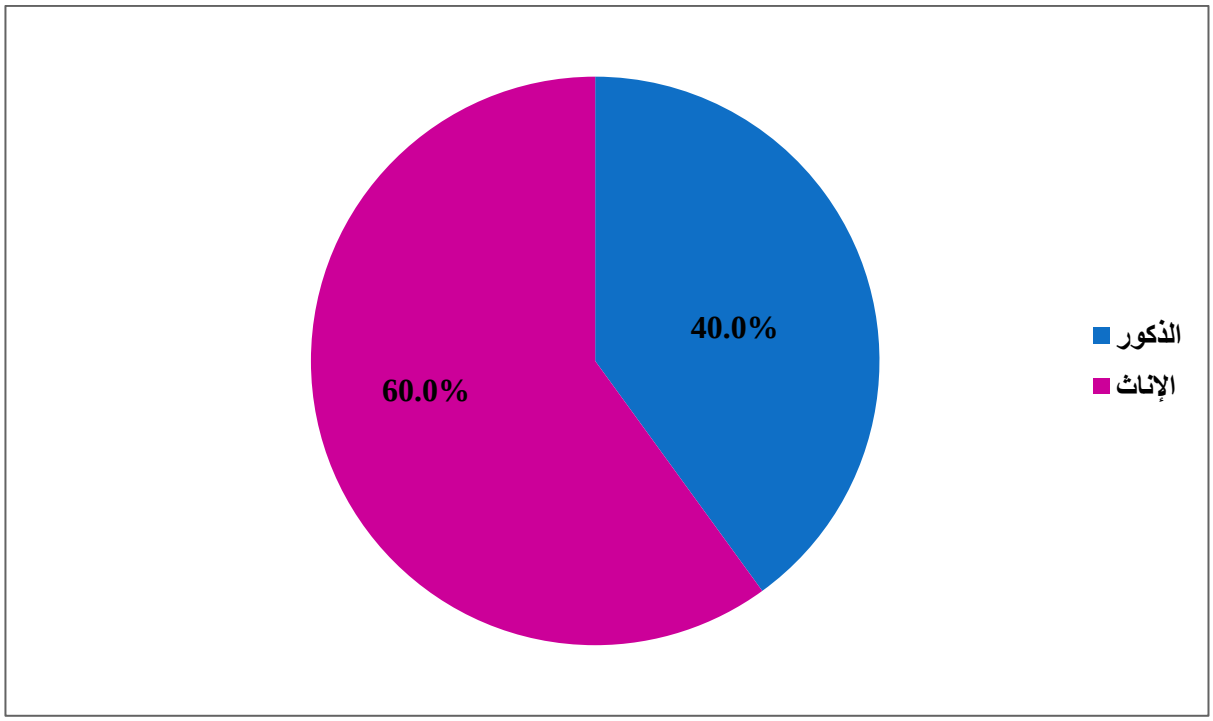
الشكل (2) توزع عينة 50مريضاً حسب نتائج Agar Chocolateللكادر الطبي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022-2021.

جدول (4) توزع عينة 50مريضاً حسب الجنس للكادر الطبي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022-2021.

الجنس	العدد	النسبة
الذكور	20	40%
الإناث	30	60%
المجموع	50	100%

نلاحظ من الجدول السابق أن 60% من عينة البحث المدروسة كانت من الإناث و40% ذكور مع Sex Ratio(F:M)=1.5:1 .

