

انفلوآنزای پرندگان، انفلوآنزای خوکی و انفلوآنزای فصلی

محمود پناهی

استاد بیماریهای عفونی

پس گروه‌های زیادی از پرندگان مثل پرندگان اهلی، پرندگان وحشی و پرندگان مهاجر نقشی اساسی در بقاء بیماری در طبیعت دارند. با آلوده شدن زمین‌های مزروعی و کشتزارها، با مدفوع این پرندگان حیوانات مختلف از جمله پستانداران مانند خوک و سگ دچار بیماری انفلوآنزا می‌شود. مرغان دریایی می‌توانند حیوانات دریایی مثل فیل دریایی و خوک دریایی و نهنگ‌ها را آلوده نمایند. احتمالاً در چرخه ویروس انفلوآنزا در طبیعت حیوانات دریایی، مرغان، حیوانات گوشتخوار دیگر و پستانداران و گروه‌های حیوانات دیگر می‌توانند نقش داشته باشند. انسان با تماس با حیوانات مختلف آلوده مثل ماکیان - اردک، خوک، و گهگاه بعضی گوشتخواران ممکن است مبتلا به ویروس انفلوآنزا گردد.

ویروس‌های انفلوآنزا در حیوانات دارای ریسپتورهای اختصاصی هستند که این گیرنده‌ها ویروس انفلوآنزای خاصی را می‌پذیرند. در مواردی ویروس انفلوآنزا مربوط به حیوان خاصی وارد بدن میزبان غیراختصاصی خود می‌شود. انطباق ویروس به گونه میزبان جدید یک پروسه پیچیده‌ای دارد که شامل انطباق به یک ریسپتور جدید سلولی می‌باشد، این تغییرات میزبان شامل سه پدیده مهم و اساسی است که عبارتند از: (۱-۳)

۱. تغییر در تروپیسیم سلولی.
 ۲. ایجاد تغییرات در ایمنی فطری و ذاتی میزبان.
 ۳. بالاخره تغییر در مکانیسم‌های انتقال ویروس.
- برای این که یک ویروس انفلوآنزای مثلاً مرغی تبدیل به ویروس انفلوآنزای میزبان دیگر از جمله انسان شود باید ویروس

ویروس‌های انفلوآنزا از فامیل اورتومیگرو ویریده‌ها می‌باشند. این ویروس‌ها حداقل از ۴۰۰ سال پیش هر ۱-۳ سال موجب اپیدمی‌های بزرگ شده‌اند. پاندمی‌ها و یا اپیدمی‌های جهانگیر این ویروس‌ها هر ۱۰-۲۰ سال یک بار در اقصی نقاط دنیا بروز کرده و موجب مرگ و میر بالایی شده و هزینه‌های هنگفتی در کنترل، درمان و پیشگیری آن صورت گرفته است، لذا گروه ویروس‌های انفلوآنزا یکی از عوامل سنگین‌ترین تحقیقات پزشکی دنیا بوده و هست.

انفلوآنزا یک بیماری مشترک انسان و حیوانات مختلف مثل پرندگان، اسب، سگ، خوک، حیوانات دریایی مثل خوک دریایی و ... می‌باشد. حیوانات به عنوان مخزن ویروس می‌توانند نقش مهمی در انحراف آنتی ژنی ویروس و تغییرات ساختمانی آن به وجود آورند و در نتیجه شکل جدیدی از ویروس انفلوآنزا پدیدار گردد. نکته‌ای که در تهیه واکسن‌های انفلوآنزا گاهی مشکل‌ساز بوده و اثرات حفاظتی واکسن‌های جدید را کم‌رنگ می‌نماید (۱).

از جمعیت پرندگان، اردک؛ مخزن خاموش اکثر ویروس‌های انفلوآنزا می‌باشد و بدون این که خود بیمار شود ویروس را از طریق مدفوع دفع کرده و موجب آلودگی محیط و سایر پرندگان مثل مرغ خانگی، غازها، مرغ نوروژی و پرندگان دیگر می‌شود و احتمالاً در این جمعیت پرندگان ویروس انفلوآنزا تظاهرات بیماری تا مرگ و میر را تولید می‌نماید. حیوانات گوشتخوار از جمله گربه‌سانان مثل ببر، پلنگ، پوما با شکار پرندگان آلوده به ویروس - دچار بیماری می‌شوند.

