

## آنفلوآنزا

دکتر طلعت مختاری آزاد، دکتر فرهاد رضایی

آنفلوآنزا بیماری حاد ویروسی و بشدت مسری دستگاه تنفسی است. علائم بیماری شامل درد ماهیچه‌ای، آبریزش بینی و سرفه می‌باشد و بصورت سندرم‌هایی نظیر سرماخوردگی، فارنژیت، تراکتوبرونشیت، برونشیت و پنومونی تظاهر می‌نماید. بیشترین آسیب به طور معمول در قسمت تحتانی دستگاه تنفس دیده می‌شود. در سالمندان، بیماران کلیوی، بیماران مبتلا به دیابت و افرادی که دچار نارسایی قلبی و ریوی می‌باشند، سبب افزایش بستری شدن و مرگ و میر می‌گردد. ویروس‌های آنفلوآنزا به دلیل تغییرات آنتی ژنی چه بصورت جزئی و چه به صورت گسترده، موجب اپیدمی و پاندمی می‌شوند. گرچه آنفلوآنزا در زمان بروز پاندمی، بار سنگین اقتصادی دارد ولی در اپیدمی‌های فصلی هم با توجه به روزهای بیماری، غیبت کاری و مصرف دارو و احتمال بستری شدن بار مالی زیادی دارد. با در نظر گرفتن انتقال مستقیم آنفلوآنزای پرندگان به انسان، ویروس‌های آنفلوآنزا به عنوان یک تهدید جهانی برای سلامت بشر محسوب می‌شوند.

### نام گذاری و طبقه بندی آنفلوآنزا

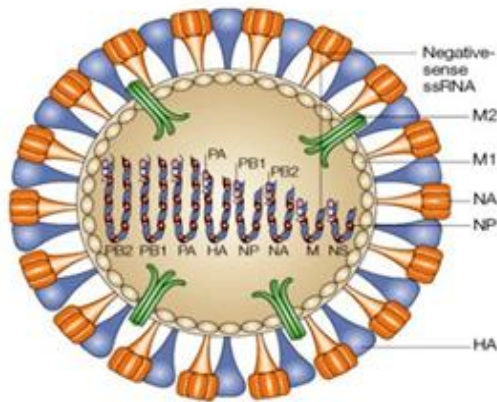
ویروس‌های آنفلوآنزا متعلق به خانواده ارتومیکسو ویریده هستند. اصطلاح میکسو<sup>۱</sup> به معنای مخاط یا موکوس بوده و اشاره به تمایل این ویروس‌ها به مخاط دارد. خانواده ارتومیکسو ویریده شامل پنج جنس است:

۱. آنفلوآنزای A
۲. آنفلوآنزای B
۳. آنفلوآنزای C
۴. آنفلوآنزای D یا Togothoviruses ( ویروس‌های با منشا کنه‌ای)
۵. ISAVirus ( Infection Salmon Anemia Virus )

ویروس‌های آنفلوآنزا به صورت چند شکلی با قطر ۸۰-۱۲۰ نانومتر می‌باشند که با اشکال کروی و رشته‌ای دیده می‌شوند (شکل ۱). ژنوم ویروس از RNA تک رشته‌ای قطعه قطعه با پلاریته منفی تشکیل شده است. ویروس‌های آنفلوآنزای A ، B و ISAVirus دارای هشت قطعه ژنومی هستند درحالیکه تیپ C دارای هفت قطعه ژنومی می‌باشد. درمورد جنس Thogotovirus که شامل ویروس‌های منتقل شونده از طریق کنه‌ها بوده (ویروس‌های Thogoto و Dhori) از نظر ساختمانی و ژنتیکی مشابه ویروس‌های آنفلوآنزای A ، B و C می‌باشند و دارای ۶

<sup>۱</sup> Myxo

(و شاید ۷) قطعه RNA تک رشته‌ای با پلاریته منفی می‌باشند. هر یک از قطعات RNA با چهار پروتئین به نام‌های نوکلئوپروتئین (NP) و پروتئین‌های PB<sub>1</sub> PB<sub>2</sub> و PA که سه پروتئین اخیر کمپلکس آنزیمی RNA پلی مرز را تشکیل می‌دهند، احاطه شده‌اند (جدول ۱). نوکلئوپروتئین (NP)، پروتئین ساختمانی عمده ویروس آنفلوانزا می‌باشد. این پروتئین با قطعات RNA تشکیل ریبونوکلوپروتئین (RNP) را می‌دهد (۱).



شکل ۱- ویروس آنفلوانزا و اجزای تشکیل دهنده آن

## تغییرات آنتی ژنی

ویروس‌های آنفلوانزا در بین ویروس‌های ایجادکننده عفونت‌های تنفسی از لحاظ تغییرهای آنتی ژنی، منحصر به فرد می‌باشند. تغییرهای آنتی ژنی اساس بروز پاندمی‌ها و اپیدمی‌های آنفلوانزا می‌باشند. دو نوع تغییر آنتی ژنی در ویروس‌های آنفلوانزا دیده می‌شود.

**الف) تغییرهای آنتی ژنی جزئی<sup>۱</sup>:** این تغییرها هر ۲ یا ۳ سال یکبار و گاهی سالیانه در ویروس‌های آنفلوانزای A و آنفلوانزای B رخ می‌دهد. این تغییرات حاصل موتاسیون نقطه ای و محدود می‌باشد. این جهش‌ها می‌توانند در تمام ژن‌های ویروس آنفلوانزا رخ دهند، ولی تغییرهای جزئی در محل‌های آنتی ژنی پروتئین‌های سطحی باعث پیدایش سوش جدید و در نتیجه اپیدمی می‌شود.

هماگلوترینین مهمترین گلیکو پروتئین سطحی ویروس آنفلوانزا دارای پنج ناحیه<sup>۲</sup> آنتی ژنی در قسمت HA<sub>1</sub> می‌باشد. تغییر در این نواحی آنتی ژنی باعث بی اثر شدن پادتن‌های ایجاد شده علیه سوش‌های قبلی شده، در نتیجه نقشی در محافظت نخواهند داشت. این جهش‌ها به طور معمول در اثر فشار ایمنی یعنی تکثیر ویروس در حضور پادتن ایجاد می‌شود. ویروس برای بقای خود تغییر آنتی ژنی یافته و سوشی، غالب می‌گردد که در حضور

<sup>1</sup> Antigenic drift

<sup>2</sup> Domain

پادتن توان تکثیر را یافته است. همچنین موتاسیونهای نقطه‌ای در پروتئین نورآمینیداز می‌توانند باعث ایجاد مقاومت به داروهای مهار کننده‌های نورآمینیداز شوند.

### جدول ۱- ویژگی‌های قطعه‌های ژنومی و پروتئین‌های کد شده توسط آنها در ویروس آنفلوآنزا A

شماره قطعه ژنومی	طول (تعداد نوکلئوتیدها)	پلی پپتید کد شده	عمل و خصوصیت پروتئین کد شده
۱	۲۳۴۱	PB2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• شناسایی Cap از RNA سلول میزبان</li> <li>• بخشی از کمپلکس ترانس کریپتاز</li> </ul>
۲	۲۳۴۱	PB1 PB1-F2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• کاتالیز کردن اضافه شدن نوکلئوتید</li> <li>• جزء کمپلکس ترانس کریپتاز و همانند سازی</li> <li>• فعالیت پیش آپتوزی (در ویروس‌های تیپ A)</li> </ul>
۳	۲۲۳۳	PA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• جزء کمپلکس ترانس کریپتاز و همانند سازی</li> <li>• برش Cap از mRNA سلول میزبان ( اندونوکلئاز)</li> </ul>
۴	۱۷۸۰	HA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• گلیکوپروتئین سطحی اصلی، دارای اعمالی چون اتصال به سیالیک اسید، دارای محل برش برای آنزیم پروتاز، فیوژن در pH پایین، شاخص اصلی آنتی ژنی، دارای ساختمان تریمر</li> </ul>
۵	۱۵۶۵	NP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• اتصال به RNA برای تشکیل ریبونوکلئوپروتئین ماریپیچی</li> <li>• شرکت در تغییر سنتز mRNA به RNA الگو</li> </ul>
۶	۱۴۱۳	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• گلیکوپروتئین سطحی، دارای فعالیت نورآمینیدازی، شاخص آنتی ژنی، دارای ساختمان تترامر</li> </ul>
۷	۱۰۲۷	M1 M2	<ul style="list-style-type: none"> <li>بخشی از ویریون، عملکرد آنریماتیکی ندارد</li> <li>پروتئین غشایی، دارای فعالیت کانال یونی</li> </ul>
۸	۸۹۰	NS1 NS2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• پروتئین غیر ساختمانی که به وفور در هسته است، مانع خروج Pre-mRNA می‌شود، فعالیت آنتاگونیستی با اینترفرون گاما</li> <li>• بخش کوچکی از ویریون‌ها که در سیتوپلاسم و هسته یافت می‌شود، نقش در اتصال به کمپلکس (PB2, PB1, PA, M, NP, RNA) و انتقال این کمپلکس از هسته به سیتوپلاسم</li> </ul>

ب) تغییرهای آنتی ژنی گسترده<sup>۱</sup>: این تغییرها در آنفلوآنزای نوع A دیده می‌شود و هر ۱۰ تا ۴۰ سال یکبار اتفاق می‌افتد و همانند تغییرات جزئی، تغییرات ایجاد شده در گلیکوپروتئین‌های سطحی اهمیت دارد و منجر به پیدایش ساب تایپ جدید و در نتیجه منجر به پاندمی‌ها و اپیدمی‌های شدید می‌شوند.

از زمان جداسدن اولین ویروس آنفلوآنزای انسان در سال ۱۹۳۳ (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)، تغییرات گسترده ویروس آنفلوآنزای A به ترتیب در سال ۱۹۵۷ ساب تایپ H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (آنفلوآنزای آسیایی)، ۱۹۶۸ ساب تایپ H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (آنفلوآنزای هنگ کنگی) و ۱۹۷۷ دوباره ساب تایپ H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> (آنفلوآنزای روسی) بوده است. همه این تغییرهای آنتی ژنی دارای ویژگی‌های مشترک شامل پیدایش ناگهانی و از لحاظ آنتی ژنی متفاوت از ساب تایپ‌های در حال چرخش در انسان بوده اند. براساس مطالعه‌های فیلوژنتیک، پیدایش ساب تایپ‌های جدید به دلیل نوآرایی ژنتیک<sup>۲</sup> بین ویروس‌های آنفلوآنزای حیوان‌ها، بخصوص پرندگان، با آخرین سوش در چرخش در انسان و یا به طور مستقیم در اثر انتقال ویروس آنفلوآنزا از حیوان به انسان و بالاخره به دلیل ظهور مجدد<sup>۳</sup> ساب تایپ‌هایی که از پیش وجود داشته اند، می‌باشد. شواهد زیادی در نوترکیبی ژنتیکی بین ویروس‌های آنفلوآنزای انسان و حیوان بخصوص پرندگان و همچنین بین ویروس‌های انسانی دیده شده است. مطالعه‌های ژنتیکی و بیوشیمیایی نشان داده است ساب تایپ‌های (H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) و ۱۹۵۷ و ۱۹۶۸ (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) در اثر نوترکیبی بوجود آمده‌اند.

