

به نام خدا

اپیدمیولوژی و عوامل خطر آنفلوآنزای A(H1N1) سال ۱۳۹۴ در زاهدان

حامد طاهری^۱، مریم عاقبت بخیر^۲ (نویسنده مسئول)، بهاره ذاکر^۳، مهروز حسین زهی^۴

Dr_taheri_113114@yahoo.com-۱

mahebat_n@yahoo.com-۲

bahar.zake.h@gmail.com-۳

mehrnaz1262@gmail.com-۴

مقدمه

آنفلوآنزا یکی از بیماری های ویروسی شناخته شده است که در طول تاریخ با ایجاد جهانگیری، همه گیری، طغیان ها و موارد تک گیر خود در سطح جهان عده کثیری را به کام مرگ فرو برده و بسیاری از افراد را مستعد ابتلا به عوارض خطرناک نموده و در عین حال باعث مصونیت خیل عظیمی از انسان ها شده است.^۱ عامل مسبب این بیماری ویروس آنفلوآنزای A است که براساس ساختار دو آنتی ژن سطحی (Hemagglutinin(H) و Neuraminidase(N)، دسته بندی می شود. ۱۶ نوع آنتی ژن H و ۹ نوع آنتی ژن N وجود دارد؛ که H₁N₁ شایع ترین آن هاست. این ویروس جدید ترکیبی از دو گونه خوکی، یک گونه انسانی و یک گونه مرغی آنفلوآنزا است.^۲ این ویروس اولین بار در آوریل ۲۰۰۹ در کالیفرنیا پیدا شد که نهایتا با وجود همه تلاش ها برای غربالگری، ایزولاسیون و قرنطینه کردن منجر به پاندمی در آگوست ۲۰۱۰ گردید.^۳ مطالعات سرمی نشان داده است که ویروس آنفلوآنزا موتانت های آنتی ژنی فراوانی دارد که تغییرات گسترده (Antigen shift) می تواند با پاندمی های این بیماری همراه باشد. ولی به تدریج با تولید آنتی بادی علیه ویروس جدید، میزان مصونیت جامعه در مقابل آن افزایش می یابد و شرایطی را فراهم می کند که ساب تایپ اولیه دیگر قادر به بیماریزایی نمی باشد. اما ویروس نیز با تغییرات جزئی (Antigen drift) که میزان ایمنی نسبت به آن کمتر از سوش اصلی است منجر به وقوع اپیدمی های مکرری می شود.^۴

این بیماری که در روزهای اول شروع جهانگیری به آنفلوآنزای خوکی معروف گردید^۲؛ به توصیه سازمان بهداشت جهانی و عدم ارتباط آن با نوع انسانی، آنفلوآنزای A(H₁N₁) جدید نامیده شد.^۳ دوره کمون بیماری ۳-۵/۱ روز است و با تب (دمای تیمپانیک بالای ۳۷/۸ درجه سانتی گراد)، لرز، سرفه، پروداکتیو، سردرد، اسهال، کوتاهشدن دامنه تنفسی، دردهای عضلانی، دردهای مفصلی، خستگی و استفراغ تظاهر می نماید. البته موارد بدون علامت هم وجود دارد که در صورت تایید آزمایشگاهی، گزارش دهی آن ها نیز ضروری است. به علاوه بیماری در گروه های خاصی نظیر شیرخواران، افراد سالخورده و مبتلایان به نقایص ایمنی ممکن است به صورت غیرمعمول تظاهر یابد.^۵ هرچند موارد شدید و کشنده بیماری، هم در زمینه بیماری های مزمن و هم در افراد سالم، رخ داده است ولی به طور کلی اغلب موارد، خفیف و خودمحدودشونده است.^۱ عوارض بیماری مشابه عوارض آنفلوآنزای فصلی بوده و ممکن است باعث تشدید بیماری های مزمن قبلی، بیماری های دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی نظیر سینوزیت، اتیت مدیا،