احتمالا از ۱۹۱۸ تا سال ۱۹۵۷ در گردش بوده تا در ۱۹۵۷ پاندمی ویروس جدید آسیایی (H2N2) موجب خاموش کردن ویروس (H1N1) شد. ویروس (H2N2) تا سال ۱۹۶۸ مرتب در سراسر دنیا در چرخش بوده تا این که یک انحراف آنتی ژنی در این ویروس پیدا شد و انفلوانزای A(H3N2) بروز نمود محل بروز هنگ گنک بود. ویروس A(H1N1) که از سال ۱۹۷۷ دوباره ظاهر شد جایگزین ویروس A(H3N2) نشد. بلکه هر دو با هم در گردش قرار گرفتند و هر دو ویروس در انسان بیماری زا می باشند (۱، ۳، ۵).

ویروس A(H1N1) پاندمیک، یک ویروس جدید است و هنوز شناسایی زیادی در مورد آن وجود ندارد، انفلوانزای پرندگان A(H5N1) در تایلند چند گربه محلی و سگ را مبتلا کرده، به علاوه در سال ۲۰۰۴ انفلوانزای اسبی (H3) نیز یک سگ را مبتلا کرده است. لذا در حیوانات مختلف مثل گیاهخواران، گوشتخواران و جمعیت پرندگان و حیوانات دریایی به صورت انتقال متقاطع انفلوانزا ولی به تعداد محدود و معدود گزارش شده ولی انتقال بیماری انفلوانزا از سگ و گربه به انسان تا به حال گزارش نشد.

ویروس های انفلوانزا غیر از بروز پدیده پاتولوژیک کلاسیک خود که به صورت تب، سرفه، درد گلو، افزایش ترشحات چشم و بینی، خستگی، کوفتگی و ... می توانند سندرم های خطرناک برای انسان تولید کنند مثل پنومونی، میو کاردیت، پریکاردیت، مننژیت آنسفالیت، سندرم ری و میوزیت (۵، ۶).

در این شماره از مجله مقاله ای در مورد بررسی سرولوژی ویروس انفلوانزای H9N2 در کارگران مراکز صنایع طیور چاپ شده است. لذا به بهانه این مقاله فزاهایی از ویروس های خانواده انفلوانزا و پدیده های مولود آن از گذشته دور و احتمال سونامی های جهانگیر آن در انسان، و حیوانات خصوصا پرندگان به دلیل پاندمی انفلوانزای A(H1N1) به اطلاع همکاران و دست اندرکاران بهداشت و مسایل پزشکی می رسد. ویروس های avian دارای زیر تیپ های متعددی است که بیشتر در پرندگان مثل اردک، بوقلمون، مرغ خانگی و بعضی پرندگان دیگر پیدا میشود. در انسان از ویروس های انفلوانزای پرندگان چهار زیر تیپ دارای قدرت بیماری زایی بالا می باشند. این چهار گروه عبارتند از H5N1، H7N3، H7N7 و H9N2 (۷).

مربوطه بر این سدهای موجود فائق آید تا در میزبان با گونه جدید بیماری زا گردد.

قبل از سال ۱۹۱۸، ویروس انفلوانزای انسانی به خوبی شناخته شده بود ولی هیچوقت تا آن زمان بیماری انفلوانزا در خوک ها گزارش نشده بود. در سال ۱۹۱۸ در نمایش بزرگ سالانه خوک ها در ایالت آیوای آمریکا (۳۰ سپتامبر تا ۱۵ اکتبر) انفلوانزای A(H1N1) خوکی برای اولین بار در انسان ملاحظه شد و پاندمی این بیماری ۴۰-۵۰ میلیون در سراسر دنیا کشتار داد. بررسی های پاتولوژی و تابلو بالینی، انفلوانزای خوکی و نوع انسانی و (فصلی) را مشابه هم نشان داد. انفلوانزای خوکی وقتی در انسان تأیید شد که شوپ^۱ که یک دامپزشک بود از یک خوک بیمار از طریق فیلترای ترشحات رینوفارنگس، ویروس را به حیوان سالم دیگر منتقل نمود و در تحقیقی دیگر سرم انسان آلوده به A(H1N1) توانست ویروس انفلوانزای خوکی تهیه شده از خوک را نوترالیزه نماید. این عمل در سرم تمام بیماران بهبود یافته مثبت و در افراد سالم منفی گزارش شد. بدین ترتیب در سال ۱۹۱۸ رابطه انفلوانزای خوکی در خوک و انسان مشخص شد (۳، ۴).