النتائج



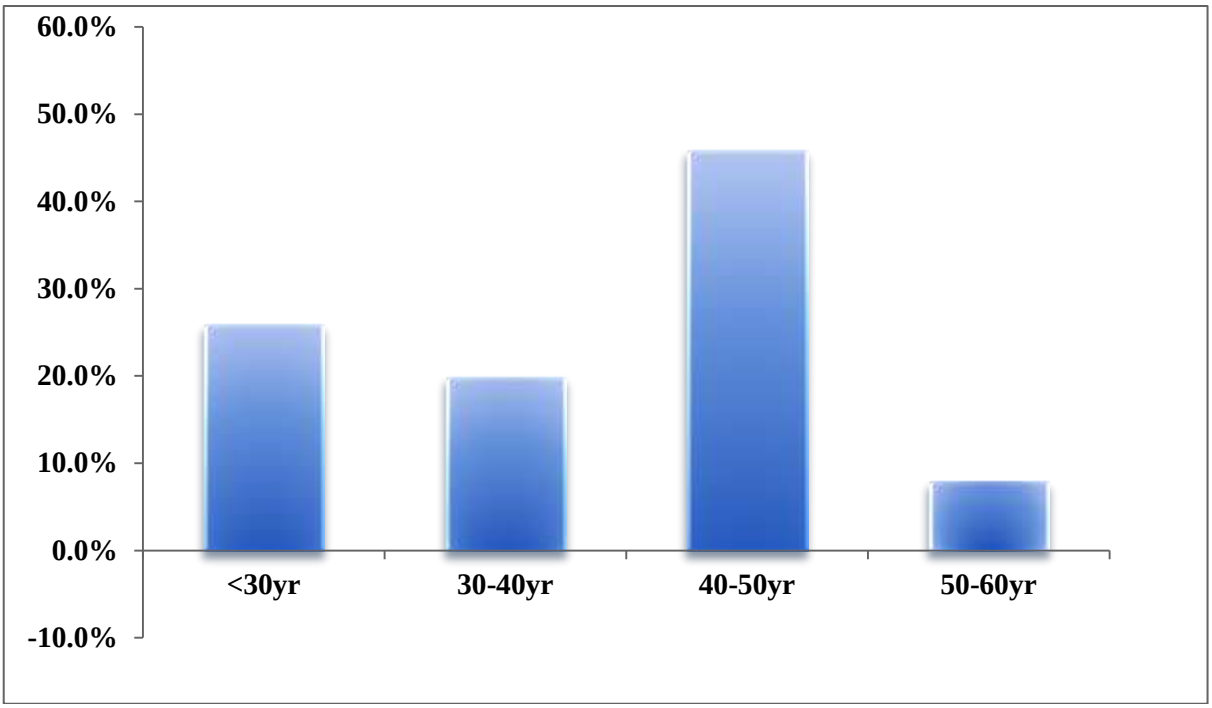
الشكل (3) توزع عينة 50مريضاً حسب الجنس للكادر الطبي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022-2021.

جدول (5) توزع عينة 50مريضاً حسب الفئات العمرية للكادر الطبي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022-2021

الفئات العمرية	العدد	النسبة
<30	13	26%
30-40	10	20%
40-50	23	46%

50-60	4	8%
المجموع	50	100%

نلاحظ من الجدول السابق أن 46% من عينة البحث المدروسة كانت ضمن الفئة العمرية 50-40 سنة



الشكل (4) توزع عينة 50مريضاً حسب الفئات العمرية للكادر الطبي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022-2021.

النتائج:

