

## *Hematologic Findings of Influenza in H1N1 Pandemic in Winter 2015, Mazandaran Province, Iran*

Roya Ghasemian<sup>1</sup>  
Lotfollah Davoodi<sup>2</sup>,  
Sara sadr<sup>3</sup>,  
Mohsen modaberi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Medical Student, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 4, 2018 ; Accepted December 1, 2018)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Influenza is a seasonal respiratory illness that affects all age groups and causes excess mortality. Identifying the clinical manifestations and complications could be of great value in preventing the flue pandemic. Recent H1N1 pandemic is associated with some unusual findings such as thrombocytopenia, leukopenia, and lymphopenia which are not reported in other types of Influenza. Herein we investigate the hematological manifestations of influenza patients.

**Materials and methods:** This study included all patients with flu symptoms attending Sari Imam Khomeyni Hospital and Qaemshahr Razi Hospital, winter 2015. H1N1 influenza infection was confirmed by polymerase chain reaction from nasopharyngeal specimen received through nasopharyngeal swabs according to the National Committee of Influenza guidelines. CBC and WBC differentiation were performed to detect leukopenia, anemia, or thrombocytopenia.

**Results:** In this research 96 patients including 53 (55.2%) females and 43 (44.8%) males (mean age: 43.6±16.9) were studied. Mean WBC of patients were 6.9±2.62×10<sup>3</sup>/cc and leukopenia was detected in 22 (22.9%) patients. The mean platelet count was 100×10<sup>3</sup>/cc and 36 (37.5%) patients were thrombocytopenic. Mean hemoglobin levels were 6.1±1.12 g/dL and anemia was seen in 68 (70.8%) patients. There was no significant association between age, thrombocytopenia and leukopenia.

**Conclusion:** In this study, thrombocytopenia, leukopenia, and anemia were detected in patients infected with H1N1 influenza.

**Keywords:** H1N1 influenza, leukopenia, thrombocytopenia, anemia

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 28 (168): 59-68 (Persian).

\* Corresponding Author: Lotfollah Davood - Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: lotfdavoodi@yahoo.com)

## بررسی یافته های هماتولوژیک آنفلوانزا در اپیدمی آنفلوانزای A:H1N1 در زمستان ۱۳۹۴ استان مازندران

رویا قاسمیان<sup>۱</sup>

لطف اله داودی<sup>۲</sup>

سارا صدر<sup>۳</sup>

محسن مدبری<sup>۳</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** آنفلوانزا یک بیماری فصلی است که هر ساله موجب ابتلا تعداد زیادی از افراد و مرگ و میر می شود. با توجه به قابلیت ویروس برای اپیدمی ها و پاندمی های وسیع در دنیا، شناسایی عوارض و علائم بالینی این بیماری اهمیت زیادی دارد. پاندمی اخیر ویروس H1N1 منجر به علائم و عوارضی گردیده که معمولاً در سایر آنفلوانزاها مشاهده نمی شود، نظیر ترومبوسیتوپنی، لکوپنی و لنفوپنی. با توجه به این یافته ها، بر آن شدیم تا در بیماران مبتلا به آنفلوانزای H1N1، این مارکرهای هماتولوژیک را بررسی کنیم.

**مواد و روش ها:** کلیه بیماران مشکوک به آنفلوانزا که طی زمستان ۱۳۹۴ به اورژانس بیمارستان رازی قائم شهر و امام خمینی (ره) ساری مراجعه کردند، وارد مطالعه شدند. نمونه گیری بر اساس دستورالعمل کشوری جهت انجام آزمایش PCR، در آزمایشگاه بیمارستان انجام شد و پس از تأیید اولیه آنفلوانزا، جهت تعیین سبب-تایپ ویروس به آزمایشگاه رفرنس کشوری در تهران جهت PCR، فرستاده شدند. از کلیه بیماران در زمان بستری، آزمایشات اولیه درخواست گردید که از نظر لکوپنی، آنمی و ترومبوسیتوپنی بررسی شدند.

**یافته ها:** ۹۶ بیمار شامل ۵۳ زن (۵۵/۲ درصد) و ۴۳ مرد (۴۴/۸ درصد)، با میانگین سنی  $۱۶/۹ \pm ۴۳/۶$  سال مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین گلبول سفید  $۱۰^3 /cc \times ۲/۶۲ \pm ۶/۹$  بود. ۲۲ بیمار (۲۲/۹ درصد) لوکوپنیک بودند. میانگین پلاکت  $۱۰^3 \times ۱۰۰ cc$  بود که ۳۶ نفر (۳۷/۵ درصد) ترومبوسیتوپنیک بودند. میانگین هموگلوبین  $۱/۱۲ \pm ۶/۱$  g/dL بود که ۶۸ نفر (۷۰/۸ درصد) از بیماران نیز آنمیک بودند. ارتباط معنی داری بین سن و ترومبوسیتوپنی و لکوپنی وجود نداشت.

**استنتاج:** براساس یافته های مطالعه، در افراد مبتلا به آنفلوانزا، عوارض هماتولوژیک ترومبوسیتوپنی و لکوپنی و آنمی دیده شده است.