ساختمان ویروس های انفلوانزا

از گروه ویروس های RNA دار بوده و ویروس انفلوانزای فصلی دارای سه تیپ می باشد، A و B و C که این تقسیم بندی بر اساس نوکلئوپروتئین (NP) و پروتئین ماتریگس (MI) ویروس می باشد. انفلوانزای A بر اساس خصوصیات آنتی ژنی هماگلو تینی (HA) و نورآمی نیداز (NA) به زیر تیپ های متعدد تقسیم می شود. زیر تیپ های HA به تعداد ۱۶ و زیر تیپ های NA برابر ۹ عدد می باشد. شناسایی یک تیپ ویروس انفلوانزا بر اساس تیپ آنتی ژنی NP یعنی (A, B, C) میزبان اصلی ویروس، منطقه جغرافیایی، شماره گونه ویروس و سال جدا کردن ویروس می باشد. مثل influenza A/ californi/ 10/78. (۱، ۵، ۶).

در طول تاریخ پزشکی، سه زیر تیپ از ویروس های انفلوانزا A در انسان موجب پاندمی شده اند. ویروس خوکی (H1N1)

¹ Shope

دیگر از ۱ تا ۹ که در پروتئین‌های سطحی نورآمی نیداز (NA) قرار دارد. پروتئین اول موجب تسهیل چسبندگی و attachment ویروس و دومی موجب Release و آزاد شدن ویروس می‌گردد (۶، ۱۰).

در این مقاله مورد بحث مسایل سرولوژی و ملکولی آلودگی به انفلوآنزای مرغی (H9N2) در کارکنان صنعت طیور نوشته شده است. در این مطالعه سعی شده که آلودگی ساب کلینیکال به ویروس H9N2 در رابطه با حرفه صنعت مرغداری در کارمندان و کارکنان کشتارگاه‌ها، مرغداریها و کلینیک‌های طیور بررسی شود. که با انجام تست مهار هم‌آگلوتیناسیون و RT-PCR با برداشت از ترشحات گلو و بینی صورت گرفته است. تست RT-PCR ترشحات بینی و گلو منفی ولی تست مهار هم‌آگلوتیناسیون در کارکنان کشتارگاه‌ها با عیار بالاتر (۱/۱۶۰) و در کارمندان مراکز با تماس کمتر ۱/۴۰ گزارش شده است. این مطالعه نشان می‌دهد که به دلیل آلودگی بالای طیور به انواع ویروس‌های پرندگان و از جمله H9N2 تماس مستقیم و مستمر با خون و ترشحات بدن این پرندگان، احتمالاً از طریق پوست دست و نیز با احتمال کمتر ترشحات پراکنده مرغان در فضا در کشتارگاهها و ورود این ترشحات به چشم - بینی - دهان، آلودگی ساب کلینیکال H9N2 در این کارگران بروز نموده است. البته احتمالاً اگر بر ویروس‌های طیوری دیگر مثل A(H7N1) و A(H5N1) که آنها نیز منشأ طیوری دارد و یا سایر ویروس‌های پرندگان که احتمالاً میزبان‌های متعدد مشترک دارند بررسی انجام شود، ممکن است تست HI انسان‌هایی که این پرندگان را کشتار می‌نمایند نیز مثبت گردد، قابل ذکر است ویروس H9N2 به همراه سه ویروس دیگر (H5N1) و (H7N3) و (N7N7) پاتوژنی سبب بالاتری نسبت به سایر ویروس‌های پرندگان برای انسان دارند، که این موضوع می‌تواند اهمیت بیشتری برای مطالعه آلودگی در انسان داشته باشد. ولی نکته مهم در آلودگی به این زئونوزیس‌ها - ایمنی فطری و ذاتی بدن انسان نسبت به آلودگی به آنهاست و عدم قدرت تطبیق اکثر آنها در زندگی در سلولهای بدن انسان و نیز عدم شناسایی گیرنده‌های (رستپور) سلولهای بدن به این ویروس‌هاست. در این رابطه مکانیسم نقل و انتقال این ویروس‌های پرندگان به سلولهای بدن و انسان نیز مسأله پیچیده و

