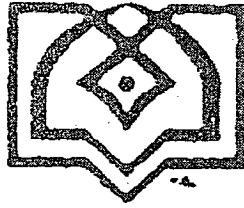


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی  
و خدمات بهداشتی - درمانی قزوین  
دانشکده پزشکی

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکترای پزشکی

موضوع

رسی یافته های بالینی آزمایشگاهی و رادیولوژیکی در کلیه بیماران مبتلا یا مشکوک به آنفلوآنزای A(H1N1)

بستری در بیمارستان های ابو علی سینا و قدس قزوین در پاییز ۱۳۸۸

استاد راهنما

سرکار خانم دکترینا آصف زاوه متخصص عفونی

(دانشیار دانشگاه)

نگارش

نیه خمیس

شماره ثبت پایان نامه: ۸۸۱

اساتید مشاور: آقای دکتر ابو الفضل مهیار

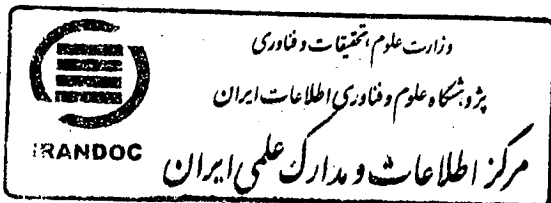
متخصص اطفال (استاد یار دانشگاه)

آقای دکتر قاسمی برقی متخصص عفونی (استاد یار)

آقای دکتر عبد الکریم منصوری

متخصص رادیولوژی (استاد یار)

سال تحصیلی: ۸۹-۹۰



۱۵۹۶۷۱

۱۳۹۰ / ۳ / ۲۶

# تقدیم به کوه‌های کرانه‌های زندگی؛ پدر و مادرم

که وجودشان نعمت و گرمی و سایه شان موجب غرور است.

تقدیم به پیام آوران مهر و شادی؛ خواهران و برادرانم

که همیشه محبت و دوست داشتن را در زندگی به من ارزانی داشتند.

تقدیم به دوستان مهربانم

که یادآور روزهای خوش زندگی ام میباشند و لحظاتم بدون آنها خاطره ای ندارد.

## چکیده:

**مقدمه:** در 15 آوریل 2009 و 17 آوریل 2009 CDC (مرکز کنترل و پیشگیری بیماری) دو مورد ثابت شده عفونت انسانی با آنفلوآنزایی (H1N1) A پاندمیک در آمریکا گزارش کرد. تا 20 سپتامبر 2009 عفونت انسان با ویروس (H1N1) در 191 کشور تشخیص داده شد. اطلاعات بر روی طیفی کلینیکی بیماری و فاکتورهای خطر برای شدت بیماری در میان افرادی بعلت (H1N1) 2009 در بیمارستان بستری می شدند هنوز یک اورژانس محسوب می شود.

**هدف:** هدف از این مطالعه ارزیابی مشخصات کلینیکی، آزمایشگاهی و دموگرافی

در موارد مشکوک یا قطعی مبتلا به آنفلوآنزایی (H1N1) A بستری در بیمارستان های

بو علی سینا و قدس قزوین در پاییز 1388.

**مواد و روش ها:** مطالعه توصیفی-مقطعی و جمعیت مورد مطالعه ما تمام

بیماران مبتلا یا مشکوک به آنفلوآنزایی (H1N1) A بستری شده در بیمارستان بو علی سینا

و قدس قزوین در پاییز 1388.

**یافته ها:** این مطالعه شامل 175 مورد بستری که شامل موارد قطعی و مشکوک که

144 مورد مشکوک و 31 مورد قطعی است. علائم شایع در موارد قطعی و مشکوک تب

و لرز (89.7%) و سرفه (87.4%) و میالژی و آرتراالژی (66.9%) و در گروه اطفال

علائم شایع عبارتند از تب و لرز (100%)، سرفه (78%)، آبریزش از بینی (78%)

ضعف و بی حالی (78%) است.

8 مورد بستری در ICU بعلت (ARDS) داشتیم (4.8%) که از این تعداد (4.8%)

(62.5%) مرگ در ICU داشتیم که 2 مورد از این تعداد از موارد قطعی بودند. (25%).

**نتیجه گیری:** از 175 مورد مشکوک و قطعی مبتلا به آنفلوآنزایی A 8 مورد بستری

در ICU بعلت (ARDS) که 5 مورد (62.5%) دچار مرگ شدند. که 2 مورد مربوط به

موارد قطعی بود.

طول مدت بستری در بیمارستان در مطالعه ما کمترین مدت بستری یک روز و بیشترین مدت 32 روز (میانگین 4 روز) که یک بیمار (مورد قطعی) با مدت بستری در بیمارستان (32 روز) دچار ترمبوفلیت شد . میانگین سنی موارد مشکوک و قطعی (32) سال بود . و میزان ابتلا در پسر ها نسبت به دخترها بالاتر بود . اساس تشخیص موارد قطعی تست PCR برای آنفلوآنزایی (H1N1) A بود . که برای اثبات موارد آنفلوآنزایی پاندمیک بکار گرفته شد .