**واژه های کلیدی:** آنفلوانزا، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی، آنمی

### مقدمه

هر ساله مواردی از ابتلای انسان به این بیماری، به ویژه از راه تماس با خوک گزارش می شود. این بیماری در انسان

آنفلوانزای خوکی، بیماری ویروسی تنفسی خوک ها است که از ویروس آنفلوانزای نوع A نشأت می گیرد.

E-mail: lotfdavoodi@yahoo.com

مؤلف مسئول: لطف اله داودی - قائم شهر، بیمارستان رازی

۱. دانشیار گروه عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، گروه عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۱/۱۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۶/۱۲/۱۳ تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۹/۱۰

تست لابراتواری ممکن باشد. علاوه بر این، بی ثباتی ویروس آنفلوانزا، عفونت‌های تحت بالینی و دوره نهفتگی کوتاه، پیشگیری و کنترل این بیماری را مشکل می‌سازد. چهار علامت اصلی تب بالای ۳۸ درجه سانتی‌گراد، سردرد، گلودرد، سینه درد و سرفه از علائم اصلی این بیماری هستند که اگر کسی ۲ تا ۳ علامت ذکر شده را داشته باشد، مشکوک به بیماری آنفلوانزای نوع A است. اسهال، استفراغ، تهوع، کوفتگی عضلات، عطسه و آبریزش بینی از علائم فرعی این بیماری است که چنانچه با ۲ تا ۳ علامت اصلی همراه باشد، فرد مشکوک به این بیماری است (۷).

عوارض قابل پیش‌بینی آنفلوانزای H1N1 مشابه آنفلوانزای فصلی انسانی است که شامل درگیری دستگاه تنفسی فوقانی (سینوزیت، عفونت گوش میانی و کروپ)، درگیری دستگاه تنفسی تحتانی (پنومونیا، برونشیت و وضعیت‌های آسماتیک)، عوارض قلبی (میوکاردیت و پریکاردیت)، عوارض عضلانی اسکلتی (میوزیت و رابدومیولیز)، عوارض عصبی (آنسفالوپاتی، آنسفالیت، تشنج و صرع)، دهیدراتاسیون، سندرم شوک توکسیک، نومونیای باکتریال همراه یا بدون پنومونی ویرال)، سپسیس و مرگ، و گاهی تظاهرات هماتولوژیک نظیر آنمی، لکوپنی، لنفوپنی، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی می‌شود. این تظاهرات یافته‌های نسبتاً شایعی در این بیماری هستند (۸-۶). در افراد آنفلوانزایی که بیماری زمینه‌ای دارند و وخامت اوضاع بیش‌تری دارند، ترومبوسیتوپنی و لکوپنی بیش‌تری مشاهده می‌شود که با مورتالیتی بیماران رابطه مستقیم دارد. البته درصد بیمارانی که بر اثر ابتلا به H1N1 دچار ترومبوسیتوپنی و لکوپنی شدند، در مطالعات مختلف متفاوت گزارش شده است. هم‌چنین گزارشات حاکی از قابل استفاده بودن ترومبوسیتوپنی به‌عنوان مارکری جهت تعیین شدت بیماری و عوارض می‌باشد؛ گرچه ارتباط میان لکوپنی با ابتلای به آنفلوانزا H1N1 هنوز مورد بررسی می‌باشد (۸،۷). ترومبوسیتوپنی به‌عنوان مهم‌ترین یافته در آزمایشات هماتولوژیک روتین

از طریق تماس با فرد مبتلا نیز سرایت می‌کند و نشانه‌های معمول آن مشابه علائم آنفلوانزای انسانی است که در موارد پیشرفته، باعث بیهوشی و مرگ می‌شود (۲،۱). بیماری آنفلوانزای خوکی از نوع H1N1 است. همه‌گیری جهانی آنفلوانزا در سال‌های ۱۹۱۸ و ۱۹۱۹ نیز به علت شیوع همین نوع آنفلوانزا بوده است. نوع جدید آنفلوانزا که در سال ۲۰۰۹ در مکزیک و آمریکا کشف شد، ترکیبی از ویروس‌های آنفلوانزای خوکی، انسانی و حاد پرندگان است. پیش از شیوع آنفلوانزای خوکی در مکزیک در سال ۲۰۰۹، مواردی از ابتلای گسترده دامی و انسانی به این بیماری در آمریکا در سال ۱۹۷۶ و در فیلیپین در سال ۲۰۰۷ گزارش شد (۴،۳).

ویروس H1N1 علاوه بر انسان و پرندگان، برخی پستانداران مانند خوک، اسب، سنجاب، نهنگ و سگ آبی را آلوده می‌کند (۵). ایجاد ساب‌تایپ کاملاً جدید آنتی ژنی با Antigenic Shift در فواصل نامنظم و تنها برای ویروس‌های آنفلوانزا زمانی اتفاق می‌افتد که ویروس‌های آنفلوانزای موجود، از پرندگان و سایر حیوانات به انسان منتقل شود یا وقتی که سویه‌های انسانی موجود، ژن‌های جدیدی از ویروس‌های A که حیوانات پستاندار و پرندگان را درگیر می‌کند را کسب کنند (۶). به همین است که ترکیب واکسن آنفلوانزا، باید سالیانه عوض شود (۵). با شیوع آنفلوانزای خوکی در مناطق مختلف جهان، سازمان‌های بین‌المللی بهداشت برای اولین بار با اعلام مرحله ۵ وضعیت هشدار اعلام کردند که شیوع جهانی آنفلوانزای خوکی امری حتمی خواهد بود و در یکی دو ماه اخیر-آذر، دی و بهمن ۹۱- این بیماری در ایران نیز به شدت گسترش پیدا کرده و افراد بسیاری را مبتلا نموده است. شیوع آنفلوانزا مانند سایر عفونت‌های تنفسی، به صورت فصلی و بیش‌تر در سردترین ماه‌های سال است. دوره نهفتگی می‌تواند در محدوده ۱ تا ۷ روز و بیش‌تر احتمال دارد ۱ تا ۴ روز باشد. شباهت علائم بیماری به آنفلوانزای انسانی باعث می‌شود که تشخیص قطعی آن فقط با انجام