تئوری دوم برای پیدایش ویروس‌های با قابلیت ایجاد پاندمی انتقال مستقیم ویروس حیوانی اعم از پرندگان یا پستانداران با قابلیت عفونت‌زایی در انسان بوده است. شواهد فیلوژنتیک نشان می‌دهد آنفلوآنزای اسپانیایی (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) از خوک به انسان منتقل شده است، و به طور متناوب گزارش‌هایی از انتقال آنفلوآنزای خوک به انسان داده شده است. ویروس‌های آنفلوآنزای منتقل شده از حیوانات به انسانها بطور معمول فاقد توانایی انتقال یا توانایی بسیار اندک از لحاظ انتقال از انسان به انسان می‌باشد و انسان از لحاظ انتقال، میزبان نهایی<sup>۴</sup> است، ولی پاندمی ۱۹۱۸-۱۹ که منشاء خوکی داشت به طور استثنایی قابلیت انتقال انسان به انسان را نیز دارا بود.

سومین توجیه برای پیدایش سوش‌های جدید، نظریهٔ Recycling یا ظهور مجدد ویروس‌های آنفلوآنزایی است که سالها بصورت مخفی و تغییر نیافته باقی مانده‌اند. پیدایش آنفلوآنزای روسی (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) در سال ۱۹۷۷ این نظریه را تأیید می‌کند. منشا ویروس ابتدا از چین شروع و از آنجا به شوروی و سایر نقاط جهان گسترش یافت. با توجه به عدم امکان وجود مخزن حیوانی و همچنین منتفی بودن انتگراسیون ژنوم ویروس آنفلوآنزا در ژنوم میزبان تنها استدلال قابل قبول، باقی ماندن ویروس در یخبندان‌های مناطق مختلف دنیا می‌باشد. در بعضی مواقع ممکن است موتاسیون‌هایی از نوع حذف<sup>۵</sup>، اضافه<sup>۱</sup> و یا موتاسیون‌های متعدد باعث پیدایش ویروس‌های با تغییرات گسترده شوند (۱).

<sup>1</sup> Antegenic shift

<sup>2</sup> Reassortment

<sup>3</sup> Recycling

<sup>4</sup> Dead end

<sup>5</sup> Deletion

## بقا و انتشار ویروس آنفلوآنزا در انسان

هیچ مدرکی دال بر پایداری یا نهفته شدن ویروس آنفلوآنزا وجود ندارد. انتقال ویروس در طی دوره حاد از شخصی به شخص دیگر باعث بقای ویروس در جامعه می‌شود و در جوامع بسته، ورود یک فرد آلوده منجر به اپیدمی انفجاری می‌گردد. حداقل جمعیت لازم برای نگهداری ویروس در دوره‌های غیراپیدمیک، نامشخص است و در مقیاس جهانی، ویروس آنفلوآنزا در بیشتر ماه‌های سال جدا می‌شود. الگوی اپیدمیولوژی سه تیپ آنفلوآنزا، متفاوت است. تیپ A بصورت پاندمی و اپیدمی، تیپ B بصورت اپیدمی و تیپ C بیشتر بصورت غیراپیدمی و بمثابه بیماری تنفسی خفیف بروز می‌نماید. شیوع آنفلوآنزا مانند سایر عفونت‌های تنفسی بصورت فصلی است. در واقع اصطلاح آنفلوآنزا منعکس کننده تأثیر فصل است. در نیمکره شمالی و مناطق معتدله، آنفلوآنزا بیشتر در ماههای نوامبر تا آوریل (آبان تا فروردین) و در نیمکره جنوبی از ماه می تا اکتبر (اردیبهشت تا مهر) دیده می‌شود. توزیع فصلی ویروس در ارتباط با ویژگی بیولوژی و بقای آن در آئروسول در رطوبت پایین در داخل محیط‌های بسته زمستان است. در مناطق گرمسیر، این بیماری بیشتر بومی (آندمی) و دوره افزایش فعالیت آن بیش از یک بار در سال است. جدا کردن ویروس با تغییرهای آنتی ژنی جزئی در هماگلوتینین در طی اپیدمی‌های کوچک در اواخر بهار، هشدار دهنده پدیده موج پیشرو<sup>۲</sup> رویداد همه‌گیری در زمستان بعدی است. در واقع سوش‌هایی که با تغییر آنتی ژنی در اپیدمی‌های پایان فصل بهار جدا می‌شوند، مسؤؤل حمله در زمستان بعد خواهند بود. این مطلب در مورد هر دو تیپ آنفلوآنزای A و B صادق است. تناوب منظمی در ظهور اپیدمی‌ها وجود ندارد. این مطلب نشان دهنده تقابل بین شدت تغییرهای آنتی ژنی و کاهش ایمنی در جامعه دارد، ولی با این وجود دوره بین اپیدمی‌های آنفلوآنزای A را ۲ تا ۳ سال و آنفلوآنزای B را ۳ تا ۶ سال تخمین زده اند و به تقریب هر ۱۰ تا ۴۰ سال یکبار، ساب تایپ جدید آنفلوآنزای A باعث پاندمی می‌شود. بهترین شاخص اپیدمی آنفلوآنزا، افزایش غیبت از مدارس و محل کار، افزایش مراجعان به اورژانس و به دنبال آن افزایش مرگ است. سپس شدت اپیدمی کاهش یافته، در نهایت ویروس ناپدید می‌شود. طول دوره اپیدمی ۴ تا ۶ هفته است. کودکان دبستانی و قبل از سن دبستان مهمترین عامل انتقال ویروس در جامعه می‌باشند.

## ناقین و مخازن

ویروس آنفلوآنزای پرندگان ولی نه ویروس‌هایی که جزو ویروس‌های آنفلوآنزای فصلی به حساب می‌آیند و صرفاً در انسان، بیماریزا واقع می‌شوند، به طرق مختلفی از پرندگان به انسان، منتقل می‌شود. زیرا پرندگان آلوده ویروس را از دستگاه تنفس، ملتحمه و مدفوع دفع می‌کنند. راههای انتقال این ویروسها یا از طریق انتقال مستقیم، یعنی تماس پرندگان آلوده و حساس و یا انتقال غیرمستقیم که شامل آئروسول، مدفوع و یا از راه وسایل و مواد آلوده شده به ویروس می‌باشد. آلودگی آب یک راه مهم، در انتقال ویروس به پرندگان وحشی یا اهلی محسوب می‌شود (۱).

<sup>1</sup> Insertion

<sup>2</sup> Herald Wave

منابع اولیه بیماری در ماکیان بصورت زیر طبقه بندی شده است:

۱. سایر گونه‌های ماکیان اهلی
۲. پرندگان وحشی در قفس
۳. پرندگان وحشی آزاد
۴. سایر حیوانات

پرندگان آبی منبع تمام ویروسهای آنفلوانزا در گونه‌های مختلف پرندگان و پستانداران می‌باشند. راههای انتقال تجربی ویروس آنفلوانزا، شامل آئروسول از طریق بینی، سینوس، نای، دهان، بافت ملتحمه، ماهیچه، صفاق، عروق و کلوک می‌باشد (۱، ۲، ۳). راههای انتقال آنفلوانزای پرندگان براساس تجربیات اخیر از طریق دفع پرندگان آلوده، پر کردن و آماده سازی پرندگان بیمار، مصرف خون اردک، لمس کردن پرنده بیمار، بازی کردن با ماکیان بویژه اردک‌های مبتلا به عفونت بدون علامت و احتمالاً مصرف گوشت ناپخته ماکیان و همچنین پایداری ویروس در محیط است. احتمالاً ویروس می‌تواند از طریق بلع آب آلوده به هنگام شنا و تلقیح مستقیم به داخل بینی یا چشم در تماس با آب و یا ممکن است از طریق مدفوع پرندگان که به عنوان کود گیاهان استفاده می‌شود منتقل گردد (۶، ۷). لازم به تاکید است که زمانی که یکی از ویروس‌های آنفلوانزای A با منشاء حیوانی وارد بدن انسان شد و نوآرایی ژنتیک در آن صورت گرفت دیگر برای مخزن اولیه، بیمار نیز نخواهد بود و صرفاً برای بیماری‌زایی در بدن انسان، تطابق پیدا می‌کند و این همان رویدادی است که در فاز چهارم پاندمی، رخ می‌دهد.

### بیماری‌زایی ویروس آنفلوانزا

مشاهدات اپیدمیولوژی نشان می‌دهد که ویروس آنفلوانزای A می‌تواند از طریق قطرات کوچک آئروسول از فردی به فرد دیگر از طریق عطسه و یا سرفه انتقال یابد. درصد زیادی از ذرات ایجاد شده در طول عطسه و یا سرفه دارای قطری کمتر از  $2\mu m$  می‌باشند، چنین ذراتی در مجاری تنفسی تحتانی جایگزین شده و باعث شروع یک عفونت با منشاء آئروسولی می‌گردند (۱، ۶).

### الگوی ریزش ویروس

ویروس آنفلوانزا در سراسر مجاری تنفسی تکثیر می‌یابد و از مجاری تحتانی و فوقانی تنفسی افراد آلوده جدا می‌گردد. حداکثر میزان تکثیر ویروس ۴۸ ساعت بعد از ورود ویروس می‌باشد. سپس به آرامی کاهش یافته بطوری که کمترین دفع ویروس ۶ تا ۸ روز بعد از شروع عفونت است. افرادی که بدون علائم هستند یا علائم کمی دارند میزان کمتری از ویروس را پخش می‌کنند. ویروس پس از چند روز از ترشحات گلوی بیماران قابل جداسازی نیست، اما آنتی ژن‌های ویروس در سلول‌ها و ترشحات افراد آلوده تا چند روز قابل شناسایی می‌باشد. در کودکانی که بطور طبیعی با ویروسهای آنفلوانزا آلوده شده‌اند، از ۱ تا ۲ روز بعد از بروز اولین علائم تا ۷ روز بعد ویروس قابل جداسازی است. بیشترین تیتراژ ویروس بدست آمده در روز اول بیماری و در ششستوی نازوفارنکس می‌باشد.

## آسیب شناسی

ویروس آنفلوآنزای A باعث تغییرات پاتولوژیک در سراسر مجاری تنفسی می‌گردد. بیشترین تغییرات پاتولوژیک در مجاری تحتانی تنفسی می‌باشد. در برنکوسکپی افراد دارای عفونت، التهاب حاد منتشره در حنجره، نای و برونش‌ها به همراه التهاب مخاطی و ادم مشاهده می‌گردد. سلولهای استوانه‌ای مژه‌دار، واکوئل و متورم شده قبل از ریزش، مژه‌های خود را از دست می‌دهند. یک روز پس از شروع علائم، ریزش سلولهای مژه دار و سلولهای اپیتلیال تولید کننده موکوس آغاز شده و تا لایه بازال پیش می‌رود. در مناطق دیگر، غشا پایه ضخیم می‌گردد. ادم و پرخونی زیر مخاط همراه با ارتشاح نوتروفیل‌ها و سلول‌های تک هسته‌ای رخ می‌دهد. آنتی ژن‌های ویروس غالباً در سلول‌های اپیتلیال و تک هسته‌ای یافت می‌شوند. از روز سوم تا پنجم بعد از شروع بیماری در لایه سلول‌های بازال، میتوز ظاهر شده و بازسازی اپیتلیوم شروع می‌شود. در این زمان مراحل تخریب و جبران به طور همزمان صورت می‌گیرد. در زمان شروع عملکرد غیر طبیعی ریوی تا رفع تکامل نکرده سلول‌های اپیتلیال یک ماه طول خواهد کشید که بیش از زمان مرحله حاد بیماری تا دوره بهبودی علائم می‌باشد (۱، ۸).