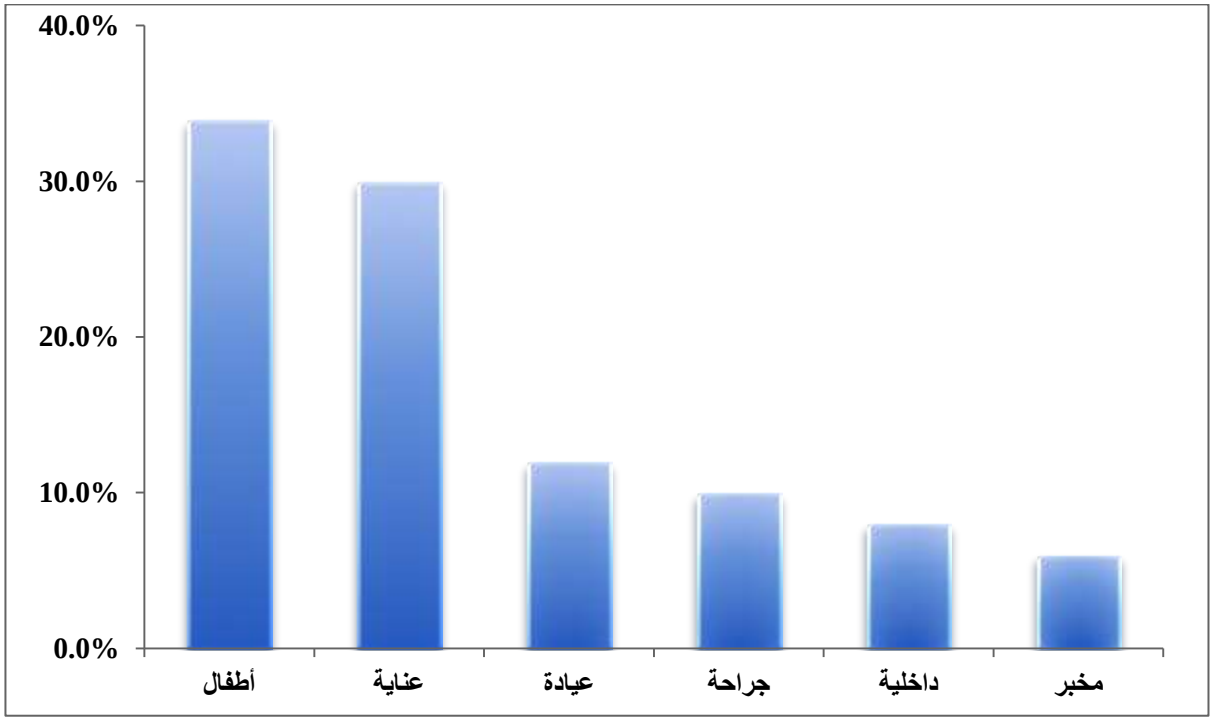
جدول (6) توزع عينة 50مريضاً حسب القسم للكادر الطبي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022-2021.

القسم	العدد	النسبة
أطفال		
تمريض	12	24%
أطباء	5	10%
عناية		
تمريض	7	14%
أطباء	8	16%
عيادة		
تمريض	2	4%
أطباء	4	8%

جراحة تمريض أطباء	1 4	2% 8%
داخلية تمريض أطباء	1 3	2% 6%
مخبر تمريض أطباء	1 2	2% 4%

النتائج

نلاحظ من الجدول السابق أن النسبة الأعلى كانت في كل من قسمي الأطفال والعناية وبلغت النسبة عند قسم الأطفال 34% حيث بلغ التمريض 24% والأطباء 10% وفي قسم العناية 30% بلغ التمريض فيها نسبة 14% والأطباء 16%تلاها العيادات بنسبة 12% التمريض فيها 4% والأطباء 8% ، قسم الجراحة 8% التمريض فيها 2% والأطباء 8%، قسم الداخلية 8% التمريض فيها 2% والأطباء 6% والمخبر 6% التمريض فيها 2% والأطباء 4% .