(CBC) در بیماران مبتلا به انواع جدید ویروس شامل H1N1، H5N1، H7N1 معرفی شده است. لکوپنی و لنفوپنی به عنوان یافته‌های دیگر معرفی شدند (۹-۷).  
 اتفاق اولیه در پاتولوژی این بیماری، عفونت اپی تلیوم تنفسی است. ویروس در عرض ۶-۴ ساعت در سلول‌های آلوده تکثیر پیدا می‌کند و بعد از آن، ویروس‌ها به سلول‌های مجاور حمله می‌کنند. این سیر گسترش عفونت از کانون‌های معدود به تعداد زیادی از سلول‌های تنفسی، در عرض چند ساعت رخ می‌دهد (۹). سلول‌ها در نهایت دچار نکروز شده و کنده می‌شوند و در برخی مناطق، اپی تلیوم دچار متاپلازی می‌شوند. شدت بیماری با مقدار ویروس دفع شونده در ترشحات متناسب است، بنابراین درجه تکثیر ویروس می‌تواند یک عامل مهم در بیماری‌زایی بیماری باشد (۱۰). با وجود این که در اغلب موارد، علائم و نشانه‌های عمومی مثل تب، سردرد و میالژی هم رخ می‌دهند، ویروس آنفلوانزا در موارد نادری در محل‌های خارج ریوی (شامل خون) دیده می‌شود (۱۱).  
 پاسخ‌های ایمنی بدن به ویروس شامل سلول‌های T تکثیر شونده، سلول‌های T سیتوتوکسیک و فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی (NKs) می‌باشند. عوامل دفاعی میزبان که مسئولیت از بین بردن دفع ویروس و تحلیل بیماری را به عهده دارند، به‌طور خاص مشخص نشده‌اند. دفع ویروس عموماً در عرض ۵-۲ روز بعد از شروع علائم، زمانی که پاسخ‌های آنتی‌بادی سرم و آنتی‌بادی‌های موضعی هنوز با استفاده از روش‌های رایج قابل اندازه‌گیری نیستند، آشکار می‌شود. چنین مطرح شده است که اینترفرون، پاسخ‌های ایمنی سلولی و پاسخ‌های التهابی غیر اختصاصی، همگی در بهبود بیماری نقش دارند. پاسخ‌های CTL نیز ممکن است تا حدی در این زمینه اهمیت داشته باشند (۲). ویروس از راه فراورده‌های خوراکی و خوردن گوشت خوک منتقل نمی‌شود. آنفلوانزای خوکی بیش‌ترین سرایت‌پذیری را در ۵ روز اول بیماری دارد که در بچگی این دوره انتقال تا ۱۰ روز هم می‌تواند طول بکشد. تشخیص بیماری با نمونه‌گیری

در این ۵ روز میسر است (۱۴-۱۲).  
 به دست آوردن ویروس آنفلوانزا در آنفلوانزای حاد از حلق، ترشحات نازوفارنژیال یا خلط امکان‌پذیر است. ویروس معمولاً با استفاده از محیط‌های کشت بافتی یا به طور نادرتر با جنین مرغ در عرض ۷۲-۴۸ ساعت بعد از تلقیح رشد می‌کند. به طور شایع‌تر، تشخیص با استفاده از تست‌های سریع ویروسی که می‌توانند نوکلئوپروتئین یا نورآمینیداز را با حساسیت و ویژگی بالا در حد ۹۰-۶۰ درصد (در مقایسه با کشت بافتی) اندازه‌گیری کنند، امکان‌پذیر است. اسیدهای نوکلئیک ویروس را می‌توان در نمونه‌های بالینی و با استفاده از RT-PCR مشخص کرد. نوع ویروس آنفلوانزا A یا B را می‌توان با ایمونوفلورسانس یا روش‌های HI مشخص کرد و زیر گروه‌ها گلوکونین آنفلوانزای تیپ A(H1)، H<sub>2</sub> و H<sub>3</sub> با استفاده از HI و آنتی‌سرم اختصاصی زیر گروه تعیین می‌شود. روش‌های سرولوژیک برای تشخیص نیاز به مقایسه میزان آنتی‌بادی در سرم تهیه شده در طی بیماری حاد و ۱۴-۱۰ روز بعد از بروز بیماری دارند و می‌توان گفت که ارزش گذشته‌نگر دارند. افزایش ۳ برابر یا بیش‌تر که با HI یا CF اندازه‌گیری شده باشد، یا افزایش قابل توجهی که به روش‌های قابل کشف باشد، برای عفونت حاد تشخیصی هستند. سایر تست‌های آزمایشگاهی عموماً در تشخیص عفونت ویروس آنفلوانزا کمک‌کننده نیستند. شمارش لکوسیتی، متغیر است و معمولاً در اوایل بیماری پایین یا نرمال بوده و بعد به تدریج مختصری افزایش می‌یابد. لکوپنی شدید در عفونت ویروسی یا باکتریال خفیف دیده می‌شود، در حالی که لکوسیتوز در حد بیش از ۱۵۰۰۰ سلول در میکرولیتر، شک به عفونت باکتریال ثانویه را بر می‌انگیزد (۱۰).  
 هدف ما در این مطالعه، بررسی انواع و شیوع و شدت یافته‌های هماتولوژیک آنفلوانزا شامل لکوپنی، لکوسیتوز، ترومبوسیتوپنی و آنمی و هم‌چنین تعیین رابطه بین عوارض هماتولوژیک و شدت و مورتالیته بیماری و تاثیر زمان شروع درمان بود.