## یافته‌های بالینی آنفلوآنزای انسانی

عفونت ناشی از ویروسهای آنفلوآنزا پاسخهای بالینی متفاوت از عفونت بدون علائم تا پنومونی ویروسی اولیه و کشنده را در برمی‌گیرد. سندرم تیپیک آنفلوآنزا شامل التهاب نای، نایژه‌ها و نایژکها می‌باشد. ویروس پس از ورود به داخل مجرای تنفسی در سلولهای اپی تللیال در عرض ۴ الی ۶ ساعت تکثیر می‌یابد و سپس ویروس از سلولهای اپی تلیم خارج می‌شوند. با شروع مسمومیت سلولی<sup>۱</sup>، علائم بیماری شروع می‌شود. دوره کمون بیماری کوتاه مدت (۲۴ ساعت) یا بلند مدت (۵-۴ روز) می‌تواند باشد که این مدت به مقدار ویروس وارد شده و وضعیت ایمنی میزبان بستگی دارد. از نظر بالینی بیماری ایجاد شده توسط سه تیپ A، B و C با یکدیگر متفاوت می‌باشند (جدول ۲). علائم بیماری ایجاد شده در آنفلوآنزای A و B تقریباً مشابه است اما ویروس آنفلوآنزای C نسبت به دو تیپ دیگر، بیماری خفیف تر و ملایمتری را ایجاد می‌کند (۱، ۳). شروع بیماری آنفلوآنزا معمولاً ناگهانی و همراه با سر درد و سرفه‌های خشک است که به سرعت منجر به تب بالا، درد عضلانی و بی اشتها می‌شود. مهمترین علامت قابل توجه تب است که در مدت ۲۴ ساعت به نهایت خود یعنی ۴۱ درجه سانتیگراد می‌رسد ولی اغلب بین ۳۷ تا ۴۰ درجه سانتیگراد می‌باشد. انسداد بینی، ترشح مخاطی فراوان از بینی، عطسه، ناراحتی‌های ملتحمه، افزایش ریزش اشک ممکن است ایجاد گردد. تب معمولاً در روز دوم یا سوم بیماری کاهش یافته، روز ششم از بین می‌رود. در مواردی، افزایش ثانویه موقت در درجه حرارت ایجاد می‌شود که ایجاد یک الگوی دو فازی تب می‌کند. همراه با کاهش تب، علائم تنفسی مانند آبریزش از بینی و سرفه نیز ممکن است شدت یابد. سرفه‌ها معمولاً از یک حالت خشک شروع و تا حالت ایجاد خلط کم موکوئیدی و چرک دار می‌رسد. ممکن است پس از برطرف شدن تب و علائم تنفسی فوقانی، سرفه و ضعف بیمار به مدت یک تا دو هفته باقی بماند (۱). علائم بالینی آنفلوآنزا در کودکان

<sup>۱</sup> Cytotoxicity

با تفاوت کمی مشابه بزرگسالان می‌باشد. در کودکان تب بالاست و گاهی همراه با تشنج می‌باشد. کودکان (بویژه کودکان کمتر از ۳ سال) دارای تظاهرات گوارشی نظیر تهوع و دردهای شکمی بویژه با تیپ B می‌باشند. عفونت در نوزادان می‌تواند بصورت تب ناشناخته بروز نموده، تهدید کننده زندگی نوزاد باشد و در آخر اینکه در کودکان تورم گوش میانی، خروسک (کراپ)، درد عضلانی (میوزیت) بیشتر دیده می‌شود (۱، ۳).

طیف بیماری‌هایی که توسط ویروس‌های آنفلوآنزای تیپ A و B ایجاد می‌شود، مشابه است اما تعداد افراد مبتلا به عفونتهای شدید ناشی از ویروس آنفلوآنزای B که نیاز به بستری شدن دارند، چهار برابر کمتر از ویروس تیپ A می‌باشد. بیماری ناشی از آنفلوآنزای تیپ A بصورت اپیدمی رخ می‌دهد و بیماری ناشی از ویروس آنفلوآنزای B نیز در فرم اپیدمی و بیشتر در کودکان رخ می‌دهد، هرچند که بزرگسالان نیز درگیر می‌شوند. میوزیت و علائم گوارشی تظاهراتی هستند که در عفونت با ویروس آنفلوآنزای B بیشتر دیده می‌شوند. ویروس آنفلوآنزای C ندرتا با بیماریهای شدید مجاری تحتانی در ارتباط است و بیماری ایجاد شده توسط آن شبیه سرماخوردگی می‌باشد (۱)، (۴). نکته قابل توجه اینکه ویروس‌های آنفلوآنزای تیپ A و B، عوامل مهم ایجاد کننده بیماری در قسمت تحتانی دستگاه تنفسی در کودکان بشمار می‌روند. برطبق مطالعات، ویروس‌های آنفلوآنزای A از عوامل مهم ایجاد لارینگو تراکتو برونشیت (خروسک)، پنومونی، التهاب حلق و نایژه‌ها در کودکان به شمار می‌روند. برطبق مطالعات انجام شده، ویروس‌های آنفلوآنزای A از عوامل مهم ایجاد لارینگوتراکتو برونشیت (خروسک)، پنومونی، التهاب حلق و نایژه‌ها در کودکان به شمار می‌روند. عفونت آنفلوآنزای A با سندرم مرگ ناگهانی نوزادان همراه بوده، لذا باید ایمن سازی شیرخواران و کودکان بطور جدی انجام گیرد (۱، ۳، ۴).

## جدول ۲ - مقایسه علائم عفونتهای ایجاد شده توسط آنفلوآنزای A, B, و C

شیوع در هر تیپ ویروسی (%)			علائم
C	B	A	
۵۰	۶۰-۸۰	۶۰-۸۰	درد بدن
۸۰-۱۰۰	۷۵	۹۰	سر درد
-	۵۵-۸۰	۷۰-۹۰	لرز
۹۰	۸۰	۲۵	ترشحات بینی
۵۰	۸۰-۹۰	۷۵	سرفه
۶۰-۱۰۰	۴۰-۷۰	۴۴	گلو درد
-	۱۰-۴۵	۱۰-۲۵	ناراحتی گوارشی

## عوارض بخش فوقانی دستگاه تنفسی

ویروس‌های آنفلوآنزای تیپ A و B توان گسترش التهاب گوش میانی را دارند. علاوه بر این موجب افزایش عفونت



گوش میانی در کودکان می‌گردند. ممکن است متعاقب عفونت حاد با آنفلوآنزا، سینوزیت باکتریایی نیز بوجود آید (۱، ۳، ۴).

## عوارض بخش تحتانی دستگاه تنفسی

متعاقب عفونت آنفلوآنزا، سه نوع سندرم پنومونی مختلف ممکن است ایجاد شود که به شرح زیر است:

### ۱- پنومونی اولیه ویروسی

اولین بار در سال ۱۹۵۹ و در مورد افرادی که جان خود را به علت ابتلا به ویروس آنفلوآنزای آسیایی ( $H_2N_2$ ) از دست داده بودند، پنومونی اولیه ویروس آنفلوآنزا توصیف شد. پنومونی اولیه ویروسی، بیشتر در افراد پر مخاطره<sup>۱</sup> نظیر سالمندان و بیماران قلبی - ریوی روی می‌دهد و میزان آن در افراد طبیعی، ۲۵٪ می‌باشد. این سندرم بطور ناگهانی شروع و در مدت ۲۴ ساعت به پنومونی شدید همراه با افزایش تعداد تنفس (۳۰ تا ۶۰ تنفس در دقیقه)، سیانوز، تب بالا و کاهش فشار خون تبدیل می‌شود. ممکن است بیماری منجر به کاهش شدید فشار خون و سیانوز و در نتیجه مرگ گردد. یافته‌های آسیب شناسی در نای، نایژه و کیسه‌های هوایی نیز جود دارد. این پنومونی اختصاصی ویروس آنفلوآنزا نیست و یک پنومونیت بینابینی همراه با پرخونی شدید، ضخیم شدن دیواره آلوئولها، ارتشاح لکوسیت‌های تک هسته‌ای، اتساع مویرگ‌ها و ترومبوز می‌باشد. انهدام سلولهای اپی تلیوم آلوئولها، ادم و خونریزی داخل آلوئولی نیز دیده می‌شود. آنتی ژن اختصاصی ویروس آنفلوآنزا در سلولهای اپی تلیال آلوئولی تیپ ۱ و ۲، نیز در ماکروفاژهای بین آلوئولی دیده می‌شود. با پارگی دیواره آلوئولها و برونشیلها، تغییرات نکرولی مشاهده می‌گردد. یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی و فیزیولوژیکی در پنومونی اولیه ویروسی اختصاصی نیست. بهبودی از بیماری ۵ تا ۱۶ روز بعد از بروز پنومونی رخ داده، بهبودی کامل تا ۴ ماه طول می‌کشد. باوجود اینکه ویروس آنفلوآنزای B می‌تواند بیماری شدیدی را ایجاد کند، اما در اشخاص عادی همراه با پنومونی اولیه ویروسی کشنده، گزارش نشده است (۱، ۴).

### ۲- پنومونی توام باکتریایی - ویروسی<sup>۲</sup>

امکان بروز این پنومونی سه برابر پنومونی ویروسی اولیه است. باکتریهای نظیر استرپتوکوکوس پنومونیا، استافیلوکوکوس اورئوس، هموفیلوس آنفلوآنزا بطور مشترک با ویروس آنفلوآنزا، موجب ایجاد این سندرم می‌گردند. از نظر بالینی این عارضه مشابه پنومونی ویروسی اولیه می‌باشد با این تفاوت که علائم پنومونی در این مورد دیرتر و پس از بروز علائم آنفلوآنزا، ظاهر می‌گردد و برخلاف پنومونی اولیه میزان<sup>۳</sup> ESR افزایش می‌یابد. تشخیص بیماری براساس وجود باکتری در ترشحات تنفسی (خلط با مایع جنب) می‌باشد. میزان مرگ، ۱۲ درصد است اما در عفونت ویروسی باکتریایی با استرپتوکوکوس آئروس<sup>۴</sup> به ۴۲٪ افزایش می‌یابد (۱، ۸).

<sup>1</sup> High risk

<sup>2</sup> Combined viral-bacterial pneumonia

<sup>3</sup> Erythrocyte sedimentation rate

<sup>4</sup> Staphylococcus aureus

### ۳- پنومونی باکتریای پس از عفونت آنفلوآنزایی

در این سندرم فرد مبتلا به بیماری آنفلوآنزا بوده که سندرم تا ۴ روز طول می‌کشد. اما بعد از ۴ روز درد سینه، خلط همراه با خون و چرک، سرفه‌های فراوان، سیانوز، تشنج و افزایش تنفس دیده می‌شود. اغلب از مجاری تنفسی فوقانی و تحتانی ویروس آنفلوآنزا جدا نمی‌شود. لوکوسیتوز و افزایش ESR مشاهده می‌گردد. این سندرم خفیف تر بوده و میزان مرگ میر ناشی از آن ۷۰٪ می‌باشد (۸، ۹).