**واژه‌های کلیدی:** آنفلوآنزایی (H1N1) A, موارد مشکوک , موارد قطعی , علائم بالینی , ICU , ARDS , PCR ,

فهرست مطالب  
عنوان  
صفحه

ج ..... چکیده

**فصل اول:**

- 1 ..... مقدمه و بیان مسئله
- 2 ..... کلیات
- 9 ..... تعریف موارد
- 12 ..... اهداف و فرضیات

**فصل دوم: مروری بر متون**

13 ..... مروری بر متون

**فصل سوم: مواد و روش ها**

- 16 ..... مواد و روش ها
- 16 ..... روش اجرای تحقیق
- 17 ..... متغیرها

**فصل چهارم: یافته ها**

18 ..... یافته ها

**فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری**

61 ..... بحث و نتیجه گیری

69 ..... منابع

73 ..... ضمیمه

76 ..... چکیده انگلیسی

جدول 1- توزیع فراوانی موارد بستری بر حسب جنس و محل	18
جدول 2- توزیع فراوانی موارد بستری بر اساس محل زندگی	19
جدول 3- توزیع فراوانی موارد بستری براساس موارد قطعی و مشکوک	19
جدول 4 - توزیع فراوانی موارد بستری بر اساس داشتن یا نداشتن سرفه	20
جدول 5 - توزیع فراوانی موارد بستری بر اساس داشتن یا نداشتن خلط	20
جدول 6 - توزیع فراوانی موارد بستری بر اساس داشتن یا نداشتن سردرد	21
جدول 7 - توزیع فراوانی موارد بستری بر اساس داشتن یا نداشتن میالژی یا آرترالژی	21
جدول 8 - توزیع فراوانی موارد بستری بر اساس داشتن یا نداشتن آبریزش از بینی	21
جدول 9 - توزیع فراوانی موارد بستری بر اساس داشتن یا نداشتن اسهال	22
جدول 10 - توزیع فراوانی موارد بستری بر اساس داشتن یا نداشتن استفراغ	22
جدول 11 - توزیع فراوانی موارد بستری بر اساس داشتن یا نداشتن درد شکم	23
جدول 12 - توزیع فراوانی موارد بستری بر اساس داشتن یا نداشتن ضعف و بی حالی	23
جدول 13 - توزیع فراوانی موارد بستری بر اساس داشتن یا نداشتن تب و لرز	24
جدول 14 - توزیع فراوانی موارد بستری بر اساس داشتن یا نداشتن گلو درد	24
جدول 15 - توزیع فراوانی موارد بستری بر اساس داشتن یا نداشتن تنگی نفس	24
جدول 16 - توزیع فراوانی علائم بالینی ریوی در موارد قطعی و مشکوک	25
جدول 17 - توزیع فراوانی علائم بالینی خارج ریوی در موارد قطعی و مشکوک	26
جدول 18 - توزیع فراوانی نیاز به ونتلاتور در زمان بستری	26
جدول 19 - توزیع فراوانی نیاز به pulse oxi metry در زمان بستری	27
جدول 20 - توزیع فراوانی علائم سمعی ریه بر اساس داشتن یا نداشتن کراکل	27
جدول 21 - توزیع فراوانی علائم سمعی ریه بر اساس داشتن یا نداشتن ویزینگ	28
جدول 22 - توزیع فراوانی علائم سمعی ریه بر اساس نرمال یا غیر نرمال صدایی ریوی	28
جدول 23 - توزیع فراوانی علائم سمعی ریوی در موارد مشکوک و قطعی	29
جدول 24 - توزیع فراوانی گرافی ریه بر اساس محل درگیری در موارد مشکوک و قطعی	30
جدول 25 - توزیع میانگین علائم حیاتی	31
جدول 26 - توزیع فراوانی داشتن یا نداشتن تب	32
جدول 27 - توزیع فراوانی PCR بر اساس مثبت یا منفی بودن	32
جدول 28 - توزیع فراوانی موارد بستری بر اساس داشتن یا نداشتن لنفوینی	33
جدول 29 - توزیع فراوانی PH بر اساس نرمال یا داشتن اسیدوز یا انجام نشده	33
جدول 30 - توزیع فراوانی HCO3 بر اساس نرمال یا کمتر از مقدار نرمال	34
جدول 31 - توزیع فراوانی موارد بستری مشکوک یا قطعی بر اساس وجود بیماری زمینه ای	35
جدول 32 - توزیع فراوانی عاقبت بیماری انتقال به ICU بر اساس مرگ یا بهبودی	35
جدول 33 - توزیع فراوانی عاقبت بیماری انتقال به بخش بر اساس مرگ یا بهبودی	36
جدول 34 - توزیع فراوانی عاقبت بیماری بر اساس مرگ یا بهبودی	36
جدول 35 - توزیع فراوانی گروه های سنی در معرض خطر	37
جدول 36 - توزیع فراوانی گروه های سنی در معرض خطر به تفکیک جنس	38
جدول 37 - توزیع فراوانی عاقبت بیماری با توجه به جنس	39
جدول 38 - توزیع فراوانی عاقبت بیماری با توجه به گروه های سنی در معرض خطر	40
جدول 39 - توزیع فراوانی موارد قطعی مبتلا به آنفلوانزا بر حسب جنس	41
جدول 40 - توزیع فراوانی موارد قطعی بر اساس محل سکونت	41
جدول 41 - توزیع فراوانی علائم بالینی موارد قطعی بر اساس داشتن یا نداشتن سرفه	42
جدول 42 - توزیع فراوانی علائم بالینی موارد قطعی بر اساس داشتن یا نداشتن خلط	42
جدول 43- توزیع فراوانی علائم بالینی موارد قطعی بر اساس داشتن یا نداشتن سردرد	43
جدول 44 - توزیع فراوانی علائم بالینی موارد قطعی بر اساس داشتن یا نداشتن میالژی یا آرترالژی	43
جدول 45 - توزیع فراوانی علائم بالینی در موارد قطعی بر اساس داشتن یا نداشتن آبریزش از بینی	43