انفلوآنزای A(H5N1) میلیون‌ها پرنده را در تعداد زیادی از کشورهای آفریقایی، آسیایی و اروپایی از بین برده است. محققان آینده‌نگر، نگران هستند که همراه شدن ویروس انفلوآنزای انسانی با ویروس انفلوآنزای مرغی H5N1 و یا H9N2 موجب فراهم آمدن فرصتی خواهد شد که محتویات ژنتیکی بین دو ویروس در بدن میزبان مشترک تبادل پیدا نمایند و احتمالاً یک ویروس انفلوآنزای A جدید با قدرت بالای انتقال به انسان و کشندگی بالا تولید شود (۷، ۸). از سال ۱۹۹۷ که H5N1 شایع شد موارد زیادی از آلودگی انسان به این ویروس گزارش شد، در حالی که قدرت آلودگی ویروس شدیداً افزایش یافته بود (Hyper Pathogenic A Influenza) HPAI(H5N1) ولی به دلیل این که سد میزبانی پرندگان و انسان در این ویروس کاملاً از بین نرفته است ویروس سهولت نمی‌تواند از این سد عبور نماید لذا out break‌هایی از H5N1 بروز نمود ولی ما شاهد پاندمی آن نشدیم. (۷-۹).

در ۱۸ ژانویه ۲۰۰۹ یک زن چینی در یک روستا در چین به علت انفلوآنزای A(H5N1) فوت نمود و از آن زمان تا به امروز یعنی در کمتر از ۹ ماه در ۱۲ کشور دنیا ۲۴۸ نفر انسان به علت انفلوآنزای پرندگان (H5N1) از بین رفته‌اند در حالی که در همین مدت میلیون‌ها پرنده با ابتلا به ویروس H5N1 در آسیا، آفریقا و اروپا نابود شده‌اند (۸، ۹).

تمام زیر تیپ‌های انفلوآنزای A در پرندگان تطابق پیدا کرده‌اند ولی گونه‌های (Strain) این زیر تیپ‌ها این طور نیست مثلاً ویروس پاندمیک اخیر هم در انسان و هم در پرندگان تطبیق پیدا نموده‌اند. تفاوت‌های ژنتیکی در این موضوع اهمیت دارد. از جمله پروتئین PB2 یا RNA پولی مرز این ویروس‌هاست. ویروس‌های avian در پروتئین PB2 در وضعیت ۶۲۷ یک Glu دارد ولی ویروس انفلوآنزای انسانی در وضعیت ۶۲۷ دارای Lys می‌باشد (۸، ۹). در مورد هم‌آگلوتی نین (HA) ویروس avian به رسپتور اسیدسیالیستیک ۳ و ۲- α متصل می‌شود ولی هم‌آگلوتی نین انفلوآنزای انسانی به رسپتور اسیدسیالیستیک ۶ و ۲- α اتصال پیدا می‌نماید و جالب این که ویروس انفلوآنزای خوکی به هر دو متصل می‌شود (۹، ۱۰).

هر ویروس انفلوآنزا A دارای کد ژنی ۱ از ۱۶ است که در سطح پروتئین‌های هم‌آگلوتی نین قرار دارد (HA) و کد ژنی

و اپیدمی انفلوانزای آن سال را تحمل نموده‌اند ایمنی نسبی به ویروس پاندمی اخیر دارند. در سال ۱۹۵۷ که اپیدمی ویروس A(H1N1) ظاهر شد با پیدایش پاندمی انفلوانزای A(H2N2) در آن زمان اپیدمی A(H1N1) محو شد و بتدریج پایان یافت (۱۳، ۱۴).

مارگارت چان، دبیر کل سازمان جهانی بهداشت در ۱۱ ژوئن ۲۰۰۹ وضعیت پاندمی انفلوانزای اخیر را فاز ۶ بیان داشت که معنای انتقال اکتیو در مقیاس جهانی دارد. گر چه تا به حال موارد مرگ و میر انفلوانزا کاملاً پایین بوده ولی مرور تاریخ انفلوانزا نشان می‌دهد که شرایط می‌تواند در موج جدید پاندمی به سوی وضعیت بد گرایش پیدا نماید. خوشبختانه شرکت‌های دارویی دنیا مشغول ساخت واکسن و داروهای جدید هستند ولی اگر حتی به جای ساخت واکسن انفلوانزای فصلی، واکسن انفلوانزای A(H1N1) بسازند، این تعداد واکسن برای تمام مردم جهان کافی نخواهد بود. ضمن اینکه بسیاری از واکسن‌های در دست تهیه با قراردادهای متعدد توسط کشورهای ثروتمند پیش خرید شده است (۱۳، ۱۴).