### تظاهرات غیر ریوی آنفلوآنزا

۱- وجود ویروس در خون (ویرمی):<sup>۱</sup> عفونت خون با ویروس آنفلوآنزا، حالت غیر معمول و نادری است. در شرایط معمول طی روز اول تا سوم دوره کمون می‌توان ویروس را از خون جدا کرد. در بیمارانی که بعلت پنومونی فوت شده‌اند، ویروس را با تیترا پایین از بافتهای غیر ریوی نظیر قلب، کبد، طحال، کلیه، غدد کلیوی و مننژها جدا کرده‌اند که دلیل بر وجود ویرمی می‌باشد (۱، ۳، ۶).

۲- میوزیت و کاردیت: در کودکان، میوزیت با درد هنگام راه رفتن مشخص می‌شود. عضلات دردناک می‌شوند. سطح آنزیمهای عضلانی در سرم افزایش می‌یابد. بیماری معمولا خوش خیم و قابل برگشت است. در بزرگسالان، بیماری با درد عمومی، ضعف، افزایش سطح آنزیمهای عضلانی، وجود میوگلوبین در خون وادارار مشاهده می‌شود که می‌تواند منجر به از کار افتادگی کلیه و مرگ گردد. ویروس را می‌توان از عضله جدا ساخت، اما ارتباط بین ویروس و میوزیت نامعلوم است. یافته‌های بالینی و مطالعات انجام شده بر روی قلب بیمارانی که عفونت ریوی شدید دارند، نشانگر این مطلب است که اختلال در عملکرد میوکارد، نتیجه مستقیم ویروس آنفلوآنزا نیست. در دو مورد ویروس آنفلوآنزا از مایع پریکارد جدا شده است و میوکاردیت حاصل از ویروس تیپ A و تیپ B نیز گزارش شده است (۱، ۳، ۴).

۳- سندرم ری:<sup>۲</sup> این سندرم یک بیماری نورولوژیک و متابولیک در کودکان و جوانان می‌باشد که معمولا بین سنین ۲ تا ۱۶ سال رخ می‌دهد. آنسفالوپاتی غیرالتهابی پیشرونده و ارتشاح چربی‌ها در احشاء بویژه کبد وجود دارد که منجر به اختلاف عملکرد کبدی مثل افزایش سطوح ترانس آمینازها و آمونیوم سرم می‌گردد. این سندرم بدنبال عفونت با ویروسهای VZV<sup>۳</sup>، RSV<sup>۴</sup> عفونتهای گوارشی آنفلوآنزای A (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>، H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) و B رخ می‌دهد. بروز<sup>۵</sup> سندرم ری بدنبال عفونت با ویروس آنفلوآنزا بین ۰/۳۷ تا ۰/۸۸ موارد در هر صد هزار کودک کمتر از ۱۸ سال می‌باشد. بروز علائم سیستم مرکزی و علائم کبدی بعد از اتمام علائم تنفسی آغاز می‌شود. میزان مرگ، متغیر و

<sup>1</sup> Viremia

<sup>2</sup> Reyes Syndrome

<sup>3</sup> Varicella zoster virus

<sup>4</sup> Respiratory syncytial virus

<sup>5</sup> Incidence

بین ۲۲-۴۲ درصد می‌باشد. بیماری همراه با ویروس آنفلوآنزای B در کودکان کمتر از ۱۸ سال رخ می‌دهد. اتیولوژی این بیماری ناشناخته است و ویروس را در چند مورد از بافتهای مورد اثر با تیترا پایین جدا کرده اند. بین مصرف سالیسیلات و ایجاد سندرم ری متعاقب آن، ارتباطی وجود دارد. توصیه می‌شود کودکانی که علائم شبیه آنفلوآنزا دارند، ترکیبات آسپیرین دار برای کاهش تب، مصرف نکنند (۱، ۳).

**۴- بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی (CNS):** طی عفونت انسان با ویروس آنفلوآنزای A طیف وسیعی از درگیری‌های CNS دیده می‌شود. این درگیری از گیجی و آشفتگی شروع و به کما ختم می‌گردد. سندرم‌های اختصاصی CNS همراه با عفونت آنفلوآنزا به شرح زیر می‌باشد:

**(الف) آنسفالوپاتی آنفلوآنزایی<sup>۱</sup>:** در اوج بیماری رخ می‌دهد و ممکن است منجر به مرگ گردد. در فرد مبتلا، به طور ناگهانی علائم گیجی، سردرد، حواس پرتی و کما ایجاد می‌شود. مایع مغزی- نخاعی (CSF) معمولا طبیعی بوده، اتوپسی مغز پرخونی شدید را نشان می‌دهد. میزان تغییرات هیستولوژیک حداقل می‌باشد و ریه افراد مبتلا تغییرات تیپیک آنفلوآنزا را نشان می‌دهد. ویروس را می‌توان از ریه جدا نمود (۱، ۳، ۱۰).

**(ب) آنسفالیت بعد از آنفلوآنزا<sup>۲</sup>:** این سندرم بسیار نادر بوده، دو تا سه هفته پس از بهبودی از آنفلوآنزا رخ می‌دهد و اکثرا منجر به بهبودی می‌شود. ارتباط این سندرم با عفونت ویروس آنفلوآنزا قطعی نیست زیرا معمولا ویروس جدا نمی‌شود (۱، ۳، ۱۰).

**(ج) سندرم گیلن باره<sup>۳</sup>:** این سندرم اختلال التهابی دمی‌لینه شدن سیستم عصبی است و از جمله عوارض نادر عفونتهای ویروسی حاد است. این عارضه می‌تواند بدنال واکسیناسیون بویژه با برخی از انواع واکسنهای ویروس آنفلوآنزا پیش آید: دامنه علائم متغییر بوده، از نوروپاتی خفیف همراه با ضعف تا فلج پیشرونده بالا رو را شامل می‌گردد و گاهی نیز منجر به مرگ می‌گردد. لازم به ذکر است که بدنال اپیدمی‌های ویروس آنفلوآنزای A و B، در بروز سندرم گیلن باره افزایش مشاهده نشده است (۱، ۳، ۱۰).

**۵- عفونت آنفلوآنزا در دوران بارداری و اثر آن بر روی جنین:** در زنان باردار، ابتدا با عفونت در سه ماهه دوم و سوم بارداری، احتمال خطر ابتلای جنین به بیماری را بالا می‌برد. متعاقب عفونت آنفلوآنزا در زنان باردار، ناهنجاریهای مادرزادی و بدخیمی‌های خونی در جنین افزایشی را نشان می‌دهد اما بین بدخیمی‌ها و اپیدمی‌های آنفلوآنزا ارتباطی دیده نشده است و ویروس به تنهایی عامل ایجاد ناهنجاریهای مادرزادی محسوب می‌شود (۱، ۳).

**۶- سندرم شوک سمی<sup>۴</sup>:** سندرم شوک سمی همراه با عفونت آنفلوآنزا در انسان دیده می‌شود و اعتقاد بر این

<sup>1</sup> *Influenzal encephalopathy*

<sup>2</sup> *Postinfluenzal encephalitis*

<sup>3</sup> *Guilian Barre Syndrome*

<sup>4</sup> *Toxic shock syndrome*

است که این سندرم حاصل ترشح اگزوتوکسین باکتریایی TSST-1<sup>1</sup> می باشد که توسط سویه های استافیلوکوکوس اورئوس ایجاد می شود (۱، ۳).

**۷- عفونتهای آنفلوآنزا در بیماران همراه با نقص سیستم ایمنی:** ویروس آنفلوآنزا افراد دچار سرکوب ایمنی را نظیر افراد با سیستم ایمنی سالم، آلوده می کند. اما در اشخاصی که دچار سرکوب این سیستم هستند، دفع ویروس طولانی تر می باشد (۱، ۳).

### یافته های پاتولوژی آنفلوآنزای انسانی

ویروس آنفلوآنزا در کل دستگاه تنفسی ایجاد تغییرات پاتولوژی می کند اما آسیبهای مهم در مجرای تنفسی تحتانی نمود می یابد. در برونکوسکوپی افراد دارای عفونت آنفلوآنزا، التهاب حاد منتشر در حنجره، نای و برونشها همراه با التهاب مخاطی و ادم مشاهده می گردد. سلولهای استوانه ای مزکدار زیر میکروسکوپ نوری بصورت واکوئل دار و ادماتوز دیده می شود که این سلولها قبل از ریزش، مزک خود را از دست می دهند. یک روز بعد از بروز اولین علائم، ریزش و فلسی شدن سلولهای اپی تلیال مزکدار و مخاطی به لایه ضمیم پایه، گسترش می یابد و در آنجا ادم و پرخونی همراه با تراوش سلولهای نوتروفیل و تک هسته ای رخ می دهد. آنتی ژن ویروسی در سلولهای اپی تلیال و سلولهای مونونوکلئار یافت می شود اما در لایه سلولهای پایه موجود نیست. از روز سوم تا پنجم بعد از بروز بیماری، با شروع میتوز در لایه پایه، بازسازی اپی تلیوم آغاز می شود. در این زمان فرایندهای ترمیمی و تخریبی همزمان هستند. پاکسازی کامل بافتهای نکروز تا یک ماه طول می کشد (۱، ۳، ۴، ۶).

### ابتلا و مرگ

ویروس آنفلوآنزا از نظر میزان بالای مرگ، در میان ویروس های تنفسی، بی نظیر است. عفونت آنفلوآنزا A و با شدت کمتری آنفلوآنزای B ممکن است منجر به مرگ گردد. موارد بستری شدن در گروه سنی بالای ۶۵ سال و بچه های زیر ۲ سال بیشترین گروه سنی را تشکیل می دهند (نسبتی در حدود ۱/۲۹۰)، در حالی که این نسبت در گروه سنی ۱ تا ۴۴ سال ۱/۲۹۰۰ می باشد. ۹۰ درصد مرگ آنفلوآنزا مربوط به گروه سنی بالای ۶۰ سال می باشد (گروه سنی بالای ۶۰ سال ۱۰۰ برابر بیشتر از گروه سنی زیر ۶۵ سال در خطر مرگ و میر ناشی از آنفلوآنزا می باشد). شرایط ویژه ای نظیر بیماریهای قلبی-عروقی، ریوی، متابولیک، نئوپلاستیک، نقص سیستم ایمنی و بارداری، افراد را در معرض خطر جدی عفونتهای ویروسی آنفلوآنزا قرار می دهد. بالاترین درصد پنومونی در افرادی دیده می شود که بالای ۶۵ سال هستند و ناراحتیهای قلبی عروقی یا ریوی دارند. گرچه بالاترین موارد مرگ و میر در سال اول پیدایش ساب تایپ جدید است، ولی فراوانی تجمعی مرگ در بین اپیدمی هایی که بین دوساب تایپ جدید دیده می شود، بیشتر از سال بروز اپیدمی است (۱).