- جدول - 46 توزیع فراوانی علائم بالینی در موارد قطعی بر اساس داشتن یا نداشتن اسهال.....44
- جدول - 47 توزیع فراوانی علائم بالینی در موارد قطعی بر اساس داشتن یا نداشتن استفراغ.....44
- جدول - 48 توزیع فراوانی علائم بالینی در موارد قطعی بر اساس داشتن یا نداشتن درد شکم.....45
- جدول - 49 توزیع فراوانی علائم بالینی در موارد قطعی بر اساس داشتن یا نداشتن ضعف و بی حالی.....45
- جدول - 50 توزیع فراوانی علائم بالینی در موارد قطعی بر اساس داشتن یا نداشتن تب و لرز.....46
- جدول - 51 توزیع فراوانی علائم بالینی در موارد قطعی بر اساس داشتن یا نداشتن گلو درد.....46
- جدول - 52 توزیع فراوانی علائم بالینی در موارد قطعی بر اساس داشتن یا نداشتن تنگی نفس.....47
- جدول - 53 توزیع فراوانی علائم بالینی ریوی در موارد قطعی.....47
- جدول - 54 توزیع فراوانی علائم بالینی خارج ریوی در موارد قطعی.....48
- جدول - 55 توزیع فراوانی علائم بالینی ریوی در گروه اطفال در موارد قطعی.....49
- جدول - 56 توزیع فراوانی علائم بالینی خارج ریوی در گروه اطفال در موارد قطعی.....50
- جدول - 57 توزیع فراوانی نیاز به ونتلاتور در موارد قطعی در زمان بستری.....50
- جدول - 58 توزیع فراوانی نیاز به PULSE OXI METRY در زمان بستری در موارد قطعی.....51
- جدول - 59 توزیع فراوانی علائم سمعی ریه بر اساس داشتن یا نداشتن کراکل در موارد قطعی.....51
- جدول - 60 توزیع فراوانی علائم سمعی ریه در موارد قطعی بر اساس داشتن یا نداشتن ویزینگ.....52
- جدول - 61 توزیع فراوانی علائم سمعی ریه بر اساس داشتن یا نداشتن صدایی نرمال.....52
- جدول - 62 توزیع فراوانی علائم سمعی ریه در موارد قطعی.....53
- جدول - 63 توزیع فراوانی گرافی ریه در موارد قطعی بر اساس محل درگیری.....53
- جدول - 64 توزیع فراوانی تب در موارد قطعی.....54
- جدول - 65 توزیع فراوانی داشتن یا نداشتن لنفوپنی در موارد قطعی.....54
- جدول - 66 توزیع فراوانی علائم آزمایشگاهی بر اساس انجام یا عدم انجام ABG در موارد قطعی.....55
- جدول - 67- توزیع فراوانی PH بر اساس نرمال یا داشتن اسیدوز در موارد قطعی.....55
- جدول - 68 توزیع فراوانی HCO<sub>3</sub> بر اساس نرمال یا غیر نرمال بودن در موارد قطعی.....56
- جدول - 69 توزیع فراوانی مدت زمان بستری در بیمارستان در موارد قطعی.....57
- جدول - 70 توزیع فراوانی گروه های سنی در معرض خطر در موارد قطعی.....58
- جدول - 71 توزیع فراوانی بیماری زمینه ای در موارد قطعی.....59
- جدول - 72 توزیع فراوانی عاقبت بیماری در بیماران بستری بستری در ICU در موارد قطعی.....59
- جدول - 73 توزیع فراوانی عاقبت بیماری در بیماران بستری در بخش در موارد قطعی.....60
- جدول - 74 توزیع فراوانی عاقبت بیماری بر اساس بستری در بخش یا ICU در موارد قطعی.....60



## فصل اول

### مقدمه (Introduction) و بیان مسئله:

در 15 آوریل 2009 و 17 آوریل 2009 CDC (مرکز کنترل و پیشگیری بیماری) دو مورد ثابت شده عفونت انسانی با آنفلوآنزای A پاندمیک (HINI) در آمریکا گزارش کرد. (1) در سال 2009 ویروس HINI حاوی یک ترکیبی واحدی از سگمان های ژنی بود که قبلا در انسان یا حیوان ندیده بود (2) (3) تا 20 سپتامبر 2009 عفونت انسان با ویروس HINI 2009 در 191 کشور تشخیص داده شد (4) اطلاعات بر روی طیفی کلینکی بیماری و فاکتورهای خطر برای شدت بیماری در میان افرادی که بعلت HINI 2009 در بیمارستان بستری می شدند هنوز یک آورژنس محسوب می شود. (5)