## مواد و روش ها

در صورت وجود آنمی، آنمی فقر آهن با اندازه گیری پروفایل آهن و هم چنین در صورت  $MCV > 100$  آنمی ناشی از کمبود ویتامین B12 و فولات با اندازه گیری سطح سرمی آن رد شد. نتایج توسط خون شناس نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. گزارش لکوپنی در آزمایش CBC با گزارش لکوپنی در PBS تطبیق داده و وجود بلاست رد شد. تمامی بیماران تا زمان نرمال شدن پارامترهای خونی حداقل به مدت ۴ هفته به وسیله آزمایشات پیگیری شدند. اگر سیتوپنی طی این مدت اصلاح نشود و یا سیر افزایشنده داشته باشد، با شک به همزمانی بیماری زمینه‌ای با آنفلوآنزا، بیمار از مطالعه خارج شده و بررسی‌های تکمیلی انجام گردید. نحوه جمع آوری داده‌های ما، مشاهده، معاینه بالینی و پرسشنامه و در تجزیه و تحلیل داده‌ها، برای معرفی نمونه‌ها از آمار توصیفی استفاده شد (فراوانی و درصد فراوانی برای متغیرهای کیفی و میانگین و انحراف معیار برای متغیرهای کمی). آمار تحلیلی برای مقایسه و تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها استفاده شد. برای داده‌های کیفی از آزمون مجذوی کای و برای داده‌های کمی از توزیع نرمال برخوردار بودند، سطح معنی‌داری در همه‌ی آزمون‌ها در نظر گرفته شد. هم چنین از تست‌های آماری Chi-square و Independent samples T-test استفاده شد. داده‌های جمع آوری شده توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

## یافته ها

در این تحقیق از ۹۶ بیمار بستری شده با میانگین سنی  $43/60 \pm 16/9$  سال و با تشخیص احتمالی آنفلوآنزا، ۵۳ نفر (۵۵/۲ درصد) افراد مونث و ۴۳ نفر (۴۴/۸ درصد) مذکر بودند. علائم بیماران در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. براساس نتایج، ارتباط معناداری بین لکوپنی، ترمبوسیتوپنی و آنمی با سن افراد وجود نداشت ( $p = 0/063$ ). از ۹۳ بیمار که تشخیص بیماری

این مطالعه به صورت توصیفی-مقطعی بر روی پرونده کلیه بیماران بستری مبتلا به آنفلوآنزا مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) ساری و رازی قائم شهر طی زمستان ۱۳۹۴ اجرا شد و از تمام بیماران در حین بستری کردن، رضایت آگاهانه تحقیقاتی اخذ شد. افرادی که ابتلا به آنفلوآنزا برای آن‌ها با PCR و شواهد بالینی/اپیدمیولوژی ثابت شده و دارای شرایط ورود به مطالعه بودند و وجود بیماری زمینه‌ای شامل لوسمی، مصرف دارو با عوارض سرکوب مغز استخوان، پیوند اعضا، لوپوس و عدم رضایت به شرکت در مطالعه شرایط خروج بیماران از مطالعه بودند. پس از تعیین بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، اطلاعات بیماران شامل اطلاعات دموگرافیک (سن، تحصیلات، محل زندگی (شهر یا روستا) و اطلاعات مدت زمان بیماری، مصرف دارو و یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماران ثبت شده و یافته‌های خونی براساس ثبت ۵ پارامتر شامل تعداد لکوسیت‌ها و شمارش ساب تایپ‌های آن‌ها مثل لنفوسیت و نوتروفیل، اریتروسیت و پلاکت بررسی شد. تعریف سیتوپنی شامل کاهش سه گروه سلولی پلاکت، لکوسیت و اریتروسیت است. کاهش زیرگروه‌های لکوسیت‌ها شامل نوتروفیل و لنفوسیت هم ثبت گردید. در کودکان زیر ۲ سال، شمارش لکوسیت زیر ۶۰۰۰ و بالاتر از ۲ سال، شمارش لکوسیت زیر ۴۰۰۰، لکوپنی تعریف شد. لنفوپنی شامل شمارش کم‌تر از ۱۸۰۰ در زیر ۲ سال و کم‌تر از ۱۰۰۰ بالای ۲ سال بود. نوتروپنی شامل شمارش کم‌تر از ۱۱۰۰ زیر ۲ سال و کم‌تر از ۱۵۰۰ بالای ۲ سال، اندازه هموگلوبین زیر ۲ سال کم‌تر از ۱۰/۵ و بالای ۲ سال کم‌تر از ۱۲/۵ در پسران و کم‌تر از ۱۲/۹ در دختران معیار توصیف آنمی بود. هماتوکریت کم‌تر از ۳۹ درصد در مردان، کم‌تر از ۳۶ درصد در زنان غیرباردار و کم‌تر از ۳۳ درصد در زنان باردار آنمی در نظر گرفته شد.