مبانی راهنمای جهانی در واکسن انفلوانزای A(H1N1)

۱. تشکیلات جهانی باید اقدام به حمایت از تمام مردم نمایند، مردم فقیر و ثروتمند
 ۲. واکسیناسیون باید در مناطق با نیاز اپیدمیولوژی بیشتر اولویت داشته باشند.
 ۳. کشورهای پیشرفته و کارخانه‌های سازنده واکسن باید توافق سریع در استفاده واکسن در کشورهای در حال توسعه داشته باشند.
 ۴. کارخانه‌های سازنده واکسن باید استراتژی ردیف قیمتی دارو را به کشورهای در حال توسعه اعلام نمایند.

۵. واکسن باید به کشورهای در حال توسعه همان زمان تحویل شود که به کشورهای توسعه یافته تحویل می‌شود (۱۵-۱۷).
 درمان بیماری‌های حاصله از ویروس‌های انفلوانزا دارای اهمیت زیاد است شروع درمان ضد ویروسی در ۴۸ ساعت اول شروع بیماری یک ضرورت است. در مورد انفلوانزای H3N2، آمانتادین و ریمانتادین به دلیل مقاومت ویروس توصیه نمی‌شود، ولی این داروها بر انفلوانزای H1N1 مؤثر است به

غامضی است که خود بصورت یک سد مانع عبور ویروس از سلولهای طیور به سلولهای بدن انسان می‌شود (۶، ۸، ۱۰).

در مطالعات انجام شده توسط همکاران دیگر در شیراز نشان داده شد که از سال ۱۹۹۸ تاکنون یک اپیدمی انفلوانزا در صنعت مرغداری بروز نموده و ویروس A(N9N2) عامل آن می‌باشد ولی چون بیماری سبک بوده و نیاز به هزینه زیاد برای ریشه‌کنی ویروس H9N2 بوده، عملاً اقدامی صورت نگرفته است. در همین مطالعه در شیراز در اپیدمی دیگر ویروس انفلوانزای H9N2 با سایر ویروس‌های پاتوژن همراه شد و در طیور برونشیت‌های نکره‌وزان تولید نمودند و نیز ویروس انفلوانزا H9N2 با مایکوپلاسما گالی سبتیکوم در مزارع مرغداری این منطقه مرگ و میر زیادی تولید نموده است (۱۰، ۱۱، ۲۲، ۲۳).

دانشمندان در شیراز در این اپیدمی هم ویروس شبیه اورتومیگرو ویروس پیدا نمودند که باز هم H9N2 تأیید شد و با تهیه واکسن غیرفعال انفلوانزا A(H9N2) این اپیدمی کنترل شد (۱۰، ۱۱، ۲۲-۲۴). در مورد ویروس انفلوانزای پاندمیک ۲۰۰۹ یعنی A(H1N1). کمیته کنترل بیماری و مصون‌سازی CDC توصیه می‌نماید. که گروه هدف برای مصون‌سازی افراد پس از تهیه واکسن که احتمالاً در اکتبر ۲۰۰۹ خواهد بود عبارتند از:

۱. خانم‌های باردار
۲. شیرخواران زیر ۶ ماه که در خانه آنها بیمار و در نتیجه تماس خانوادگی با A(H1N1) وجود دارد.
۳. پزشکان و گروه بهداشت فوریت‌های پزشکی.
۴. از سن ۶ ماه تا افراد ۲۴ ساله.
۵. بالغین قبل از سن ۶۵ سالگی که دارای شرایط خطرناک هستند مثل بیماران قندی و بیماری‌های مزمن ریوی.

۶. توصیه مرکز کنترل انفلوانزای جهانگیر A(H1N1) تزریق واکسن انفلوانزای فصلی برای کودکان ۶ ماهه و بزرگتر در سال جاری می‌باشد. افراد بیش از ۶۵ سال از نظر واکسیناسیون ویروس A(H1N1) حداقل اولویت را دارند (۱۲، ۱۳).