در خلال پیک شیوع آنفلوآنزای فصل بیشتر موارد بستری در میان افرادی بود که در سنین زیر 2 سال و بالای 65 سال و همچنین بیمارانی که شرایطی خاص داشته بودند (6) (7). بیشتر 90٪ مرگ و میر مربوط به آنفلوآنزا در بیمارانی بوده که در سنین بالاتر بودند. بیماری های زمینه ای در بیمارانی که با آنفلوآنزای فصلی در بیمارستان بستری می شدند دیده می شود. (نظیر دیابت، بیماری کاردیو واسکولار، نورولوژیک، بیماری ریوی از جمله آسم) (6) (7) (8). و از عوارض شایع آنفلوآنزا می توان پنومونی، عفونت باکتریال همزمان، تشدید بیماری های زمینه ای نظیر CHF نام بود (6) (7) (8) همچنین در اوایل آوریل 2009 موارد مشخصی از بیماران مبتلا به پنومونی و موارد مرگ نامعقول آن از وزارت بهداشت مکزیک گزارش گردید.

سیستم مراقبت اپیدمیوژیک ملی (SINAVE) متوجه شد که بیشتر موارد ابتلا در میان بالغین در گروه سنی 40-20 سال است و ازدیاد موارد آنفلوآنزایی اثبات شده بطور آزمایشگاهی مورد توجه قرار گرفت. (9). با مشخص شدن منشاء خوکی آنفلوآنزای A (HINI) از کودکان آلوده در آمریکا (1) سیستم آورژانس مراقبت بهداشتی مکزیک واکنش سریع نسبت به آن نشان داد. از 24 مارس تا 24 آوریل (2155) مورد پنومونی شدید با 100 مورد مرگ گزارش شد.

که تشکیلات (SINAVE) بلافاصله مشخصات بیمارانی که نیاز به بستری در بیمارستان داشتند و بعنوان پنومونی شدید در نظر گرفته شده بودند را خواستار شد.

در طی این دوره (8817) نمونه نازوفارنکس به آزمایشگاه رفرنس ارسال شد (3664) (42٪) آن برای ساپ تایپ آنفلوانزایی A مثبت بودند که از میان آنها (3528) (70٪) با متد PCR ثابت شده (10).

## کلیات:

**تعریف آنفلوانزا:** بطور کلی بیماری *Influenza like illness* بعنوان بیماری با تب، سرفه، سردرد همراه با یکی یا بیشتر سایر علائم مانند رینوره، کوریزا، ارترلژی، میالژی، ضعف و خستگی ادینوفاژی درد شکم اسهال واستفراغ تعریف می شود.

گریزی به تاریخچه آنفلوانزایی با منشاء خوکی:

آنفلوانزا به عنوان یکی از بیماری های عفونی خوک ها در سال (1918-1919) م طی جهانگیری وسیع بیماری مطرح گردیده و گزارش های باقی مانده از آن زمان حاکی از این واقعیت است که در تعقیب وقوع طغیان بیماری در بین گله های خوک ها مواردی از بیماری در بین اعضای خانواده افرادی که در تماس با این حیوانات هستند نیز رخ داده است.

ویروس آنفلوانزای خوکی نوع زئونوتیک که بعنوان یک بیماری مشترک بین خوک و انسان مطرح است برای اولین بار در سال 1930م از خوک ها و در سال 1974م از انسان جدا شده و مشاهدات بالینی و اپیدمیولوژیک مبنی بر انتقال و ویروس از خوک به انسان از نظر آزمایشگاهی نیز تا قبل از سال 2009 میلادی که آغاز جهانگیری فصلی را به این سال نسبت می دهیم، به اثبات رسیده است.

## تعریف و اهمیت بهداشتی:

آنفلوانزای جدید، نوعی بیماری ویروسی ناشی از ویروس آنفلوانزایی A (H1N1) که جهانگیری آن در اوایل سال 1388 شمسی به عنوان یک بیماری نوپدید، در قاره آمریکا و سپس در سایر جاهای جهان گسترش یافته است و هر چند سرعت انتشار جهانی آن پیش از سایر پاندمی ها ثبت شده قرون گذاشته بوده است. ولی خوشبختانه تا اواسط تابستان سال 1388 چهره خفیف ترین پاندمی آنفلوانزا را به نمایش گذاشته بوده است.

اثرات مخربی بر شالوده بهداشتی کشورهای نظیر کانادا، شیلی، مکزیک، و سایر کشورهای که بار بالایی از آن را متحمل شده اند اعمال ننموده است.