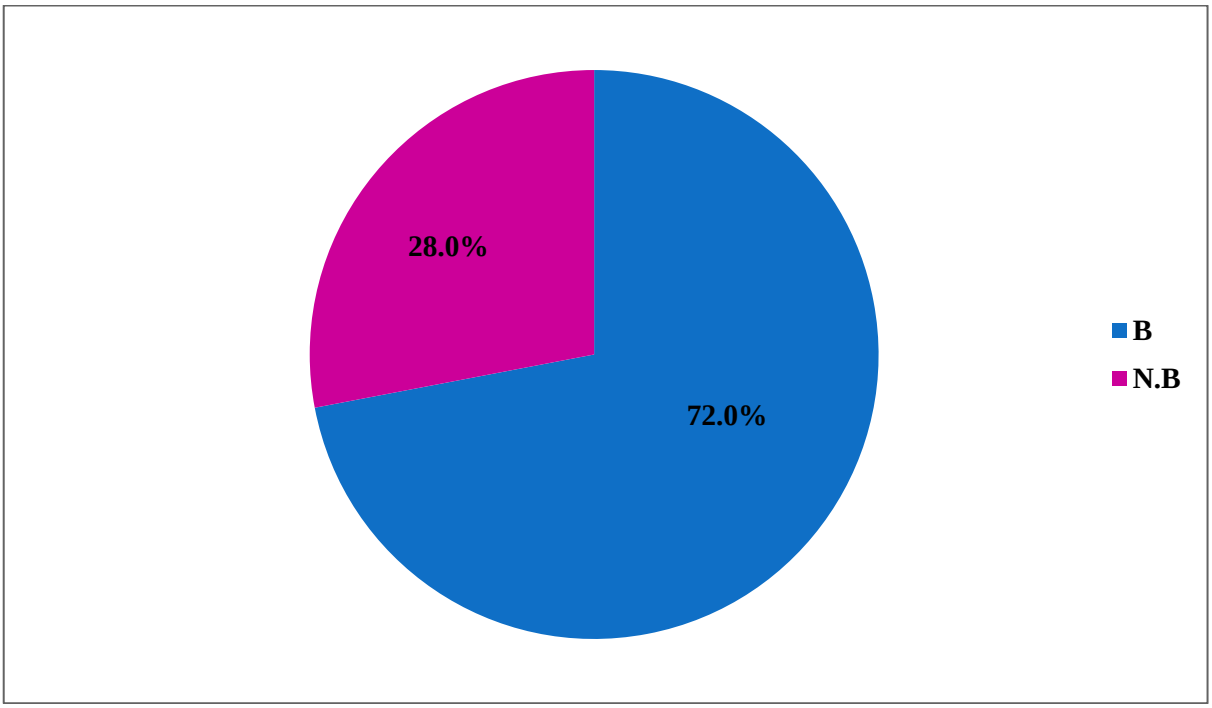
الشكل (5) توزع عينة 50 شخص من الكادر الطبي حسب القسم مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022-2021.

النتائج

جدول (7) توزع عينة 50مريضاً حسب نتائج التراص باللاتكس مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022-2021.

التراص باللاتكس	العدد	النسبة
B	36	72%
N.B	14	28%
المجموع	50	100%

نلاحظ من الجدول السابق أن 72% من عينة البحث المدروسة كانت حسب نتائج اختبار التراص B و28% كانت N.B



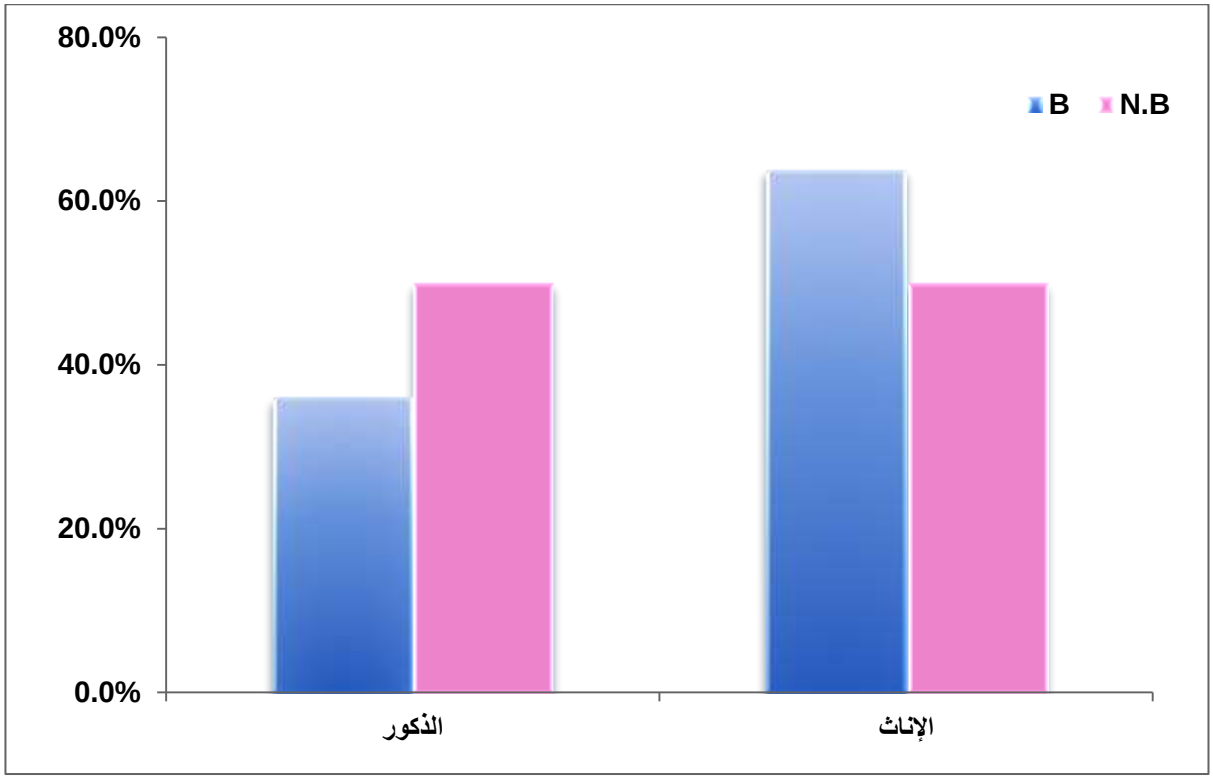
الشكل (6) توزع عينة 50مريضاً حسب نتائج التراص باللاتكس للكادر الطبي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022-2021.