که از این بین، ۶۸ نفر (۷۰/۸ درصد) مبتلا به آنمی بودند. ۶۲/۵ درصد از افراد (۶۰ نفر) میزان لکوسیت نرمال داشتند، ۱۴/۵ درصد دچار لکوسیتوز و ۲۲/۹ درصد دچار لکوپنی شدند. میانگین لکوسیت  $9/6 \pm 2/62$  بود که از این بین، ۲۲/۹ درصد (۲۲ نفر) لکوپنیک بودند. بررسی ارتباط بین زمان شروع علائم تا بستری با متغیرهای متغیرهای سن، WBC، Hb و PLT نشان دهنده ارتباط معنی داری نبود ( $p > 0/05$ ). بررسی ارتباط بین لکوپنی و لکوسیتوز با نیاز به بستری در بخش ICU، نشان دهنده ارتباطی معنی دار نبود ( $p = 0/494$ )؛ از ۲۲ بیمار مبتلا به لوکوپنی، ۲۱ نفر (۹۵/۵ درصد) نیاز به بستری در بخش ICU پیدا نکردند. از ۶۰ بیمار که میزان لکوسیت نرمال داشتند، تنها تعداد ۹ نفر (۱۵ درصد) در بخش ICU بستری بودند. از ۱۴ بیمار که در آنها لکوسیتوز گزارش شده است، تنها ۲ نفر در بخش ICU بستری بودند. بررسی ارتباط بین آنمی با بستری در بخش ICU، نشان دهنده ارتباطی معنی دار نبود. از ۶۸ بیمار مبتلا به مبتلا به آنمی، ۵۹ نفر (۸۶/۸ درصد) در بخش ICU بستری نبوده‌اند و از ۲۸ بیمار که میزان هموگلوبین نرمال داشتند، تنها تعداد ۳ نفر (۱۰/۷ درصد) در بخش ICU بستری بودند. بررسی ارتباط بین ترومبوسیتونی با بستری در بخش ICU، نشان دهنده ارتباطی معنی دار نبود. از ۳۹ بیمار مبتلا به ترومبوسیتونی، ۶ نفر در بخش ICU بستری بوده‌اند و از ۵۷ بیمار که دارای پلاکت نرمال بودند، تنها تعداد ۶ نفر در بخش ICU بستری بودند ( $p = 0/539$ ). در بررسی ما ارتباط معنی داری بین مرگ بیماران با لکوپنی و لکوسیتوز وجود ندارد ( $p = 0/843$ ). از ۱۴ بیمار مبتلا به لکوسیتوز تنها یک بیمار با مرگ روبرو شده است و ۱۳ نفر بهبود یافتند و هم‌چنین از ۲۲ بیمار مبتلا به لکوپنی، تنها یک بیمار با مرگ روبرو شده است و ۲۱ نفر بهبود یافتند. بررسی ارتباط بین آنمی با میزان مرگ نشان می‌دهد که ارتباط معنی داری بین مرگ بیماران با آنمی وجود ندارد ( $p = 0/971$ ). بررسی ارتباط بین ترومبوسیتونی با میزان

آنفلوآنزا برای آن‌ها قطعی شد، تشخیص بیماری آنفلوآنزا برای ۴۱ بیمار (۴۲/۷ درصد) با روش واکنش زنجیره پلی مراز، ویروس H1N1 مثبت گزارش شد و در ۵۵ نفر (۵۷/۳ درصد) تشخیص براساس علائم بالینی و آزمایشگاهی و سابقه تماس با بیمار مشابه بوده است که جهت PCR ارسال نشدند. در این مطالعه، ۹۳ بیمار مبتلا تحت درمان آنتی ویرال قرار گرفتند که از این تعداد، ۷ مورد (۷/۳ درصد) مرگ ثبت شد.