<sup>1</sup> Toxic shock syndrome toxin

## اپیدمیولوژی

اپیدمی‌های آنفلوآنزا هر ساله گزارش شده‌اند، هرچند که وسعت و شدت آنها بسیار متغیر می‌باشد. اپیدمی‌های منطقه‌ای در فواصلی متغیر (اغلب ۱ تا ۳ ساله) رخ می‌دهند. بجز دو دهه اخیر، پاندمی‌های پس از پاندمی ۱۹۱۹ - ۱۹۱۸، تقریباً هر ۱۰ تا ۱۵ سال یکبار رخ داده‌اند. شدیدترین و وسیعترین اپیدمی‌ها توسط ویروس‌های آنفلوآنزای A در دگرگونی آنتی ژنی دوره‌ای به وجود می‌آید. تغییرات آنتی ژنیک وسیع یا شیفت آنتی ژنی ممکن است با پاندمی‌ها همراه باشند و فقط در ویروس آنفلوآنزای A رخ می‌دهند. تغییرات جزئی، دریافت آنتی ژنی نامیده می‌شوند و در تمام تیپ‌های ویروس‌های آنفلوآنزا رخ می‌دهند. این تغییرات آنتی ژنی ممکن است فقط هم‌گلوپتینین و یا هم‌گلوپتینین و نورآمینیداز را درگیر کنند (۱). در عفونت‌های انسانی سه زیر گروه اصلی آنتی ژنی برای هم‌گلوپتینین (H3, H2, H1) و دو گروه اصلی آنتی ژنی برای نورآمینیداز (N2 و N1) شناخته شده‌اند (۱۴). یک مثال از یک شیفت آنتی ژنی که نورآمینیداز و هم‌گلوپتینین تغییر کردند، سال ۱۹۵۷ بود یعنی زمانی که ساب تیپ غالب آنفلوآنزای A از  $H_1N_1$  به  $H_2N_2$  تغییر پیدا کرد. این شیفت منجر به یک پاندمی شدید با ۷۰۰۰۰ مرگ و میر اضافی در ایالات متحده و حدود ۲ میلیون مرگ و میر در دنیا گردید. در سال ۱۹۶۸ یک شیفت آنتی ژنی که تنها هم‌گلوپتینین را تغییر داده بود، رخ داد ( $H_2N_2$  به  $H_3N_2$ ). پاندمی بعدی شدت کمتری از پاندمی ۱۹۵۷ داشت. در ۱۹۷۷ یک ویروس  $H_1N_1$  باعث یک پاندمی گردید که به طور اولیه افراد جوانتر را درگیر کرد (۱). ویروس‌های  $H_1N_1$  از سال ۱۹۱۸ تا سال ۱۹۵۶ وجود داشته‌اند، لذا انتظار می‌رود که متولدین قبل از ۱۹۵۷ درجاتی از ایمنی بر علیه ویروس‌های  $H_1N_1$  را داشته‌اند. در طی بیشتر اپیدمی‌های آنفلوآنزای A، یک زیر نوع منفرد در همه زمانها وجود داشته است اما پس از ۱۹۷۷ ویروس‌های  $H_1N_1$  و  $H_3N_2$  بطور همزمان وجود داشته‌اند و منجر به اپیدمی‌های با شدت متغیر شده‌اند. در برخی از اپیدمی‌ها ویروس‌های آنفلوآنزای B نیز همزمان با ویروس‌های آنفلوآنزای A وجود داشته‌اند. منشأ سوش‌های پاندمیک ناشناخته است. با توجه به تفاوت آشکار بین ساختمان‌های اولیه هم‌گلوپتینین‌ها در ساب تیپ‌های ویروس‌های آنفلوآنزای A (H3 و H2, H1) احتمال شیفت آنتی ژنی در اثر موتاسیون‌های خودبخود در ژن هم‌گلوپتینین بعید به نظر می‌رسد. از آنجا که ژنوم قطعه قطعه ویروس‌های آنفلوآنزا منجر به موارد زیادی از بازآرایی<sup>۱</sup> می‌شود، سوش‌های پاندمی ممکن است بر اثر بازآرایی ژن‌ها بین ویروس‌های آنفلوآنزای انسانی و حیوانی ناشی شوند. این قبیل بازآرایی‌ها ممکن است در سال ۱۹۷۷ در هنگ کنگ یعنی جایی که موارد عفونت با ویروس آنفلوآنزای A ( $H_5N_1$ ) در انسانها، در جریان یک اپیدمی پرندگان آنفلوآنزای A ( $H_5N_1$ ) به طور ناقصی رخ داد، قابل شناسایی باشد. اما موارد آنفلوآنزای A ( $H_5N_1$ ) در انسان معدود بود و این عفونت در سطح وسیعی در کل جامعه منتشر نشد و به عبارت دیگر، پاندمی حاصله در مرحله سوم، متوقف گردید و به مرحله چهارم که انتقال ویروس صرفاً از انسان به انسان و به فراوانی، رخ می‌دهد، نرسید.

<sup>1</sup> Reassortment

ویروسهای آنفلوآنزای B دارای مخزن حیوانی نبوده و دچار شیفت آنتی ژن نیز نمی‌شوند، هر چند که می‌توانند دچار دریافت آنتی ژن شوند (۱). از سال ۱۹۷۲ تاکنون، آنفلوآنزا با بیش از ۲۰۰۰۰ مورد مرگ پیش بینی نشده در ایالات متحده همراه بوده است، ویروسهای آنفلوآنزای A که بین اپیدمی‌ها در چرخشند، دریافت‌های آنتی ژنی در آنتی ژنی H را نشان داده‌اند. این دریافت‌های آنتی ژنی آشکارا به علت موتاسیون‌های نقطه‌ای در قطعه RNA ای که هم‌گلویتینین را کد می‌کند رخ می‌دهند. سوش‌های مهم اپیدمیولوژی یعنی آنهایی که توانایی ایجاد اپیدمی‌های گسترده را دارند تغییراتی را در آمینواسیدهای حداقل دو سایت آنتی ژنی اصلی، در مولکول هم‌گلویتینین نشان می‌دهند (۱). دریافت‌های آنتی ژنی از سال ۱۹۷۷ برای ویروسهای A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) و از سال ۱۹۶۸ برای ویروسهای A (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) تقریباً هر ساله گزارش شده‌اند. اپیدمی‌های آنفلوآنزای A بطور ناگهانی شروع شده، طی یک دوره ۲ تا ۳ هفته ای به اوج خود رسیده، حدوداً ۲ تا ۳ ماه طول کشیده و اغلب با همان سرعتی که به وجود آمده‌اند، فروکش می‌کنند. اولین نشانه فعالیت آنفلوآنزا در یک جامعه افزایش کودکان تب دار مبتلا به بیماری تنفسی است که به مراکز درمانی مراجعه می‌کنند، سپس موارد بیماری‌های شبیه آنفلوآنزا در بزرگسالان بیشتر می‌شود (۱). موارد غیبت از کار و مدرسه نیز در این زمان افزایش می‌یابد. افزایش موارد مرگ به علت پنومونی و آنفلوآنزا عموماً یک یافته مهم در اپیدمی‌های آنفلوآنزا می‌باشد. یک مشخصه اصلی در تعیین وسعت و شدت یک اپیدمی، سطح ایمنی در جمعیت در معرض خطر است. با پیدایش یک ویروس آنفلوآنزای جدید (از نظر آنتی ژنی) بدلیل عدم وجود یا پائین بودن سطح ایمنی در جامعه، شدت و وسعت اپیدمی متفاوت خواهد بود (۱) بعضاً پیدایش یک گونه آنتی ژنیک کاملاً متفاوت منجر به یک اپیدمی منطقه‌ای خواهد شد. اپیدمی آنفلوآنزای خوک سال ۱۹۷۶ در ایالات متحده، توسط یک ویروس A (H<sub>sw</sub>N<sub>1</sub>) که از نظر آنتی ژنی مشابه ویروس سال ۱۹۱۹ - ۱۹۱۸ بود، می‌تواند یک نمونه از این حالت باشد. ویروس آنفلوآنزای B عموماً باعث اپیدمی‌های با وسعت کمتر و بیماری خفیف تر از ویروس آنفلوآنزای A می‌شود. هم‌گلویتینین و نورآمینیداز ویروس آنفلوآنزای B در مقایسه با ویروس آنفلوآنزای A، دچار تغییرات کمتری می‌شود. این خود بیانگر وسعت کمتر اپیدمی ناشی از این ویروس است. اپیدمی‌های آنفلوآنزای B بیشتر در مدارس و اردوگاه‌های نظامی دیده می‌شوند. هرچند که بعضاً در مراکز نگهداری افراد سالمند مشاهده می‌شود. ویروس آنفلوآنزای C فقط در موارد نادری با بیماری انسانی همراه بوده است، هرچند که شیوع بالای آنتی بادی سرمی ضد این ویروس نشان می‌دهد عفونت بدون علامت ممکن است شایع می‌باشد (۱، ۳، ۴).

## پاندمی‌های آنفلوانزا

پاندمی آنفلوآنزا ناحیه وسیع جغرافیایی (بطور مشخص بیش از یک قاره) و بخش اعظم جمعیت را در یک فاصله زمانی کوتاه درگیر می‌کنند (شکل ۲). پاندمی‌های آنفلوآنزا بطور معمول ۲۰-۴۰ درصد از جمعیت دنیا را درگیر نموده و مرگ قابل توجهی ایجاد می‌نماید. این پاندمی‌ها در فواصل ۱۰ تا ۴۰ سال ایجاد می‌شوند. اولین پاندمی ثبت شده A/H1N1/Spanish در سال ۱۹۱۹-۱۹۱۸ بوده است، که در عرض ۲۵ هفته باعث مرگ حدود ۲۵

میلیون انسان شد. بررسی‌های فیلوژنی نشان داد که ویروس این پاندمی از پرنده به انسان منتقل شده بود. پاندمی دوم در سال ۱۹۵۷ A/H2N2/Asian Flu، در اثر نوآرایی بین ویروس پرنده‌ای (سه ژن HA، NA، PB2)، در اثر نوآرایی بین ویروس پرنده‌ای انسانی ایجاد شد. سومین پاندمی در سال ۱۹۶۸ A/H3N2/Kong Hong، در اثر نوآرایی بین ویروس پرنده‌ای (دو ژن پرنده HA، PB2) و انسانی ایجاد شد که آخرین پاندمی قرن بیستم بود (۱). در شرایطی که پس از گذشت ۴۰ سال از آخرین پاندمی آنفلونزا توجهات جهانی برخطر آنفلونزای پرنده‌گان H5N1 از آسیا متمرکز بود، در ماه مارس و اوایل آوریل ۲۰۰۹ میلادی ویروس واریانت جدید آنفلونزا با منشأ خوکی (A/H1N1/Swine Origin) در مکزیک و آمریکا ظاهر و به سرعت جهانگیر شد که ترکیبی از ژنهای ویروسهای آنفلوآنزای خوکی، پرنده‌گان و انسان می‌باشد. براساس نظر سازمان بهداشت جهانی، وقوع پاندمی مستلزم گذر از چند مرحله یا فاز بوده که یکی از این فازها، انتقال ویروس از پرنده به انسان می‌باشد. مراحل وقوع پاندمی از نظر سازمان بهداشت جهانی به شرح زیر می‌باشد:

۱. دوره بین پاندمی که شامل فازهای ۱ و ۲ می‌باشد:

فاز ۱: هیچ تحت تیپ جدید آنفلوآنزا در انسان تشخیص داده نشده است. یک تحت تیپ آنفلوآنزا که قبلاً باعث عفونت در انسان شده بود در بین حیوانات در حال گردش بوده و تا زمانیکه در بین حیوانات می‌باشد خطری برای انسان ندارد.

فاز ۲: هیچگونه تحت تیپ جدید آنفلوآنزا در انسان تشخیص داده نشده، هرچند که ویروس در گردش در حیوانات به عنوان خطر اساسی برای بیماران در انسان محسوب می‌شود.