النتائج

جدول (8) توزع عينة 50 شخص حسب نتائج التراص باللاتكس والجنس من الكادر الطبي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022-2021.

الجنس	التراص باللاتكس		P-value
	B	N.B	
الذكور	13(36.1%)	7(50%)	0.03
الإناث	23(63.9%)	7(50%)	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين إيجابية نتائج التراص باللاتكس والجنس حيث نجد أن 63.9% من الحالات الإيجابية كانت من الإناث .

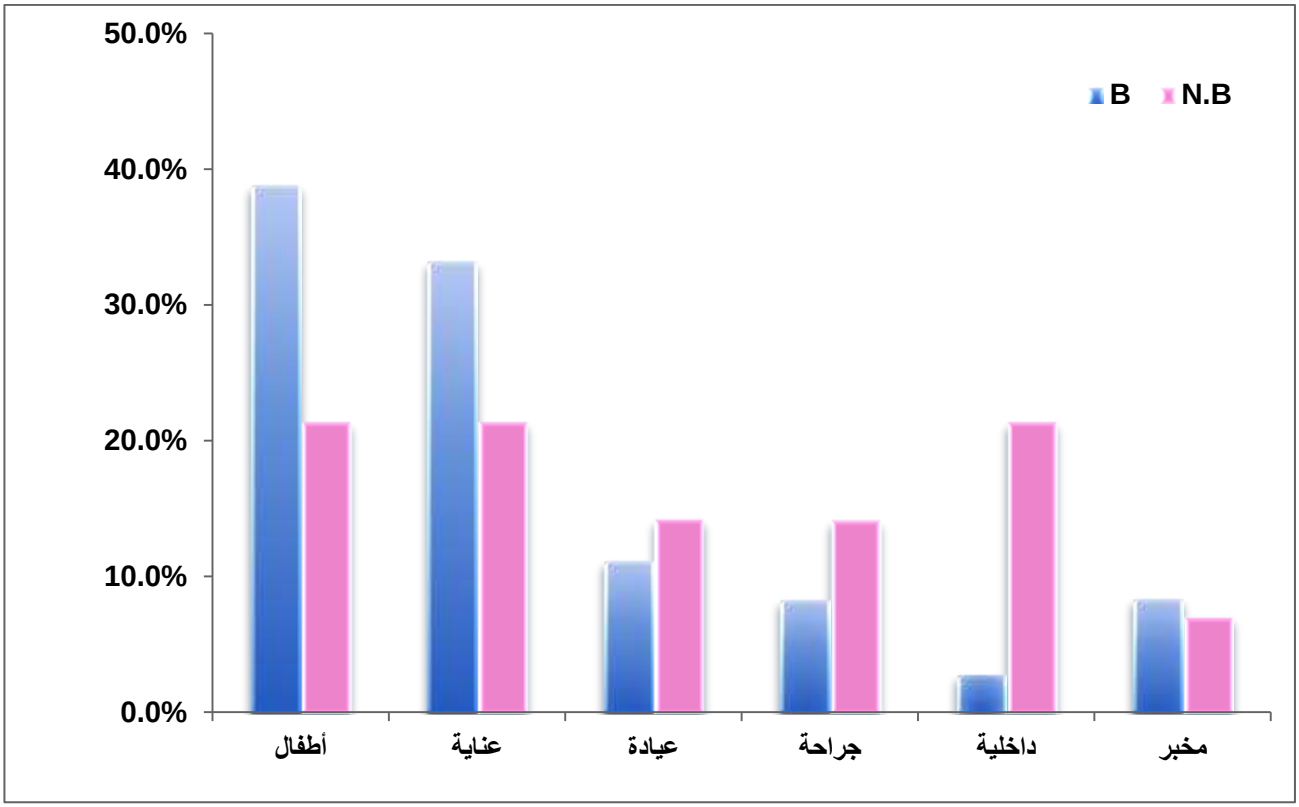


الشكل (7) توزع عينة 50 شخص حسب نتائج التراص باللاتكس والجنس للكادر الطبي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022-2021.

النتائج

جدول (9) توزع عينة 50مريضاً حسب نتائج التراص باللاتكس والقسم للكادر الطبي في مستشفى تشرين الجامعي.

القسم	التراص باللاتكس		P-value
	B	N.B	
أطفال تمريض أطباء	10(27.8%) 4(11.1%)	2(14.3%) 1(7.1%)	0.04
عناية تمريض أطباء	5(13.9%) 7(19.4%)	2(14.3%) 1(7.1%)	
عيادة تمريض أطباء	2(5.6%) 2(5.6%)	0(0%) 2(14.3%)	
جراحة تمريض أطباء	0(0%) 3(8.3%)	1(7.1%) 1(7.1%)	
داخلية تمريض أطباء	0(0%) 1(2.8%)	1(7.1%) 2(14.3%)	
مخبر تمريض أطباء	2(5.6%) 1(2.8%)	0(0%) 1(7.1%)	



الشكل (8) توزع عينة 50 شخص حسب نتائج التراص باللاتكس والقسم للكادر الطبي في مستشفى تشرين الجامعي.

المناقشة