یافته های ناشی از بیماری جهانگیری های قبلی آنفلوانزا حاکی از آن است که بسیاری از رفتارهای ویروسی های آنفلوانزا غیر قابل پیش بینی است. به طوری که الگوی اپیدمیولوژیک بیماری از کشوری به کشور دیگر و حتی در مناطق مختلف یک کشور طی موج های گوناگون جهانگیری ممکن است یکسان نباشد و لذا طبق توصیه اکید کارشناسان سازمان جهانی بهداشت تمام دولت ها و جامعه جهانی بایستی خود را با این موقعیت های پویا تطبیق دهند. (11).

نکته دیگری که در خصوص اهمیت بهداشتی این بیماری مطرح است این واقعیت است که در حال حاضر ویروس پاندمی 1976 پس از گذشت 40 سال همچنان فعال و در جریان است. ویروس آنفلوانزای پرندگان (H5NI) هرچند در فاز سوم پاندمی مربوطه متوقف گردیده ولی همچنان به فعالیت بیمار یزایی خود در پرندگان و انسان ادامه می دهد. و احتمال ورود همزمان این ویروس با یکی از دو ویروسی انسانی آنفلوانزای فصلی یا جدید به بدن انسان یا خوک، وقوع تغییرات ژنتیک و نو پدید ویروسی با ویروانس بسیار بالا و کشندگی بی سابقه پیش از هر زمان دیگری است.

### عامل ۱ تیولوژیک آنفلوانزا:

انفلوانزایی انسان بیماری ویروسی حاد و معمولاً محدود شونده است که بوسیله ویروس های آنفلوانزا تایپ A، B، C ایجاد می شود. و گرچه از طریق دستگاه تنفس منتقل می گردد ولی تظاهرات غیر تنفسی زیادی را به بار می آورد. ویروس های آنفلوانزا جزو RNA ویروس ها و متعلق به خانواده اورتومیگزوویریده می باشند. این ویروس ها به تایپ A، B، C طبقه بندی کرده اند بطوری که تایپ های A و B دارای پوشینه (Envelope) کلیکوپروتینی حاوی همو آکلو تین (H) و نور آمینداز (N) بوده و علاوه بر اینها ویروس های تایپ A چندین ساب تایپ نیز دارند. ویروس هایی که در انسان بیماریزا واقع می شوند معمولاً از مخازن انسانی هستند ولی سوش های نیز در بین خوک ها، اسب ها، پرندگان و ..... یافت شده که از نظر خاصیت آنتی ژنی وابسته به سوش های انسانی بوده و برخی از آنها در انسان نیز بیماریزا واقع گردیده که جدیدترین آنها ویروس آنفلوانزایی پرندگان (H5NI) است. که بیماریزایی آن اولین بار در سال 1997 به اثبات رسیده همچنان ادامه دارد و به انتقال مستقیم از پرندگان به انسان مرگ و میر بالایی را به بار آورده است. (12).

ویروس جدید یکی از ویروس های تایپ A است که براساس شواهد موجود ابتدا از خوک به انسان منتقل گردیده و هرچند آغاز جهانگیری فعلی به ویروس آنفلوآنزای خوکی معروف بود ولی امروزه ویروس آنفلوآنزای جدید A (HINI) نامیده می شود. (13)

ساب تایپ HINI آنفلوآنزا هم در انسان و هم در خوک نسبت به سایر ساب تایپ ها از وفور بیشتری برخوردار است و از نظر ساختمان ژنتیک آمیخته ای از دو ویروس خوکی، یک ویروس انسانی و یک ویروس پرنده می باشد. (14)

### اپیدمیولوژی توصیفی وقوع بیماری:

1- دوره نهفتگی: دوره کمون این بیماری حدود (1-7) روز با احتمال بیشتری 4-1 روز می باشد. در حالی که دوره نهفتگی آنفلوآنزای فصلی در حدود (18-72) ساعت و دوره کمون آنفلوآنزای پرندهگان در انسان قدری طولانی تر بوده و حدود 7 روز در نظر گرفته می شود.

2- سیر طبیعی آنفلوآنزادر انسان:

اغلب موارد آنفلوآنزایی جدید (HINI) خفیف و خود محدود شونده است و طی همهگیری ها نیاز به بررسی پاراکلینیکی ندارد ولی در عین حال در کمتر از 6% موارد نیاز به بستری شدن داشته و در کمتر از نیم درصد موارد منجر به مرگ شده است. (15).

آنفلوآنزای فصلی اغلب بطور ناگهانی شروع می شود. به طوری که گاهی بیماران ساعت شروع آن را نیز به یاد می آورند. این بیماری معمولاً به سردرد، و درد عضلانی آغاز شده به دنبال آن تب و لرز درد مفاصل، بی اشتها و حالت کسالت و ضعف و بی حالی عارض می گردد و در مواردی نادری علائم چشمی نظیر فتوفوی، اشک ریزش وجود دارد. به هنگام حرکت دادن کره چشم نیز بروز می نماید. و هر چند که علائم تنفسی و بخصوص سرفه خشک و ترشح بینی

( رینوره) معمولاً از همان ابتدا وجود دارد ولی بوسیله علائم عمومی شدیدی که به آنها اشاره شد تحت الشعاع قرار گرفته و جلب توجه نمی کند. (16)

آنفلوآنزای جدید نیز دارای همین علائم و نشانه ها است. و تنها تفاوت بارز آن با آنفلوآنزای فصلی، تظاهرات گوارشی است به نحو شایعی در موارد سرپایی به نحو نادرتری در موارد بستری در بیمارستان آنفلوآنزای جدید حادث گردیده است.