تفاوت بین فازهای ۱ و ۲ در خطر عفونت و بیماری انسان توسط ویروس در حال گردش در حیوانات می‌باشد که این امر بستگی به فاکتورهایی مثل قدرت بیماری‌زایی ویروس در انسان و حیوانات، وقوع عفونت و بیماری در حیوانات اهلی و یا تنها وقوع بیماری در حیات وحش و ایجاد بیماری به صورت فصلی و محدود<sup>۱</sup> و یا ایجاد بیماری به صورت همه‌گیر توسط ویروس<sup>۲</sup> و انتشار جغرافیایی وسیع یا محدود ویروس دارد.

۲. دوره هشدار یا اعلام خطر پاندمی که شامل فازهای ۳، ۴ و ۵ می‌باشد:

فاز ۳: عفونت انسان توسط یک تحت تیپ جدید اتفاق می‌افتد اما هیچگونه انتقال انسان به انسان صورت نمی‌گیرد یا اینکه در تماسهای بسیار نزدیک، انتقال بسیار محدود دیده می‌شود.

فاز ۴: همراه با انتقال محدود انسان به انسان به صورت گروه‌های کوچک<sup>۳</sup> می‌باشد. اما انتقال به دلیل عدم سازگاری مناسب ویروس، به شدت محدود است.

فاز ۵: ایجاد گروه‌های بزرگتر عفونت ویروسی، اما انتقال انسان به انسان هنوز هم محدود است ولی گروه‌های بزرگتری درگیر می‌باشند. این امر نشان می‌دهد که سازگاری ویروس رو به افزایش است اما هنوز نمی‌تواند بطور کامل منتقل شود. تفاوت بین فازهای ۳، ۴ و ۵ برپایه ایجاد خطر پاندمی می‌باشد که این تفاوت‌ها به فاکتورهایی

<sup>1</sup> *Enzootic*

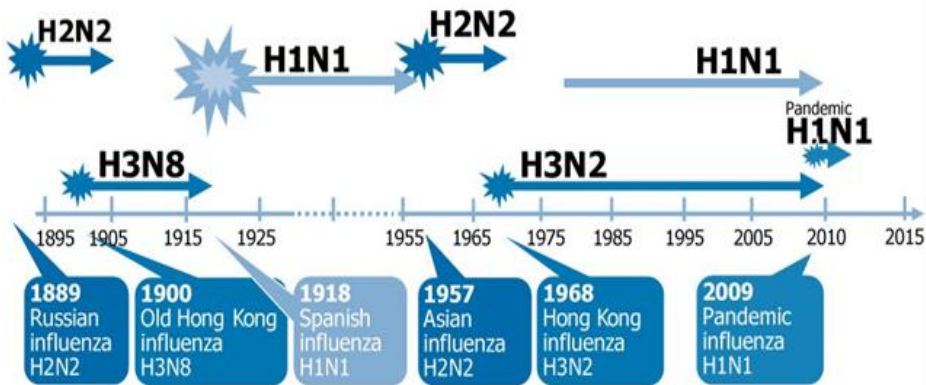
<sup>2</sup> *Epizootic*

<sup>3</sup> *Cluster*

مثل میزان انتقال ویروس، موقعیت و انتشار جغرافیایی ویروس، شدت بیماری و وجود ژن‌هایی از ویروس‌های انسانی در ویروس نو ترکیب با ویروس آنفلوآنزای حیوانی بستگی دارد.

۳. دوره پاندمی که شامل فاز ۶ می‌باشد:

فاز ۶: پاندمی در اثر انتقال اساسی و زیاد ویروس بین عموم افراد اتفاق می‌افتد (۱۷،۱۸، ۱۶،۱۵).



شکل ۲- تاریخچه تغییرهای گسترده آنتی ژنی ویروس آنفلوآنزای A

## پیشگیری، کنترل و درمان

آنفلوآنزا بیماری فصلی است که در مناطق سردسیر هنگام زمستان و در نواحی گرمسیر در فصول بارانی رخ می‌دهد. پاندمی‌های آنفلوآنزا محدود به فصول نمی‌باشد و در هر زمان از سال می‌تواند رخ دهد (۸). اقدام بهداشتی اصلی جهت پیشگیری از آنفلوآنزا، استفاده از واکسن‌های غیرفعال شده آنفلوآنزا می‌باشد که از ویروس‌های آنفلوآنزای A و B که احتمالاً در آن سال شایع خواهد بود تهیه می‌شوند. در صورتیکه ویروس واکسن و ویروس‌های جاری در آن ارتباط نزدیکی با یکدیگر داشته باشند حدود ۵۰ تا ۸۰ درصد مصونیت علیه آنفلوآنزا، بدست خواهد آمد (۸). در بسیاری از تحقیقات، تولید واکسن‌های زیر واحدی یا غیر فعال دارای پروانه ساخت برای انسان با تاکید بر ساخت واکسن مؤثر با کمترین عوارض جانبی مورد توجه قرار گرفته است (۱۹).

## نقش ایمنی در ارتباط با پیشگیری

وضعیت ایمنی یک جمعیت، شیوع و بروز عفونت ناشی از آنفلوآنزا را نشان می‌دهد. عوامل مؤثر پیشگیری در برابر عفونت در پاسخ ایمنی هومورال عبارتند از:

۱- اختصاصی بودن آنتی بادی ۲- زمان ماندگاری آنتی بادی.

نوع آنتی بادی‌ها مانند آنتی بادی خنثی کننده، آنتی بادی مهار کننده هم‌گلوکوتینین (HI) و آنتی بادی‌های ضد نورآمینیداز که پس از عفونت بوجود می‌آیند، مهمترین شاخص‌های ایمنی هومورال می‌باشند. بدنبال عفونت،



ایمونوگلوبولین ترشحي A (sIgA) و پاسخ ایمنی IgA بسرعت افزایش یافته و سپس کاهش می‌یابد. سرعت کاهش به سطح آنتی بادی افراد بستگی دارد. در حال حاضر همگی بر این نظرند که حضور sIgA در سلولهای اپی تلیال دستگاه تنفس نقش اصلی را در جلوگیری از عفونت آنفلوآنزا دارا می‌باشد و این عمل با ممانعت از پخش ویروس و یا جلوگیری از مراحل بیماری امکان پذیر می‌گردد. بنظر می‌رسد که خنثی سازی ناشی از پاسخ sIgA، ایمنی پس از عفونت را از بین می‌برد. هم پاسخ ایمنی هومورال و هم پاسخ ایمنی سلولی در پیشگیری از آنفلوآنزا مؤثرند. در موشهایی که فاقد ایمنی فعال در برابر یک عفونت واحد می‌باشند، انتقال غیر فعال مقادیر فیزیولوژی آنتی‌بادی‌های IgA پیشگیری کامل را به وجود آورده است. در حالیکه انتقال غیر فعال مقادیر زیادی آنتی‌بادی نورآمینیداز پیشگیری محدود ایجاد نموده، آنتی بادی‌های علیه NP و M به تنهایی پیشگیری ایجاد نکرده‌اند. بنابراین آنتی بادی‌های علیه HA، نقش اصلی را در محافظت از عفونت ویروس آنفلوآنزا دارند، در حالیکه آنتی بادی‌های علیه NA بطور بالقوه نقش کمتری در پیشگیری دارند (۱۹).

### ایمنی غیر فعال<sup>۱</sup>

استفاده از ایمونوگلوبولین در پیشگیری از بیماری آنفلوآنزا نقشی ندارد زیرا ویروس آنفلوآنزا فاقد فاز ویرمیک در پاتوژنز خود می‌باشد و آنتی بادی‌های انسانی فاقد ویژگی‌های لازم در ایجاد ایمنی مناسب می‌باشند.

### ایمنی فعال<sup>۲</sup>

استفاده از واکسنهای ویروسی می‌توانند باعث ایجاد ایمنی فعال گردند برای ایمنی فعال از دو دسته واکسنهای زنده ویروس تخفیف حدت یافته و واکسنهای غیرفعال استفاده می‌گردد.

## واکسن های رایج ویروس آنفلونزا

### واکسن‌های بر پایه ویروس غیر فعال

اغلب واکسن‌های آنفلونزا که تا به امروز مجوز استفاده در انسان را دریافت داشته‌اند، واکسن‌های غیر فعال می‌باشند. هدف کلی این نوع از واکسن‌های آنفلونزا القای آنتی بادی بر ضد هماگلوتینین ویروس آنفلونزا است. اگر چه این آنتی بادی نقش مهمی در پیشگیری از عفونت بر عهده دارد اما به جهت تغییرات زیاد در این پروتئین و پیدایش سویه‌های نو، هر ساله نیاز به ساخت واکسن‌های جدید را اجتناب ناپذیر می‌نماید. تزریق واکسن در افراد بین ۱۴ تا ۶۰ سال به طور متوسط تا ۷۰ درصد از ایجاد بیماری پیشگیری می‌کند. این میزان از کارایی در افراد مسن و نوزادان بسیار کمتر است. انواع واکسنهای غیر فعال شامل واکسنهای زیر می‌باشد:

### ۱- واکسنهای کامل ویروسی غیرفعال شده<sup>۳</sup>

این واکسنها دارای پارتيكل‌های کامل ویروسی غیرفعال هستند همچنین دارای همه پروتئینهای ویروسی، لیپیدها،

<sup>1</sup> Passive Immunity

<sup>2</sup> Active Immunity

<sup>3</sup> Whole inactivated vaccine

آنتی ژن‌های سطحی و اسید نوکلئیک می‌باشند. واکسنهای فوق نسبت به واکسنهای زیر واحدی توانایی بیشتری در القاء پاسخ‌های ایمنی را دارند و پس از خالص سازی غیرفعال می‌گردند. این واکسنها در پیشگیری از آنفلونزا مؤثر هستند اما اغلب دارای واکنشهای تحریکی می‌باشند (۲۰).

## ۲- واکسنهای تهیه شده از اجزای ویروسی<sup>۱</sup>

این واکسنها علاوه بر آنتی ژن‌های سطحی پوشش ویروس شامل HA و NA حاوی سایر اجزای پروتئینی ویروسی هم می‌باشند، با استفاده از دترجنت‌های مخصوص که برای حذف لیپید ویروس تهیه می‌گردند، با این روش پوشش ویروس پاره شده و قسمتهایی از پروتئین ماتریکس به همراه HA و NA که بسیار ایمونوژن هستند در تهیه واکسن مورد استفاده قرار می‌گیرند. این نوع واکسنها بخوبی تحمل می‌شوند و برای کودکان، بزرگسالان و افراد مسن توصیه می‌گردند (۲۱).

## واکسنهای زیر واحدی<sup>۲</sup>

این واکسنها فقط دارای آنتی ژن‌های ویروس از جمله HA و NA می‌باشند و از درجه خلوص بسیار بالایی برخوردارند. واکسنهای زیر واحدی به علت داشتن روشهای خالص سازی نوین نسبت به سایر واکسنها از واکنشهای حساسیت‌زای کمتری برخوردار هستند. با تزریق داخل عضلانی یک دوز واکسن پس از ۱۲ الی ۱۵ روز محافظت در مقابل آنفلونزا در فرد ایجاد می‌گردد. آنتی بادی ایجاد شده بر علیه هماگلوکتینین تولید می‌شود. در افراد مسن پس از ۸ تا ۹ ماه از واکسیناسیون، میزان آنتی بادی بشدت کاهش می‌یابد بطوریکه خاصیت حفاظتی خود را در مقابل بیماری از دست می‌دهد. زمان استفاده از واکسن در ماه اکتبر توصیه می‌گردد، میزان تیتر آنتی بادی تا ماه‌های جون و جولای ادامه خواهد داشت (۲۲).