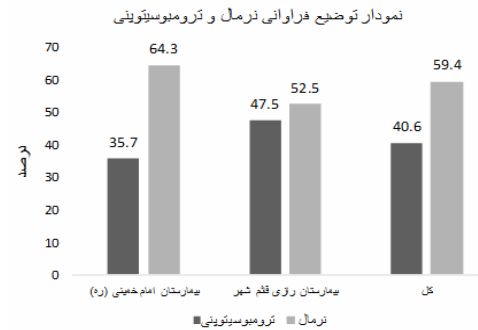
جدول شماره ۱: علائم بالینی ۹۶ بیمار بستری شده با شک به آنفلوآنزای H1N1

علائم	تعداد (درصد)
تب	۸۴ (۸۷/۵)
گلودرد	۹ (۹/۴)
درد سینه	۶ (۶/۳)
آب ریزش بینی	۱ (۱)
میالژی	۷۴ (۷۷/۱)
آرتراژی	۰ (۰)
راش های پوستی	۰ (۰)
سرفه	۴۹ (۵۱)
خلط خونی	۲ (۰)
درد شکم	۱۹ (۱۹/۸)
تهوع	۴۱ (۴۲/۷)
نقص ایمنی	۱۴ (۱۴/۶)
اسهال	۲۱ (۲۱/۹)

در این مطالعه علائم بالینی بر طبق پرسشنامه تهیه شده ثبت گردید که نشان می‌دهد از بین ۹۶ بیمار، بیشترین میزان شیوع بیماری زمینه دیابت و مصرف سیگار به ترتیب (۱۲/۵ درصد) و (۱۰/۴ درصد) بوده است و ۲/۱ درصد از بیماران دچار بیماری‌های کبدی و ۲/۱ درصد اعتیاد به مواد مخدر و COPD، آسم، بدخیمی پروستات، بیماری‌های قلبی و مصرف کورتون هر کدام ۱ درصد از بیماری‌های زمینه‌ای را به خود اختصاص دادند. طبق نمودار شماره ۱، در این تحقیق، ۵۹/۴ درصد از افراد، میزان پلاکت نرمال داشتند و میانگین پلاکت  $10^3 \times 10^3$  بود که از این بین، ۴۰/۶ درصد (۳۶ نفر) ترومبوسیتوپنیک بودند. طبق نمودار شماره ۲، ۲۹/۲ درصد از افراد (۲۸ نفر)، میزان هموگلوبین نرمال داشتند و میانگین هموگلوبین  $12/1 \pm 1/6$  گرم بر دسی لیتر بود

هستند، ولی در نوع فصلی، کودکان و سالمندان بیش تر درگیرند. ثابت شده است که شروع درمان به موقع در هر دو نوع آنفلوآنزای فصلی و پاندمیک برای کاهش مرگ و میر و عوارض روی گروه‌های پرخطر، مهم‌ترین عامل کاهش مرگ‌ومیر است و تاخیر در شروع درمان مهم‌ترین عامل افزایش مرگ و میر است (۱۶). مهم‌ترین عوارض آنفلوآنزا شامل پنومونی اولیه و ویروسی، پنومونی باکتریال ثانویه و پنومونی مخلوط باکتریال و ویروسی می‌باشد و سایر عوارض شامل عود برونشیت مزمن و آسم، سینوزیت، اوتیت مدیا و کروپ در بچه‌ها می‌باشد. برخی عوارض کم‌تر شایع مثل انسفالیت، میوزیت، میوکاردیت، پریکاردیت، سندرم گیلن باره، سندرم شوک توکسیک و گاهی تظاهرات هماتولوژیک نظیر آنمی، لکوپنی، لنفوپنی، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی می‌باشد. این تظاهرات یافته‌های نسبتاً شایعی در این بیماری می‌باشد و لکوپنی و ترومبوسیتوپنی با مورتالیتی بیماران رابطه مستقیم دارد (۷). در افراد آنفلوآنزایی که بیماری زمینه‌ای دارند و وخامت اوضاع بیش‌تری دارند، ترومبوسیتوپنی و لکوپنی بیش‌تری مشاهده می‌شود. البته درصد بیمارانی که بر اثر ابتلا به H1N1 دچار ترومبوسیتوپنی و لکوپنی شدند، متفاوت گزارش شده است (۱۷). در این تحقیق از ۹۶ بیمار بستری شده با تشخیص احتمالی آنفلوآنزا، ۵۳ نفر (۵۵/۲ درصد) افراد مونث و ۴۳ نفر (۴۴/۸ درصد) مذکر بودند که این افراد با میانگین سن بیماران ۱۶/۹ ± ۴۳/۶۰ گزارش شدند. بر اساس نتایج ارتباط معنی‌داری بین آنمی، ترومبوسیتوپنی و لکوپنی با سن بیماران مبتلا به H1N1 آنفلوآنزای وجود ندارد (۰/۰۶۳ p). از مجموع ۹۶ بیمار مورد بررسی، در ۴۱ بیمار (۴۲/۷ درصد) تست واکنش زنجیره پلیمرز، برای ویروس H1N1 مثبت گزارش شده و در ۵۵ نفر (۵۷/۳ درصد) نتایج منفی گزارش شده است و از آن‌جا که نمونه‌ها در فاصل زمانی متغیری از بروز علائم و هم‌چنین در موارد متعددی بعد از دریافت داروی ضد ویروس اخذ گردید، به همین دلیل به‌نظر می‌رسد مثبت شدن تنها

مرگ نشان می‌دهد که ارتباط معنی‌داری بین مرگ بیماران با ترومبوسیتوپنی وجود ندارد (۰/۴۳۷ p) و از ۳۹ بیمار مبتلا به ترومبوسیتوپنی تنها ۴ بیمار با مرگ روبرو شده‌اند.