- بينت دراستنا التي جرت في قسم المخبر في مشفى تشرين الجامعي والتي شملت 200 فرد من الكادر الطبي والتمريضي أن نسبة الحملة للمستدمية النزلية نمط b كانت 72% (من مجموع العينات التي تواجد بها نموهي50 عينة) وللأنماط الأخرىN.B كانت 28%(من مجموع العينات التي حصل بها نمو) ،وتختلف هذه النتيجة مع نتائج الدراسات العالمية حيث كانت النسبة الكبرى للحملة من النمط N.B وقد يعزى ذلك إلى إدخال اللقاح عالميا قبل إدخاله بالجمهورية العربية السورية، والى الفئة العمرية(<30 سنة) التي تم مسحها.
- بالمقارنة مع نمط التوزع بين الذكور والإناث لوحظ وجود فرق هام إحصائيا مع Pvalue= 0.003 حيث أن الإناث من حملة النمط b كانوا 63.9% وذلك يتوافق مع دراسة Martha Elligot أما حملة لل N.B كان التوزع متساوي بين الذكور والإناث، الدراسات الأخرى لم تتطرق إلى الفرق بالحملة بين الذكور والإناث.
- بمقارنة نسبة الحملة بين الفئات العمرية لوحظ أن نسبة الحملة للمستدمية نمط b اكبر عند الأشخاص الأكبر من 40 سنة بنسبة 52.2% وللأنماط الأخرى 57.1% مع وجود فرق هام إحصائيا Pvalue=0.001 يعزى ذلك لعدم تلقي هذه الفئة العمرية للقاح ،حيث تم إدخاله إلى برنامج التلقيح الوطني عام 2001، ويتوافق ذلك مع دراسة Deepa Mukundan ,Peng Yangبينما الدراسات الأخرى تم الاستقصاء فيها لدى الأطفال.
- كانت نسبة الحملة بالنسبة للأقسام :الأعلى في قسم الأطفال 38% للنمط b و 21.4% لـN .B مع النسبة الأعلى للتمريض بنسبة 27.4% للنمط bو 14.3%لـN .B ، يليها قسم العناية بنسبة 33.1% للنمط b و21.4% لـN .B مع نسبة أعلى للكادر التمريضي أيضا بنسبة 13.9% للنمط b و14.3% لـ N .B وتتوافق