## واکسن‌های تخفیف حدت یافته<sup>۳</sup>

بر خلاف واکسن‌های غیر فعال، واکسن زنده تخفیف حدت یافته از راه مخاطی تجویز و در درون بافت هدف تکثیر می‌شود. به منظور تولید این نوع از واکسن، ژنهای HA و NA از ویروس واکسن درون سلول‌هایی که دارای سایر اجزای ژنتیکی ویروس آنفلونزا هستند، انتقال داده می‌شود. در نهایت این فرایند منجر به تولید ویروس حساس به حرارت با پروتئین‌های HA و NA جدید بر ضد سویه احتمالی در گردش در سال بعد می‌گردد (۲۳).

## رویکردهای نوین در تولید واکسن آنفلونزا

بزرگترین مشکل پیش رو در تولید واکسن دائمی بر علیه عفونت آنفلونزا در این است که پروتئین‌هایی که پاسخ قدرتمندی در بدن بر علیه آنها ایجاد می‌شود، بسیار متغیر می‌باشند و در عوض بر علیه پروتئین‌های کمتر متغیر

<sup>1</sup> Split particle vaccine

<sup>2</sup> Subunit or surface antigen vaccine

<sup>3</sup> Attenuated Vaccine

این ویروس پاسخ ایمنی ضعیفی در بدن شکل می‌گیرد. در مقابله با پاندمی‌های بزرگ ویروس آنفونزا، ما دو رویکرد را پیش رو داریم: (۱) افزایش سرعت تولید واکسن برعلیه سویه ایجاد کننده پاندمی. (۲) تولید واکسن بدون نیاز به تغییرات هر ساله که همه سویه‌ها را پوشش دهد.

### واکسن‌های بر پایه ژنتیک معکوس

استفاده از ناقل‌های ژنی پلاسمیدی یکی از کاربردی‌ترین روش‌ها به منظور تولید سویه واکسن به شمار می‌رود. اهمیت این سیستم به خصوص در مورد تولید واکسن از سویه‌های دارای خصوصیت عفونت‌زایی بالا نظیر H5N1 حائز اهمیت است. بر پایه این روش، ژن HA سویه مورد نظر برای تهیه واکسن به صورت پلاسمید به سایر ژن‌های از پیش تهیه شده اضافه و ویروس جدید که تنها HA آن متعلق به سویه در نظر گرفته شده برای واکسن است، تهیه می‌شود (۲۴).

### واکسن‌های ژنی<sup>۱</sup>

DNA واکسن‌ها یک پیشنهاد جدی و ماندگار برای پیشگیری از بیماری‌های کلاسیک و نوظهور در آینده می‌باشند. DNA واکسن‌های آنفلونزا حامل اطلاعات لازم برای کد کردن پروتئین‌هایی نظیر HA, NA, و NP می‌باشند. این واکسن‌ها پس از تزریق در سلول میزبان قادر به بیان پروتئین‌های مورد نظر می‌باشند که نهایتاً به القاء آنتی بادی و پاسخ‌های ایمنی سلولی منجر می‌گردد. DNA واکسن‌ها کارایی قابل پیش بینی و تکرار پذیری را برای استفاده در کاربردهای پزشکی دارا می‌باشند. با این حال مطالعات بیشتری نیاز است تا تمامی ابعاد به کارگیری نهایی این واکسن در انسان‌ها مورد ارزیابی قرار گیرد (۲۵).

### واکسن‌های بدون نیاز به تغییرات هر ساله<sup>۲</sup>

اگر چه افزایش سرعت و کارایی واکسن‌های منطبق برعلیه سویه در گردش حائز اهمیت است اما به نظر می‌رسد کلید نهایی، تولید واکسنی است که تمام سویه‌ها را تحت پوشش قرار دهد. به دلیل متغیر بودن HA ویروس آنفلونزا، کوشش‌های بر پایه استفاده از ناحیه M2e این ویروس که تغییرات بسیار اندکی بین سویه‌های مختلف دارد انجام گرفته است. تحقیقات نشان داده است که بعد از عفونت طبیعی، آنتی بادی بر علیه ناحیه M2e ایجاد نمی‌شود. هر چند انجام واکسیناسیون با استفاده از M2e در سلول موش به انجام رسیده است ولی برای جمع بندی و واضح شدن نتایج مطالعات بیشتری به خصوص در انسان مورد نیاز است. علاوه بر M2e پروتئین‌های داخلی نظیر NP نیز به منظور القای ایمنی سلول می‌توانند نقش موثری را در ایجاد واکسن دائمی ایفا کنند. با پژوهش‌های صورت گرفته می‌توان امیدوار بود که در یک بازه زمانی نزدیک تعدادی از مراحل کلیدی در تولید سریعتر و با قابلیت پوشش وسیع تر و کارایی واکسن آنفلونزا به سرانجام برسد (۲۶).

<sup>1</sup> DNA Vaccine

<sup>2</sup> Universal Vaccine

## واکسن‌های حاوی ذرات شبه ویروسی<sup>۱</sup>

ذرات شبه ویروسی (VLP)<sup>۲</sup>، نوع جدیدی از واکسن‌های نو ترکیب با کارایی بالا می‌باشند. اینگونه واکسن‌ها تنها شکل ساختاری و بیرون را ارائه می‌کنند بدون اینکه حاوی هرگونه ماده ژنتیکی باشند. در واقع VLPها، ذراتی هستند فاقد ژنوم ویروسی با ساختاری کاملاً مشابه به ویروس‌های مورد استفاده در واکسن‌های غیر فعال و تخفیف حدت یافته که خطر برگشت پذیری به سوش وحشی، نوترتیبی و یا نوترکیبی را ندارند. اساس تشکیل VLPها بر مبنای بیان و تولید پروتئین‌های ساختاری کپسید ویروسها می‌باشد. VLPها علاوه بر تحریک پاسخهای ایمنی بواسطه سلولهای B (ایمنی همورال) توانایی تحریک ایمنی سلولی را دارا می‌باشند (۲۷). این خصوصیت VLPها احتمالاً سهم مهمی در اثربخش بودن آنها ایفا میکند. تا به امروز بیش از ۳۰ نوع VLP مختلف برای ویروس‌های انسانی و حیوانی تولید شده اند.

## موارد توصیه واکسیناسیون

بیشترین موارد توصیه واکسن شامل افراد پر مخاطره می‌باشند که در معرض اپیدمی‌ها قرار می‌گیرند، این افراد شامل موارد زیر می‌باشند:

۱. افراد مسن بالاتر از ۵۰
۲. افرادی که در بیمارستانهای یا شیرخوارگاهها بستری هستند.
۳. افرادی که دچار بیماریهای مزمن ریوی، قلبی عروقی، کلیوی، سیستم‌های غدد درون ریز، بیماری دارای آسم، آمفیزم، برونشیت مزمن، سیستمیک فیبروزیس و دیابت می‌باشند.
۴. افرادی که سیستم ایمنی آنها دچار نقصان می‌باشد.
۵. در اپیدمی‌های گسترده افرادی که در فعالیتهای پزشکی نقش دارند (۲۸).

## عوارض جانبی استفاده از واکسن

عوارض جانبی شایع در استفاده از واکسن شامل واکنش خفیف در ناحیه تزریق واکسن است که می‌تواند به صورت درد، قرمزی و تورم در ۱۵ درصد افراد دریافت کننده باشد. در موارد نادر، تب، بدحالی و درد عضلانی ممکن است در طول چند ساعت گسترش یافته و تا روز بعد ادامه یابد. از مهمترین معایب واکسن، آلرژی نسبت به تخم مرغ می‌باشد با وجودیکه موارد آلرژی نادر می‌باشد ولی واکسیناسیون چنین افرادی می‌تواند باعث بروز واکنشهای سریع حساسیت شود. امروزه با روشهای خالص سازی پیشرفته از موارد آلرژی کاسته شده است. مسئله مهم دیگر سندرم گیلن باره است، بطوریکه در سال ۱۹۷۷ از هر ۱۰۰۰۰۰ فرد واکسینه شده در مقابل آنفلوانزا A/Newjersey/16(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) یک نفر مبتلا شده بود. عارضه دیگر آنسفالوپاتی و فلج قابل برگشت می‌باشد که بسیار نادر می‌باشد (۲۹).

<sup>1</sup> Influenza Virus-Like Particle

<sup>2</sup> Virus-Like Particles

## مزایای استفاده از واکسن

استفاده از واکسن در افراد جوان بیشترین اثربخشی را دارد در حالیکه در افراد مسن از اثربخشی کمتری برخوردار است. برای این تفاوت می‌توان به دو دلیل اشاره کرد:

۱. میزان پاسخ دهی سیستم ایمنی در افراد مسن رو به زوال باشد.
  ۲. Original Antigenic Sin یا گناه آنتی ژن اولیه، اصطلاحی است که تمایل به تغییر پاسخ ایمنی نسبت به واکنش‌های آنفلوآنزا در افراد مسن را توجیه می‌کند.
- این مسئله از عوامل نگران کننده در بین افراد مسن می‌باشد. با این وجود افزایش تیتراژ آنتی بادی در افراد مسن همیشه از اهداف واکسیناسیون به شمار می‌آید. معمولاً فقط ۷۰-۵۰ درصد کاهش تیتراژ آنتی بادی در موارد شیوع آنفلوآنزا دیده می‌شود. میزان ۹۰-۶۰ درصد کاهش پنومونی، بستری شدن در بیمارستانها و مرگ نشانه خوبی برای هماهنگی بین سویه واکسن و سویه ویروس در حال چرخش می‌باشد (۳۰).

## درمان

دو گروه از مواد ضد ویروس آنفلوآنزا در دسترس می‌باشند:

۱. مهار کننده‌های کانال یونی  $M_2$  که شامل آمانتادین<sup>۱</sup> و ریمانتادین<sup>۲</sup> می‌باشد.
۲. مهار کننده‌های آنزیم نورآمینیداز که شامل زانامیویر<sup>۳</sup> و اوسلتامیویر<sup>۴</sup> و پره ماویر می‌باشد.

## آمانتادین و ریمانتادین

آمانتادین هیدروکلراید ساختمان سه حلقه‌ای با گروه جانبی آمین دارد که علیه هر سه تحت تیپ آنفلوآنزای A انسانی مؤثر است اما علیه ویروسهای آنفلوآنزای B و C مؤثر نمی‌باشد. مکانیسم اثر آن بعد از جذب و قبل از شروع نسخه برداری اولیه (ممانعت از تکثیر) می‌باشد. این دارو به کانال یونی  $M_2$  متصل شده و آن را مسدود می‌کند، بنابراین جریان یون  $H^+$  از اندوزوم به طرف داخل ویرون قطع شده و پوشش برداری صورت نگرفته و همچنین ریبونوکلوپروتئین از  $M_1$  جدا نشده و داخل هسته نمی‌گردد. در ضمن این دارو از بلوغ HA هنگام انتقال از شبکه آندوپلاسمیک به غشاء پلاسمایی ویرون در هنگام جوانه زدن جلوگیری می‌کند. این دارو را در صورتیکه در ۲۴ ساعت اول شروع علائم بالینی استفاده شود می‌توان در درمان آنفلوآنزای حاد و کاهش تب و علائم در طول ۱-۲ روز مؤثر واقع شود. پیشگیری دارویی بوسیله آمانتادین و ریمانتادین و همچنین استفاده از آنها پس از تماس با بیمار، می‌تواند تا ۹۰-۵۰ درصد از میزان بیماری در طول اپیدمی آنفلوآنزا بکاهد. یکی از نکات مهم در مورد این داروها، مقاومت نسبت به این داروها به دنبال درمان آنفلوآنزای حاد می‌باشد. استفاده گسترده از آمانتادین باعث

<sup>1</sup> Amantadine

<sup>2</sup> Rimantadine

<sup>3</sup> Zanamivir

<sup>4</sup> Oseltamivir

افزایش میزان مقاومت از ۶۰ به بیشتر از ۹۰٪ در بین ویروسهای آنفلوآنزای H3N2 و H5N1 انسانی که در سالهای اخیر در گردش بوده‌اند، شده است (۳۱).