نمودار شماره ۱: فراوانی میزان پلاکت در بیماران مبتلا به آنفلوآنزای بستری شده در بیمارستان رازی قائمشهر و امام خمینی ساری زمستان ۱۳۹۴



نمودار شماره ۲: فراوانی میزان هموگلوبین در بیماران مبتلا به آنفلوآنزای بستری شده در بیمارستان رازی قائمشهر و امام خمینی ساری زمستان ۱۳۹۴

## بحث

آنفلوآنزا یک بیماری حاد دستگاه تنفسی است که در اثر عفونت با ویروس‌های آنفلوآنزا ایجاد می‌شود. در این بیماری راه‌های تنفسی فوقانی و تحتانی درگیر می‌شوند و اغلب نشانه‌های سیستمیک و علائم عمومی مثل تب، میالژی و ضعف نیز دارند. همه‌گیری‌های آنفلوآنزای فصلی تقریباً در زمستان هر سال رخ می‌دهد و این همه‌گیری‌ها باعث ابتلا قابل توجه در جامعه شده است (۱۵). در آنفلوآنزای پاندمی، تمام گروه‌های سنی در خطر عفونت

در این مطالعه ترومبوسیتوپنی ۴۰/۶ درصد (۳۶ نفر) گزارش شده است که در مطالعه Wiwanitkit در سال ۲۰۱۳ ترومبوسیتوپنی به عنوان مهم ترین یافته CBC در بیماران مبتلا به انواع جدید ویروس شامل H7N1، H5N1، H1N1 معرفی شده است که در این مطالعه نیز میزان ترومبوسیتوپنی ۴۲ درصد گزارش شده است و لکوپنی و لنفوپنی به عنوان یافته های دیگر معرفی شدند (۲۰).

نتایج مطالعه ما نشان می دهد ارتباط معنی داری بین بستری افراد در بخش ICU با لکوپنی و ترومبوسیتوپنی و آنمی جود ندارد. در مطالعه Venkata و همکاران که در سال ۲۰۰۹ در ۱۰۵۳ بیمار مبتلا به آنفلوانزا H1N1 انجام شد، ۴۷ درصد بیماران در بخش ICU بستری شدند و در این افراد ترومبوسیتوپنی بیش تر گزارش شده است (۲۱) که با نتایج مطالعه ما که در بیماران بستری ۵۰ درصد ترومبوسیتوپنی گزارش شده است، هم راستا است.

در مطالعه Lopez و همکارانش در سال ۲۰۰۹ در سویس بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به آنفلوانزا H1N1 بستری در بخش ICU انجام شد و در این افراد ترومبوسیتوپنی نیز ۴۵ درصد گزارش شده است (۲۲). این علامت از چند جهت حائز اهمیت است: نکته اول این است که میزان مورتالیتی و بستری در ICU با بیماران مبتلا به آنفلوانزا با این اختلالات بیش تر است. دوم این که به نظر می رسد می توان از این یافته در تشخیص کلینیکی آنفلوانزای A/H1N1 کمک گرفت، در واقع این یافته ها می توانند نوعی مارکر آزمایشگاهی برای افتراق آنفلوانزا از سایر بیماری ها محسوب گردند (۲۰، ۲۲). البته این تغییرات، بیماری را در تشخیص افتراقی سایر بیماری ها نظیر تب های خونریزی دهنده قرار می دهد که باید آن ها را نیز مد نظر قرار داد (۲۳، ۲۴). با داشتن سابقه مطالعاتی قوی، گاهی از انجام مداخلات تشخیصی و درمانی بی مورد مانند آسپیراسیون مغز استخوان جلوگیری می شود.

۴۱ مورد از ۹۶ مورد بستری، عفونت مشکوک به H1N1 جای تردید داشته و مربوط به عدم انجام تست در نمونه های فاقد شرایط لحاظ شده یا ارسال نمونه پس از بهبودی بیمار بوده است. در واقع چون ۵۵ بیمار دارای علائم و نشانه های بالینی و اپیدمیولوژیک کافی برای تشخیص آنفلوانزا بودند و دلیل منفی شدن تست، نمونه های نامناسب بوده است، به عنوان نمونه های مثبت آنفلوانزا وارد مطالعه شدند.

در این مطالعه میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به ۷/۳ درصد H1N1 درصداً گزارش شده است که در مطالعه صالحی و همکارانش در بیمارستان سینای تبریز بر روی ۴۰ بیمار با عفونت اثبات شده آنفلوانزای H1N1، میزان مورتالیتی ۲۰ درصد گزارش شده و اکثر بیماران فاقد علائم زمینه بودند (۱۸) که با نتایج مطالعه ما هم راستا نمی باشد که می توان به علت محدود بودن تعداد نمونه ها باشد. در این مطالعه تب، سرفه و میالژی، شایع ترین علائم بالینی بوده است که در مطالعه Cao در چین در سال ۲۰۰۹ نیز از شایع ترین علائم در بیماران تب و سرفه گزارش شده است که با نتایج مطالعه ما هم راستا است (۱۹) که می تواند به علت شرایط جوی یکسان هر دو در مناطق آب و هوایی آسیایی اشاره کرد.