دلیل اولویت کم افراد بیش از ۶۵ سال عمر، داشتن مرگ و میر کمتر این افراد در ابتلا به انفلوانزای A(H1N1) پاندمی اخیر می‌باشد. چه، افرادی که در سال ۱۹۵۷ در قید حیات بودند

Fludase (181) که یک ترکیب شکافنده سیالیداز می باشد در حال آزمایش است.

بهترین راه مبارزه با انواع ویروس های انفلوانزا در انسان
پوشش بینی و دهان با دستمال کاغذی و انهدام آن پس از سرفه و عطسه خصوصا پس از سرفه و عطسه و یا معاینه هر بیمار، به علاوه شستشوی مکرر دست ها با آب و صابون، پنبه الکلی نیز غالبا مفید واقع می شود. اجتناب از دست زدن به چشم، بینی و دهان، توصیه می شود بیماران در خانه بمانند و به مدرسه و یا سرکار نروند. تماس با دیگران را کاهش دهند. نصایح و دستورات مراکز بهداشتی را رعایت نمایند مثل تعطیلی مدارس و اجتناب از شرکت در مجالس عمومی در صورت بروز اپیدمی در منطقه، اطلاعات روزانه از طریق رسانه های گروهی در اختیار قرار گیرد و سرانجام این حقیقت را اطلاع دهیم که در مقابل هر پاندمی از گونه های مختلف ویروس انفلوانزا ما برای شش ماه واکسنی نخواهیم داشت و زمانی که در مقابل بروز یک پاندمی انفلوانزا واکسنی تهیه شود مقدار واکسن خیلی کم و با تأخیر در اختیار قرار می گیرد و هیچ اطمینانی نخواهد بود که این واکسن مؤثر واقع خواهد شد (۲۵-۲۶). در بهترین شرایط تهیه واکسن، واکسن فقط برای ۲۵٪ جمعیت کفایت خواهد نمود که افراد گروه پزشکی و مددکاران فوریت های پزشکی اولین اولویت ها را خواهند داشت. در آخرین کنفرانس جهانی انفلوانزای پرندگان، یکی از سخنرانان برجسته و محقق در کنفرانس خود بیان داشت که تهیه یک واکسن خوب برای انفلوانزای پرندگان در انسان (H5N1) ده سال وقت لازم خواهد داشت.

شرطی که یک مهارکننده نورآمی نیداز به آن اضافه شود (۱۸-۲۰).

Tamiflu (روش) یا Oseltamivir از داروهای پرمصرف انفلوانزای پرندگان می باشد، Zanamivir (GSK) داروی تزریقی است و در بیماران بیمارستانی و سنگین توصیه می شود.

باید توجه داشته باشیم که داروهای ضدویروسی مثل آنتی بیوتیک ها نیستند. این داروها در بهترین وضعیت می توانند شدت بیماری و دوره بیماری را کوتاه نمایند و عوارض انفلوانزا را کاهش بدهند در بیماران با انفلوانزا و تابلو سبک معمولا نیاز به داروی ضد ویروسی نمی باشد ولی در بیماران سنگین و یا در بیماران که در بیمارستان بستری شده اند حداقل برای کم شدن تعداد ویروس در حلق و کاهش سرایت بیماری داروی ضدویروس تجویز می شود. خانم های باردار بدون انتظار جواب آزمایش به دلیل ریسک بالای بیماری باید داروهای ضد H1N1 را مصرف نمایند. (تامی فلو) (۲۴، ۲۵).

اصولا اورتومیگزو ویروس ها دارای قدرت موتاسیون بالا بوده و قدرت تغییر در زمان و شدت اپیدمی و تغییر در خصوصیات آنتی ژنی و مقاومت سریع در مقابل داروهای ضدویروسی را دارند. Peramivir یک مهارکننده نورآمی نیداز است که به صورت تزریق وریدی مصرف می شود ولی هنوز اجازه مصرف به آن داده نشده است. با تغییراتی که روی Zanamivir داده شده داروی ضد ویروسی با اثر کند و طولانی تهیه شده Long acting inhaled Neur, inhibitor که در حال بررسی اثرات مفید و جانبی آن هستند و داروی دیگر با اسم (DAS