### مهار کننده‌های نور آمینیداز

به دلیل اینکه گلیکوپروتئین نور آمینیداز برای تکثیر ویروس ضروری بوده و در بین تحت تیپهای مختلف آنفلوآنزای A و B محافظت شده است به عنوان هدفی جهت داروها استفاده می‌شود. Oseltamivir به صورت خوراکی و Zanamivir به صورت اسپری داخل بینی مصرف می‌شود. هر دو دارو بخوبی توسط بدن تحمل شده و این در حالیست که Zanamivir در برخی مواقع باعث اسپاسم تنفسی و Oseltamivir همراه با ناراحتی گوارشی خفیف می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهد که درمان با ممانعت کننده‌های نور آمینیداز در کاهش دوره علائم بالینی و کوتاه شدن زمان بازگشت به حالت طبیعی در طول ۱-۲ روز مؤثر است. همچنین درمان با Oseltamivir در کاهش خطر بستری شدن در بیمارستان، کاهش عفونت گوش میانی و کاهش برونشیت و پنومونی مؤثر است. این داروها برداشت آنزیماتیک اسید نورامینیک (اسید سیالیک) را از سطح سلول و پوشش ویروس و همچنین تکثیر ویروس را کاهش داده و باعث تجمع ویروسها در سطح سلول و رها شدن آنها می‌شود. این داروها بر هر دو ویروس آنفلوآنزای A و B مؤثر می‌باشد. فرم مقاوم این داروها به داروها به دنبال پاساژهای مختلف ویروس در حضور دارو در محیط آزمایشگاه شناسایی شد. با وجود اینکه مقدار کمی از ویروسها، کاهش حساسی نسبت به این داروها نشان می‌دهند اما یک مطالعه اخیر در ژاپن نشان داد که یک پنجم کودکانی که از Oseltamivir برای درمان آنها استفاده شده، مقاومت به این دارو نشان داده و در بسیاری از موارد، ویروس مقاوم به دارو را از خود انتشار می‌دادند (۳۱، ۳۲).

در پروفیلاکسی‌های خانوادگی، از تجویز امانتادین یا ریمانتادین در بیماران و تماس یافتگان آنها باید اکیدا خودداری کرد زیرا مقاومت نسبت به این داروها آنقدر سریع ایجاد می‌شود که علیرغم تاثیر درمانی در خود بیماران، ممکن است در تماس یافتگان آنان کاملاً بی‌تاثیر باشند. البته این پدیده در مصرف همزمان درمانی و پیشگیرنده اوسلتامیویر و زانامیویر، مشاهده نشده است.

نکته دیگری که باید به آن توجه داشت این است که تجویز این داروها در کسانی که واکسن آنفلوآنزا را دریافت کرده‌اند نه تنها از تاثیر واکسن نمی‌کاهد بلکه بر میزان تاثیر آن نیز می‌افزاید و در مواقع لازم می‌توان هر دو روش پروفیلاکسی را به طور همزمان، اجرا نمود (۳۳).

شایان ذکر است که برخی از منابع معتبر، به دلیل بروز مقاومت سریع در مقابل امانتادین و ریمانتادین، تجویز این دو دارو به عنوان کموپروفیلاکسی را جایز ندانسته اند (۳۴).

### آنفلوآنزا در ایران

از سال ۱۳۴۶ هجری شمسی، بخش ویروس شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران به عنوان مرکز ملی تشخیص آنفلوآنزا در ایران، همه ساله کوشش خود را جهت جداسازی و مطالعه‌های سرولوژیک آنفلوآنزا به

عمل می‌آورد. تا کنون تمامی ویروس‌های جدا شده در ایران به خصوص ویروس‌های جدا شده در مرکز ملی آنفلونزا در بانک ژنی NCBI ثبت شده اند.

### راهبردهای آینده در پژوهش و پیشگیری

ویروس آنفلوآنزا از تغییر پذیرترین ویروس‌های شناخته شده است. پیدایش ویروسی جدید با ویژگی‌های آنتی ژنی متفاوت، اجتناب ناپذیر است. بسته به شدت تغییرهای آنتی ژنی بدون توجه به جنس، وضعیت بهداشتی و اقتصادی، همه گروه‌های سنی نسبت به ویروس جدید حساس خواهند بود. به طور قطع مانع از تغییرهای آنتی ژنی ویروس نمی‌توان شد، ولی شناسایی هر چه سریعتر عامل اپیدمی باعث خواهد گردید اقدام‌های لازم پیشگیری انجام شود. با توجه به پهناوری کشور ایران، شناخت سریع عامل اپیدمی در صورتی امکان پذیر خواهد بود که علاوه بر مرکز ملی آنفلوآنزا، مراکز دیگری حداقل در استان‌ها در موارد بروز اپیدمی اقدام به گردآوری نمونه از بیماران مشکوک و در صورت امکان جدا کردن ویروس نمایند و هر چه سریعتر نمونه بیمار یا ویروس جدا شده را به مرکز ملی آنفلوآنزا ارسال دارند تا با تعیین تیپ ویروس شایع با اقدام‌های لازم از گسترش بیماری و خسارات ناشی از آن پیشگیری به عمل آید.

### منابع

- Megan L. Shaw and Peter Palese. Chapter 40. Peter F. Wright, Gabriele Neumann, and Yoshihiro Kawaoka, Chapter 41. David M. Knipe, Peter Howley 6th Edition. Fields Virology. Vol.2,2013
- James Maclachlan and Edward J. Dubovi. (2010). Fenner's Veterinary Virology, Fourth Edition. Elsevier Press.
- Brian W.J. Mahy, Volker ter Meulen. 2006. Topley and Wilson microbiology & microbial infection (Virology), 10<sup>th</sup> edition. Asm Press.
- Kaupilla J1, Rönkkö E, et al. 2014. Influenza C virus infection in military recruits--symptoms and clinical manifestation. Journal of Medical Virology.
- رضایی ف(۱۳۸۵). مقایسه روش متداول کشت سلول با روش Multiplex Nested RT-PCR در شناسایی ویروس‌های آنفلونزای A و B در نمونه‌های بالینی، پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، گروه پاتوبیولوژی، بخش ویروس شناسی (دانشگاه علوم پزشکی تهران).
- رحیمیان ع(۱۳۸۵). بررسی سرولوژی و ملکولی آلودگی انسان به ویروس آنفلونزای H9N2. پایان نامه کارشناسی ارشد، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی.
- میزر و همکاران (۱۳۸۰). ارزیابی عیار آنتی بادی ویروس آنفلوآنزا H9N2 در کارکنان کلینیک‌ها. آزمایشگاه‌های دامپزشکی و مرغداریه‌های صنعتی، اولین کنگره ویروس شناسی ایران.
- اصول طب داخلی هاریسون بیماری‌های عفونی (ویروس) ۱۳۹۱. ترجمه: دکتر بهنام بوذری، دکتر صبا مرادی، ناهید حسن پور. آنفلوآنزا، انتشارات ارجمند.
- Van der Sluijs KF, van der Poll T, Lutter R, et al. Bench-to-bedside review: Bacterial pneumonia with influenza - pathogenesis and clinical implications. Crit Care 2010; 14: 219.
- van Riel D1, Leijten LM1, Verdijk RM, et al. Evidence for influenza virus CNS invasion along the olfactory route in an immunocompromised infant. J Infect Dis 2014; 210:419-23.

11. Michael A. Jhung, Deborah I. Nelson. 2015. Outbreaks of Avian Influenza A (H5N2), (H5N8), and (H5N1) Among Birds-United States, December 2014–January 2015. CDC. February 6, 64(04); 11.
12. Korteweg C, Gu J. Pathology, Molecular Biology, and Pathogenesis of Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. *Am J Pathol* 2008; 172: 1155–70.
13. Wang R, Taubenberger JK. Methods for molecular surveillance of influenza. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 517–27.
14. [http://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/updates/latest\\_update\\_GIP\\_surveillance/en](http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en).
15. <http://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/index.htm>
16. Wang Q1, Ju L, Liu P, et al. Serological and virological surveillance of avian influenza A virus H9N2 subtype in humans and poultry in Shanghai, China, between 2008 and 2010. *Zoonoses Public Health* 2015; 62:131-40.
17. Alexander DJ. Avian influenza viruses and human health. *Dev Biol* 2006; 124:77-84.
18. Pandemic influenza preparedness Framework. 2011. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
19. Krammer F, Palese P. Advances in the development of influenza virus vaccines. *Nature Reviews Drug Discovery* 2015; 14, 167–82.
20. Geeraedts F, Bungener L, Pool J, et al. Whole inactivated virus influenza vaccine is superior to subunit vaccine in inducing immune responses and secretion of proinflammatory cytokines by DCs. *Influenza Other Respir Viruses* 2008; 2:41-51.
21. Choi HJ, Kim MC, Kang SM. the osmotic stress response of split influenza vaccine particles in an acidic environment. *Arch Pharm Res* 2014; 37:1607-16.
22. S.V. van de Wittea, J. Nauta, Giezeman-Smits KM, et al. Trivalent inactivated subunit influenza vaccine Influvac®: 30-year experience of safety and immunogenicity. *Trials in Vaccinology* 2012; 1: 42-8.
23. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live Attenuated versus Inactivated Influenza Vaccine in Infants and Young Children. *N Engl J Med* 2007; 356: 685-96.
24. Neumann G, Ozawa M, Kawaoka Y. Reverse genetics of influenza viruses. *Methods Mol Biol* 2012; 865:193-206.
25. Kim JH, Jacob J. 2009, DNA vaccines against influenza viruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009; 333:197-210.
26. Pica N, Palese P. Toward a universal influenza virus vaccine: prospects and challenges. *Annu Rev Med* 2013; 64:189-202.
27. Haynes JR. Influenza virus-like particle vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8:435-45.
28. Fiore AE, Epperson S, Perrotta D, et al. Expanding the recommendations for annual influenza vaccination to school-age children in the United States. *Pediatrics* 2012; 129:S54-62.
29. Fiore AE, Bridges CB, Cox NJ. Seasonal influenza vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009; 333:43-82.
30. Szilagyi PG, Fairbrother G, Griffin MR, et al. Influenza vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age during 2 influenza seasons: a case-cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2013; 162:943-51.
31. Jefferson T, Deeks JJ, Demicheli V, et al. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD001169.
32. Cheng PK, Leung TW, Ho EC, et al. Oseltamivir- and amantadine-resistant influenza viruses A (H1N1). *Emerg Infect Dis* 2009; 15:966-8.



33. Treanor JJ. Influenza Virus, In: Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed., 2015, pp. 2000-2024.
34. Raphael Dolin, Influenza, in: Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo, Harrison's Principles of Internal medicine, McGraw-Hill medical publishing division, New York, 19th ed. 2015, pp 1209-14.