هذه النتيجة مع دراسة Martha Elligot بينما الدراسات الأخرى لم تتطرق للمقارنة بين الأقسام، هذه النسب تعزى لعدد المسحات الأكبر التي تم أخذها منهم،وذلك لأهميتهم(الأطفال عرضة للإصابة الغازية أكثر من غيرهم ،أما قسم العناية فالمرضى الموجودين فيه هم مضعفون مناعيا أكثر من غيرهم).

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

- كانت نسبة الحملة للمستدمية النزلية من النمط B كبيرة مقارنة مع الدراسات العالمية ويعزى ذلك لأن الفئة العمرية التي تم مسحها أغلبها لم تتلق اللقاح .
- كانت نسبة الحملة أعلى عند الإناث وذلك لان الكادر التمريضي(الفئة العمرية >40سنة معظمها من النساء).
- قد تعزى الاختلافات في نتائج دراستنا عن الدراسات العالمية إلى طريقة التشخيص حيث أنه في العديد من الدراسات تم استخدام ال pcr، أما في دراستنا لم يكن هناك مجال لاستخدامه في التشخيص نظرا للتكلفة العالية وصعوبة الحصول على المواد.

التوصيات:

1) الحرص على اتخاذ سبل الوقاية لانتشار العدوى وذلك بارتداء الكمامات عند تقديم الخدمات الطبية في المشفى والتعقيم الجيد.
2) مراقبة تقديم لقاح المستدمية بشكل أدق والحرص على توفره قدر الإمكان.
3) التشخيص الدقيق للحالات الانتانية الشديدة للتأكد من حالات الإصابة بالمستدمية لتقديم العلاج المناسب والوقاية للمخالطين خاصة الأطفال والمضعفين مناعيا.
4) عدم إعطاء الصادات بشكل عشوائي لتفادي تطور المقاومة .

Reference

1. Medical microbiology 18th. Edition.
2. Active Bacteria Core Surveillance (ABCs).
3. WWW.univers.84a.
4. Centers for Disease Control and prevention (CDC).

5. Dominic F. Kelly, E. Richard Moxon, Andrew J. Pollard_ *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines_Immunology **Volume**113**, Issue**2 October 2004 ,Pages 163-174.

6. DEEPA MUKUNDAN, ZAFER ECEVIT, MAYURI PATEL, CARL F. MARRS, JANET R. GILSDORF_ PHARYNGEAL COLONIZATION DYNAMICS OF HAEMOPHILUS INFLUENZAE AND HAEMOPHILUS HAEMOLYTICUS IN HEALTHY ADULT CARRIERS ,JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY _ 1 OCTOBER 2007.

7. KOICHI HASHIDA , TERUO SHIOMORI, NOBUSUKE HOHCHI, NASOPHARYNGEAL HAEMOPHILUS INFLUENZAE CARRIAGE IN JAPANESE CHILDREN ATTENDING DAY-CARE CENTERS _ JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, 1 MARCH 2008.

8. OSMAN ABDULLAHI, JOYCE NYIRO, POLE LEWA, MARY SLACK, AND J. ANTHONY G. SCOTT_ THE DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGY OF ***STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*** AND ***HAEMOPHILUS INFLUENZAE*** NASOPHARYNGEAL CARRIAGE IN CHILDREN AND ADULTS IN KILIFI DISTRICT, KENYA_NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE , 2008 MAY 13.

9. MUNEKI HOTOMI [1], MASAMITSU KONO, AKIHISA TOGAWA, JUN ARAI, HAEMOPHILUS INFLUENZAE AND HAEMOPHILUS HAEMOLYTICUS IN TONSILLAR CULTURES OF ADULTS WITH ACUTE PHARYNGOTONSILLITIS,NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE , 2010 OCT.