در مطالعه حاضر، لکوپنی ( $WBC < 4000$ ) و لکوسیتوز ( $WBC > 10000$ ) به ترتیب ۲۲/۹ درصد و ۱۴/۶ درصد بودند. در حالی که در مطالعه Cao به ترتیب ۲۱/۴ درصد و ۹/۲ درصد (۱۸) و در مطالعه ایالات متحده به ترتیب ۲۰ درصد و ۱۸ درصد بیماران لکوپنی و لکوسیتوز داشتند (۱۸).

در مطالعه Rodriguez و همکاران در سال ۲۰۱۲ که بر روی ۹۶۵ بیمار آنفلوانزایی انجام شد، ترومبوسیتوپنی به عنوان مارکری جهت تعیین شدت بیماری و عوارض بود، اما ارتباط میان لکوپنی با ابتلای به آنفلوانزا H1N1 هنوز مورد بررسی بود (۱۷). نتایج مطالعه ما در زمینه کاهش میزان لکوسیت در بیماران مبتلا به آنفلوانزا H1N1 هم راستا با سایر مطالعات می باشد.



## References

1. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292(11): 1333-1340.
2. Kim JK, Jeon JS, Kim JW, Kim GY. Correlation Between Abnormal Platelet Count and Respiratory Viral Infection in Patients From Cheonan, Korea. *J Clin Lab Anal* 2016; 30(3): 185-189.
3. Sandbulte MR, Spickler AR, Zaabel PK, Roth JA. Optimal use of vaccines for control of influenza A virus in swine. *Vaccines (Basel)* 2015; 3(1): 22-73.
4. Babamahmoodi F, Haghshenas MR, Ahangarkani F, Davoudi A, Ashkezari EA, Davoodi L. Survey of Mortality Due to Influenza A in North of Iran, 2015-2016. *Curr Respirat Med Rev* 2017; 13(2): 110-114.
5. Azizi F, Jan Ghorban M, Hatami H. Epidemiology and control of common diseases in Iran. Tehran: Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services: 2008.
6. Callahan JR. 50 Health Scares that Fizzled. Santa Barbara, California: ABC-CLIO; 2011.
7. Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, Poland GA. 2009 H1N1 Influenza. *Mayo Clinic Proceedings* 2010; 85(1): 64-76.
8. Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C, Reina R, Neira J, Ceraso DH, et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(1): 41-48.
9. Nickel CH, Stephan F, Dangel M, Blume K, Gehrlich R, Dumoulin A, et al. First wave of the influenza A/H1N1v pandemic in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2009; 139(51-52): 731-736.
10. Wiener C, Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, et al. *Harrison's principles of internal medicine, self-assessment and board review*. 19<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill; 2008.
11. WHO. Pandemic influenza preparedness and response: WHO guidance document. Geneva: World Health Organization; 2009.
12. Chan CH, Lin KL, Chan Y, Wang YL, Chi YT, Tu HL, et al. Amplification of the entire genome of influenza A virus H1N1 and H3N2 subtypes by reverse-transcription polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 2006; 136(1-2): 38-43.
13. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009; 324(5934): 1557-1561.
14. Sheu T, Garten R, Smith C, Barnes J, Myrick A, Hillman M, et al. Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2009; 58: 1-3. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/m58d0428a1.htm>. Accessed May 2, 2018.
15. Zarinfar N, Eshrati B, Khorami S, Ahmadelou M, Anbary Z, Dehgan H. Mortality due to the 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Markazi Province of Iran. *J Arak Med Univ Sci* 2012; 14(6): 66-72 (Persian).
16. Izadi M. Influenza H1N1. A new swine origin. Tehran: kherad ava; 2010.
17. Rodríguez A, Alvarez-Rocha L, Sirvent JM, Zaragoza R, Nieto M, Arenzana A, et al. Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and

- Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) for the diagnosis and treatment of influenza A/H1N1 in seriously ill adults admitted to the intensive care unit. *Med Intensiva* 2012; 36(2): 103-137.
18. Saleh P, Noshad H, Naghili B. Clinical manifestations of patients with novel H1N1 infection hospitalized in Infectious Disease ward, Sina hospital, Tabriz, Iran. *Arch Clin Infect Dis* 2010; 5(4): 200-205 (Persian).
  19. Cao B, Li XW, Mao Y, Wang J, Lu H-Z, Chen Y-S, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009; 361(26): 2507-2517.
  20. Wiwanitkit V. H7N9 influenza-the laboratory presentations: a letter to editor. *Asian Pac J Trop Biomed* 2013; 3(7): 584-585.
  21. Venkata C, Sampathkumar P, Afessa B, editors. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza infection: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(9): 798-805.
  22. Lopez-Delgado JC, Rovira A, Esteve F, Rico N, Manez Mendiluce R, Ballus Noguera J, et al. Thrombocytopenia as a mortality risk factor in acute respiratory failure in H1N1 influenza. *Swiss Med Wkly* 2013; 143: w13788.
  23. Merakoulis G, Alexopoulos EC, Belezos T, Panagiotopoulou E, Jelastopulu E. Lymphocyte to monocyte ratio as a screening tool for influenza. *PLOS Curr* 2010; 29, 2.
  24. Huang SY, Lee K, Wang L, Liu JW, Hung SC, Chen CC, et al. Use of simple clinical and laboratory predictors to differentiate influenza from dengue and other febrile illnesses in the emergency room. *BMC Infect Dis* 2014; 14(1): 623.

Archive