این بیماری در اغلب موارد با چهره تحت بالینی یا کم علامت تظاهر نموده خودبخود بهبود می یابد ولی ندرتا مسیر وخیمی را طی خواهد کرد.(14).

### جنبه های تاریخی و ژنتیکی نوپدید ویروسی آنفلوآنزا A (HINI):

حدود 91 سال قبل یعنی در سال 1918 نوپدید ویروسی آنفلوآنزای (HINI) A باعث ایجاد جهانگیری مصیبت باری شده است. این ویروس به طور همزمان از طریق پرندگان وارد بدن انسان و خوک گردیده و حتی شواهدی وجود دارد که در آن زمان از انسان به خوک منتقل شده است. در حالی که ویروس آنفلوآنزای خوکی عامل پاندمی فصلی معروف به ویروس آنفلوآنزای با منشاء خوکی (S-OIV) احتمالاً در تماس با خوک ها وارد بدن انسان شده است. یکی از نتایج تاریخچه و سرنوشت در هم آمیخته و به گره خورده ویروس خوکی و انسانی این است که ویروس (S-OIV) دارای سه قطعه ژنیمشترک با ویروس آنفلوآنزای فصلی A (H1N1) و سه قطعه مشترک با ویروس آنفلوآنزای فصلی A (H3N2) می باشد.

تاریخچه ویروس آنفلوآنزای A (H1N1) با موارد متعدد انتقال بین گونه ای ویروسی از خوک به انسان رنگین شده است. هرچند موارد اسپوردیک انتقال ویروسی از خوک به انسان به اندازه کافی بیماریزا بوده که باعث ایجاد بیماری بالینی واضحی بشود ولی خیلی به ندرت این گونه موارد انسان به انسان و انتشار ویروسی جدید مستلزم کسب عفونت اولیه از خوک بوده است ولی کسب عفونت به معنی انتشار بعدی آن و دارا بودن خاصیت حمله ثانویه در بین انسان ها نبوده و تا زمانی که ویروس حیوانی تغییرات ژنتیک لازم متحمل نشده و قدرت تطابق کامل با بدن انسان را کسب نکرده به طور جدی در بین انسان ها منتشر نشده است و تنها یک مورد کاملاً استثنایی در پایگاه نظامی Fort Dix به اثبات رسیده که حتی در آن مورد هم قابلیت سرایت از انسان به انسان در حد خیلی پایینی قرار داشته است.(17)

### بقا و پایداری ویروس آنفلوآنزای A (HINI) از سال 1918 تا کنون:

ویروس آنفلوآنزای A (HINI) که در سال 1918-1919 میلادی باعث ایجاد جهانگیری مصیبت باری گردیده به مدت بیش از 90 سال به طور مستقیم و غیر مستقیم در بدن انسان و خوک به حیات خود ادامه

داده و با انتقال ژنهای خود به ویروس های جدیدی باعث ایجاد پاندمی ها و اپیدمی های انسانی و حیوانی شده است بطوریکه حتی در ترکیب ویروس A (HINI) عامل جهانگیری فصلی نیز یکی از دو نوع ویروس غیر مرتبط خوکی را تشکیل می دهد.

بر اساس شواهد و استدلال های منطقی، در سال 1918 ویروس جدیدی با منشاء احتمالی پرندگان پا به عرصه وجود گذاشته که دارای مجموعه ای از هشت ژن جدید آنفلوانزا بوده و پس از ایجاد جهانگیری بیماری انسانی از انسان به خوگ نیز انتقال یافته و بدین وسیله به حیات طولانی خود در طبیعت ادامه داده و ویروس عامل جدید نیز یکی از محصولات ژنتیکی آن به شمار می رود. به منظور درک بهتر ساز و کار بقا و تداوم این ویروس طی یک قرن گذشته می توان چنین تصور کرد که ویروس های آنفلوانزای A که طی

دوره زمانی باعث ایجاد جهانگیری‌های و همه‌گیری‌های شده‌اند و ویروس‌های کاملاً جدیدی نبودند بلکه هر یک از آنها به منزله یکی از اعضای ژنتیک (هشت گانه) ویروسی سال 1918 میلادی بوده و در هر مقطعی، یکی از آنها در خط مقدم، قرار گرفته و ظاهراً به شکل ویروس جدید ظاهر شده و لذا طی این یک قرن همواره قطعاتی از ژنوم ویروس A (H1N1) در جریان بوده و تکرار باز ترکیبی (REASSORTMENT) بی‌پایانی و ظهور تعدادی زیادی ویروس با خواص نسبتاً جدید همچنان ادامه خواهد یافت.