References:

- 1- Belshe B. Influenza Viruses. In: Hay JA, Elshe BR, Anderson L, Westbolom E, Human T. Virology. Mosby: 2nded. 1991. p. 307-331.
- 2-Hillyard RD. Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team emergence of a novel swime origin-inf A(H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009; 2605-2615.
- 3- Shanta M, Zimmer MD, Donald S, Bruke MD. Emergence of influenza A(H1N1) viruses. N Engl J Med 2009; 3.p.279-285.
- 4- Novel Swine-Origin inf A (H1N1) Virus investigation team. Triple reassortment swine inf A(H1) in humans in the united states 2005-2009. N Engl J Med 2009; 2616-2625.
- 5- Trifonov V, Khiabani H, Rabadan R. Geographic dependance, surveillance and origins of the 2009 influenza A(H1N1) virus. N Engl J Med 2009; 2.
- 6- Lipsitch M, Phil D, Riley S, Cauchemez S, Ghani AC, Ferguson NM. Managing and reducing uncertainty in an emerging influenza pandemic. N Engl J Med 2009; 361:112-115.
- 7- Hrijver, BSG. Koch eds avian influenza prevention and control. Springer 2005. p.152.

- 8- Rownstein JS, Freifeld C, Madoll LC. Influenza A (H1N1) Virus 2009-Online monitoring. *N Engl J Med* 2009; 360:2156.
- 9- Appaiovanu, Margurite, Highlypathogenic (H5N1) avian influenza Virus' Cause of next pandemic? *Comparative immunology, Microbiology and infectious dis.* 2009; 32: 287-300.
- 10- Ili H, Asasi K. Natural cases and an experimental Study of H9N2 Avian inf in commercial brailer chickens of IRAN...
- 11- Lin YP, Shaw M, Gregory V, Cameron K, Lim W, Klimov A, *et al.* Avian to human Transmission of H9N2 subtype influenza A, Virus: relationship between (H9N2) and (H5N1) human isolates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:9654-9658.
- 12- Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E. Effectiveness of Maternal influenza immunization in Mothers and infants. *N Engl J Med* 2009; 360:648.
- 13- Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, *et al.* Severe Respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 infleunza. *N Engl J Med* 2009; 361:674,679.
- 14- Yamada T. Powerty wealth and access to pandemic influenza Vaccines. *N Engl J Med* 2009; 361:129-131.
- 15- Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The persiotence legacy of the 1918 influenza Virus. *N Engl J Med* 2009; 361:225-229.
- 16- Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, Rowe T, Wolff M. Safety and immunogenicily of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) Vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354:343-1351.
- 17- Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A, Groth N, Borkowski A, Ohhagan DT, *et al.* Enhaced immunogenicity of seasonal influenza Vaccines in yaung children using MF-59 Adjuvant *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:63-571.
- 18- Moscona A. Global Transmission of oseltamivir-Resist Influenza. *N Engl J Med* 2009 360:953-956.
- 19- Poland GA. Vaccines against. Avian influenza a race against time. *N Engl J Med* 2006; 354: 1411-1413.
- 20- Stohr K. Avian influenza and pandemics-Research needs and opportunities. *N Engl J Med* 2005; 352:405-407.
- 21- Haghghat-Jahromi M, Asasi K, Nili H, Dadras H, Shooshtari AH. Co-infection of Avian influenza Virus (H9N2 subtype) with infectious bronchitis live vaccine. *Arch Virol* 2008; 153: 651-655.
- 22- Nili H, Asasi K. Avian influenza (H9N2) autbreak in IRAN. *Avian Dis* 2003:47(3 Suppl) 828-31.
- 23- Toroghi R, Momayez R. Biological and Molecular characterization of Avian influenza Virus (H9N2) isolates from Iran. *Acta Virol* 2006; 50: 163-168.
- 24- Gharaibeh S. Pathogenicity of an avian influenza Virus Serotype H9N2 in chickens. *Avian Dis* 2008; 52: 106-110.
- 25- Glezen WP. Prevention and treatment of seasonal flu. *N Engl J Med* 2008; 359:2579-2585.
- 26- Boyce WM, Sandrock C. Avian influenza yiruses in wildbirds, a moving target, comprative immunology, microbiology and infectious diseases. *N Engl J Med* 2009; 32: 275-286.

Archive.org