10. GRANT A MACKENZIE [1], AMANDA J LEACH, JONATHAN R CARAPETIS, JANELLE FISHER, EPIDEMIOLOGY OF NASOPHARYNGEAL CARRIAGE OF RESPIRATORY BACTERIAL PATHOGENS IN CHILDREN AND ADULTS: CROSS-SECTIONAL SURVEYS IN A POPULATION WITH HIGH RATES OF PNEUMOCOCCAL DISEASE, NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2010 OCT.

11. Grant A Mackenzie, Amanda J Leach, Jonathan R Carapetis, Janelle Fisher & Peter S Morris .Epidemology of nasopharyngeal carriage of respiratory bacterial pathogens in children and adults , BMC Infectious Diseases, 23 october 2010.

12.CAMILA XAVIER DECARVALHO [A], ANDRÉ KIPNIS [A], LICIA THÖRN_ CARRIAGE OF ***HAEMOPHILUS INFLUENZAE*** AMONG BRAZILIAN CHILDREN ATTENDING DAY CARE CENTERS IN THE ERA OF WIDESPREAD HIB VACCINATION_ VACCINE ,VOLUME 29, ISSUE 7, 4 FEBRUARY 2011, PAGES 1438-1442.

13. MICHELLE SHUEL [1], LINDA HOANG, DENNIS K S LAW, RAYMOND TSANG, INVASIVE HAEMOPHILUS INFLUENZAE IN BRITISH COLUMBIA: NON-HIB AND NON-TYPEABLE STRAINS CAUSING DISEASE IN CHILDREN AND ADULTS,NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2011 MAR.

14. F RESMAN [1], M RISTOVSKI, J AHL, A FORSGREN, J R GILSDORF, A JASIR, INVASIVE DISEASE CAUSED BY HAEMOPHILUS INFLUENZAE IN SWEDEN 1997-2009; EVIDENCE OF INCREASING INCIDENCE AND CLINICAL BURDEN OF NON-TYPE B STRAINS, NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2011 NOV.

15. Aarti Agrawal, Timothy F. Murphy, *Haemophilus influenzae* Infections in the *H. influenzae* Type b Conjugate Vaccine Era,Joural of Clinical Microbiology, November 2011.

16. SUSAN P JACUPS , THE CONTINUING ROLE OF HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B CARRIAGE SURVEILLANCE AS A MECHANISM FOR EARLY DETECTION OF INVASIVE DISEASE ACTIVITY, NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2011 DEC.

17.S. M. BAE, J. H. LEE, S. K. LEE, J. Y. YU, S. H. LEE and Y. H. KANG_ High prevalence of nasal carriage of β-lactamase-negative ampicillin-resistant Haemophilus influenzae in healthy children in Korea_ Cambridge University Press: **30 May 2012**

18. Niels Nørskov-Lauritsen, Classification, Identification, and Clinical Significance of *Haemophilus* and Aggregatibacter Species with Host Specificity for Humans,Clinical Microbiology Reviews, 1 April 2014.

19.ASTRID A.T.M. BOSCH [A B], MARLIES A. VAN HOUTEN [B], JACOB P. BRUIN [C], ALIENKE J. WIJMENGA-MONSUUR ' NASOPHARYNGEAL CARRIAGE OF ***STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*** AND OTHER BACTERIA IN THE 7TH YEAR AFTER IMPLEMENTATION OF THE PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE IN THE NETHERLANDS, VACCINE VOLUME 34, ISSUE 4, 20 JANUARY 2016, PAGES 531-539 .

20. HIROYUKI HONDA, TOYOTAKA SATO, MASAAKI SHINAGAWA _, MULTICLONAL EXPANSION AND HIGH PREVALENCE OF B-LACTAMASE-NEGATIVE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* WITH HIGH-LEVEL AMPICILLIN RESISTANCE IN JAPAN AND SUSCEPTIBILITY TO QUINOLONES _ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 27 AUGUST 2018.

21.Peng Yang , Jieming Zhang , Anlin Peng _The pharyngeal carriage of Haemophilus influenzae among healthy population in China: a systematic review and meta-analysis_ BMC Infect Dis 2019 Jun 21;19.