شایان ذکر است که ساز و کارهایی که ویروس آنفلوآنزایی پرندگان بوسیله آن از سدهای بین گونه‌ای عبور کرده و باعث ایجاد عفونت در انسان و سایر پستانداران می‌شود و بدین وسیله گونه‌های مبتلا به عنوان میزبان بن بست عمل کرده و یا با انتقال انسان به انسان ویروس موجب تداوم حیات ویروس فراهم می‌کنند شناخته می‌باشد. علاوه بر آن خواصی نظیر عفونت زایی قابلیت سرایت و ویرالانس ویروس از پیچیدگی خاصی برخوردار بوده بوسیله چندین ژن هدایت می‌گردد که هنوز به وضوح شناخته نشده است. و همین قدر مشخص شده است که ویروس آنفلوآنزای تایپ A دارای ژنی است که برای یکی از 16 هموآکلوئین پروتئین سطحی ویروسی و ژن دیگری برای یکی از 9 نور آمینداز پروتئین سطحی کد گردیده است. این پروتئین‌ها که به ترتیب باعث تسهیل اتصال و آزاد سازی ویروس می‌گردند نه تنها در ایجاد عفونت در سلولهای حساس میزبان بلکه در بروز پاسخ ایمنی و کاهش تکثیر ویروس نیز دارای نقش اساسی هستند.

لازم به ذکر است که هرچند از ترکیب 16 هموآکلوئین و 9 نور آمینداز ویروس آنفلوآنزای پرندگان ممکن است 144 نوع ویروس با ویژگی‌های نسبتاً متفاوتی تولید شود ولی تاکنون چنین واقعه رخ نداده و فقط سه ترکیب (H3N2) (H2N2) (H1N1) با بدن انسان تطبیق یافته که خود می‌تواند

حاکی از این واقعیت باشد که لازمه موفقیت کامل ویروس جدید تطابق همه جانبه کلیه ژنهای آن است که برای آورده شدن آن بسیار مشکل می باشد.

شیفت آنتی ژنی در ویروس (H1N1) سال 1918 باعث نوپدیدی ویروس H2N2 سال 1957 و ویروس H3N2 در سال 1968 گردیده که هر یک باعث ایجاد پاندمی شده اند.

با اینکه ویروس H1N1 سال 1918 طی یکصد سال گذشته تدریجا متحول گردیده و از شدت بیماری و مرگ ناشی از آن در پاندمی های بعدی کاسته شده است ولی معلوم نیست آیا این روند با همین آهنگ و تا جایی که دیگر نتواند بیماری شدیدی ایجاد کند یا قادر به بیماری زایی نباشد به پیش می رود؟ یا با تحمل تغییرات عرضه ژنتیک وسیع و موتاسیون های بسیار جدی ویروسی کاملا جدیدی پا به عرصه وجود خواهد گذاشت. که هیچ یک افراد جمعیت جهانی در مقابل آن مصونیتی نداشته و همچون ویروس H1N1 سال 1918 بار دیگری فاجعه بزرگی را به بار آورد.



## تعریف موارد:

**مورد قطعی آنفولانزای A (HINI):** عبارت است از بیمار مبتلا به ناخوشی تنفسی تب دار حاد همراه با مثبت بودن RT-PCR یا کشت نمونه‌های مناسب.

**مورد محتمل آنفولانزایی A (HINI):** عبارت است از بیمار مبتلا به ناخوشی حاد دستگاه تنفسی که از نظر آنفولانزایی A مثبت است ولی RT-PCR وی از نظر H1 و H3 منفی است.

**مورد مشکوک آنفولانزایی A (HINI):** عبارت است از بیمار مبتلا به ناخوشی حاد دستگاه تنفسی که:

1) طی هفت روز قبل از شروع علائم با مورد قطعی آنفولانزای A (HINI) جدید تماس داشته یا:

2) طی هفت روز قبل از شروع علائم به یکی از مناطقی که مورد قطعی آنفولانزای جدید به اثبات رسیده مسافرات نموده است یا:

3) ساکن منطقه است که یک یا چند مورد قطعی آنفولانزای جدید رخ داده است. (18).

## مکانیسم وقوع همه گیرها و جهانگیرهای آنفولانزا:

### تغییرپذیری ویروس آنفولانزا:

مطالعات سرمی نشان داده است که ویروس آنفولانزای جهش‌های آنتی ژن فراوانی دارد و بررسی تغییرات آنتی ژنی توجیه کننده وجود استعداد همه گیری به وسیله ویرومی مورد بحث می باشد زیرا با تغییرات تدریجی ناگهانی که متحمل می شود در مقاطع زمانی مختلف مجدداً افراد جامعه نسبت به آن حساس می گردند و زمینه برای وقوع یک همه گیری یا جهانگیری فراهم می شود.

تغییرات آنتی ژنی ، تنها در پروتئین N (نور آمینداز) و H (همو آگلوتین) ویروس آنفلوآنزا رخ می دهد و اهمیت H بیشتر از N است زیرا H بیشتر از N دستخوش اینگونه تغییرات واقع می شود و ضمناً آنتی بادی ضد H باعث خنثی کردن ویروس نیز می گردد.

شایان ذکر است که به تغییرات آنتی ژنی ویروس آنفلوآنزا در یفت آنتی ژنی (تغییرات جزئی) و شیفت آنتی ژنی (تغییرات گسترده) اطلاق می شود.

### در یفت آنتی ژنی (Antigenic drift) :

به تغییرات جزئی و نسبتاً کوچک همه ساله یا هر چند سال یک بار در ویروس آنفلوآنزایی تایپ A رخ می دهد

در یفت آنتی ژنی گفته می شود و هر ساپ تایی به وسیله همو آگلوتین و نور آمینداز مربوطه نامگذاری می گردد.

تاکنون در ویروس های آنفلوآنزایی انسانی ، 3 همو آگلوتین H1، H2، H3 و 2 نور آمینداز N1، N2 شناخته شده است، هر سوش ویروس به وسیله محل و سال مشتق شدن آن از ساپ تایپ ویروس مشخص می گردد.

مثلاً منظور از 77H3N2 / تگزاس A/ ویروس آنفلوآنزایی تایپ A و ساپ تایپ H3N2 که برای اولین بار در سال 1977 در تگزاس یافت شده است.

بطور کلی پذیرفته شده است که در یفت آنتی ژنی ، ناشی از جهش های است که در قطعات RNA کد شده برای همو آگلوتین یا نور آمینداز رخ داده و منجر به تغییر در یک یا چند اسید آمینه در ساختمان پروتئینی می شود و لذا تغییرات منحصری در خاصیت آنتی ژنی ویروس بوجود می آید.

## شیفت آنتی ژنی (Antigenic shift):

جهانگیری‌ها یا پاندمی‌های بزرگ آنفلونزا معمولاً ناشی از شیفت آنتی ژنی این ویروس می‌باشد. طی شیفت آنتی ژنی، تغییرات ویروسی خیلی شدیدتر از تغییرات ناشی از دریافت آنتی ژنی است و لذا معمولاً مصنوعیتی علیه ویروس جدید در بین افراد جامعه وجود نخواهد داشت مگر در موارد استثنایی شایان ذکر است که ممکن است هیچ گونه ارتباط سرولوژیکی بین هموآگلوتینین و نورآمینداز ویروسی جدید و قدیم وجود نداشته یا ارتباط اندکی وجود داشته باشد و لذا ویروسی جدید با اسم دیگری نامیده می‌شود. از طرفی ممکن است ویروس جدید یکی از ویروس‌های باشد که چندین سال قبل نیز وجود داشته و سالخوردگان جامعه که قبلاً با آن مواجه شده‌اند در مقابل پاندمی جدید ناشی از ظهور مجدد آن مصون باشند

## مسائل بالینی آنفلوئزای جدید (H1N1):

### یافته‌های بالینی:

بیمار با تب، لرز، سردرد، سرفه، گلودرد، اسهال، کوتاه شدن دامنه تنفسی، درد عضلانی، دردهای مفصلی، استفراغ یا اسهال تظاهر می‌نماید

**بیماری در کودکان:** احتمال بروز آنفلوئزای جدید با علائم و نشانه‌های معمول نظیر تب و سرفه در کودکان سنین پایین کمتر از سنین دیگر است. بیماری در شیرخواران ممکن است با علائم تب و بی‌قراری تظاهر نماید و فاقد سرفه و سایر علائم تنفسی باشد ضمناً علائم شدید شیرخواران و کودکان کم‌سن شامل، آبنه، تاکی‌پنه، دیس‌پنه، سیانوز، دهیدراتاسیون تغییر در وضعیت روانی و تحریک پذیری شدید می‌باشد. و کودکان کمتر از پنج سال در معرض خطر بیشتری از عوارض بیماری هستند.

## اهداف و فرضیات :

**الف : هدف اصلی طرح:** بررسی علائم بالینی ، آزمایشگاهی و رادیولوژیکی Influenza like illness

و علائم پنومونی شدید ناشی از آن و نیز محاسبه میزان مرگ و میر در کلیه بیماران بستری شده مبتلا یا مشکوک به آنفلوآنزای (H1N1A) در بیمارستان بوعلی سینا و قدس قزوین.

**ب \_ اهداف فرعی :** تعیین گروه سنی در معرض خطر ابتلا به آنفلوآنزای (H1N1A) در کلیه بیماران بستری شده در بیمارستان‌های بوعلی سینا و قدس قزوین در پاییز 1388 به تفکیک جنس.

- تعیین علائم بالینی آزمایشگاهی و رادیولوژیکی پنومونی شدید ناشی از (H1N1) در کلیه بیماران بستری شده در بیمارستان‌های بوعلی سینا و قدس قزوین.

- تعیین میزان مرگ و میر ناشی از آنفلوآنزای (H1N1) در کلیه بیماران بستری شده در بیمارستان‌های بوعلی سینا و قدس قزوین در پاییز 1388 به تفکیک جنس و سن.

**ج \_ اهداف کاربردی :** آگاهی دادن به جامعه پزشکی در مورد علائم بالینی و آزمایشگاهی و رادیولوژیکی در بیماران مبتلا یا مشکوک به پنومونی ناشی از آنفلوآنزای (H1N1A) در پاییز 1388 در بیمارستان‌های بوعلی سینا و قدس قزوین.

**د \_ فرضیه‌ها با سوال پژوهش :** سیر بالینی و علائم آزمایشگاهی و رادیولوژیکی در بیماران مبتلا یا مشکوک به آنفلوآنزای (H1N1) A چگونه بود؟