کروپ، پنومونی، برونشیت، آسم شود. سایر عوارض شامل عوارض قلبی (میوکاردیت، پریکاردیت)، عضلانی (میوزیت، رابدومیولیز)، عصبی (آنسفالوپاتی بعد از عفونت، تشنج ناشی از تب، صرع)، سندروم شوک توکسیک و پنومونی باکتریال ثانویه و سیسیس، سندرم Reye، سندرم گیلن باره می باشد.^۶ آنفلوآنزای فصلی در زمینه بیماری های مزمن، حاملگی و در دو طیف سنی، باعث ایجاد مرگ و میر بیشتری می شود و آنفلوآنزای A(H1N1) جدید به استثنای دوران سالخوردگی در سایر موارد اشاره شده تقریباً وضعیتی نظیر آنفلوآنزای فصلی دارد.^۱ اپیدمیولوژی H1N1 سال ۲۰۰۹ در دوره پاندمی مشخص کرد که قسمت عمده ای از بیماران بستری شده و به شدت بیمار که بیماری آن ها منجر به مرگ و یا پذیرش در بخش مراقبت های ویژه شده در دو انتهای طیف سنی نبودند. این نکته برخلاف آنفلوآنزای فصلی بود که به طور عمده اطفال زیر ۵ سال و افراد مسن را مبتلا به درجات شدید بیماری می کرد.^۴ نارسایی تنفسی ناشی از پنومونی شدید و دیسترس تنفسی، علت اصلی مرگ ناشی از آنفلوآنزای جدید در سطح جهان است.^{۱۱} راه های انتقال بیماری به روش های مختلف بوده و شامل: انتقال فرد به فرد از طریق ترشحات تنفسی سرفه و عطسه و حتی سایر ترشحات بدن از جمله اسهال؛ انتقال بیمارستانی دو طرفه، بین بیماران بستری و مراقبین سلامت؛ **viral shedding** که مانند آنفلوآنزای فصلی از یک روز قبل از شروع علائم تا ۵ الی ۷ روز بعد در افراد سالم رخ می دهد و در افراد در دو طرف طیف سنی، مبتلایان به بیماری مزمن و نقص ایمنی، این دوره طولانی تر است.^{۱۶} مطابق راهنمای برنامه مراقبت از آنفلوآنزای A در ایران؛ مورد قطعی، بیماری است که آزمایشگاه با کمک یکی از تست های ذیل عفونت را تایید کند: **Real-Time PCR (RT-PCR)**، کشت ویروس، افزایش ۴ برابری در تیتراژ آنتی بادی های خنثی کننده ویژه H1N1؛ و موارد محتمل، بیماری است با تست آزمایشگاهی مثبت برای ویروس آنفلوآنزای A که زیرگونه آن با **Reagent** های آنفلوآنزای فصلی قابل تعیین نبوده و یا فردی است که علائم بالینی منطبق با بیماری را دارد و یا کسی که به علت بیماری تنفسی حاد بدون تشخیص فوت نموده و از نظر اپیدمیولوژیکی با منطقه ای که در آن موارد احتمالی و یا حتمی بیماری یافت شده، ارتباط داشته باشد.^{۱۳} مورد مشکوک نیز کسی است که دارای ضوابط بالینی تعریف شده و یکی از ضوابط تشخیص اپیدمیولوژیک باشد.^{۱۷}

بیماران مبتلا به نقایص ایمنی، فیروز کیستیک، دیسپلازی برونکوپولمونی، بیماری های مادرزادی پیچیده قلبی، بیماری های ریوی مزمن و نارسایی مزمن کلیوی، بیماران پرخطر شناخته می شوند. مدیریت بیماران شامل مجموعه خدمات سرپایی، خدمات بستری در بیمارستان در صورت بروز دهیداتاسیون، مشکل واضح تنفسی، درد شکم، خلط چرکی، استفراغ مداوم، تغییرات عصبی؛ خدمات پزشکی در منزل، توصیه های ویژه به هنگام جابه جا کردن ونحوه مراقبت، ملاقات و مصاحبه با بیماران محتمل و قطعی، توصیه های بهداشتی به منسوبین افراد مبتلا به آنفلوآنزای محتمل یا قطعی در تماس های خانگی و تجویز داروهای ضد ویروس به بیماران است.^۱

طبق بررسی های انجام شده این ویروس نسبت به داروهای جدید ضد ویروسی از جمله **Zanamivir** و **Oseltamivir** حساس است.^{۱۷} توصیه شده است این داروها صرفاً به منظور اهداف درمانی و براساس برنامه های کشوری متکی بر امکانات و توانمندی های هر کشوری تجویز شوند. البته با توجه به عوارض خطیر آنفلوآنزا در دوران بارداری توصیه شده است حتی خانم های باردار مشکوک تحت درمان ضد ویروسی قرار گیرند. موارد کمپروپوفیلاکسی دارویی قبل و بعد از تماس بسیار محدود می باشد.^{۱۸}

پیشگیری در سه سطح و به ترتیب، به منظور حفظ سلامتی افراد سالم، بازگرداندن سلامتی و جلوگیری از بروز عوارض و نهایتاً جلوگیری از پیشرفت عوارض و زمین گیر شدن صورت می گیرد. به توصیه سازمان بهداشت جهانی کلیه کشورها لازم است به عنوان اولویت اول، همه کارکنان بهداشتی خود را واکسینه کنند تا شالوده اساسی نظام بهداشتی آنان بتواند در مقابل امواج همه گیری بیماری مقاومت نمایند. ولی از آن جا که محموله های اولیه واکسن تولیدی برای نیاز فعلی کافی نمی باشد اجباراً باید اولویت بندی و به صورت مرحله به مرحله، واکسیناسیون را اجرا کرد و به ترتیب اولویت تعیین شده ذیل گروه های خاصی را واکسینه کرد: خانم های باردار، افراد بالاتر از شش ماه مبتلا به بیماری های مزمن، افراد سالم ۴۹-۱۵، کودکان سالم، بالغین سالم ۶۴-۵۰ سال و بالغین سالم بالای ۶۵ سال.^۱

با توجه به موارد مطرح شده بر آن شدیم تا در مطالعه حاضر به مرور اپیدمیولوژی و عوامل خطر آنفلوآنزای (H1N1A) (در مقطع زمانی ۲۰ روزه در زاهدان، که اپیدمی این بیماری در کشور گزارش شد، بپردازیم.

روش اجرا

مطالعه حاضر، مطالعه ای توصیفی-تحلیلی به صورت مقطعی می باشد که در طی ۲۰ روز از تاریخ ۱۳۹۴/۹/۱۰ تا ۱۳۹۴/۹/۳۰، تمام بیماران مشکوک به آنفلوآنزای H1N1 بستری شده در خاتم الانبیاء (ص) زاهدان مورد بررسی قرار گرفتند.

وجود ضعف و بی حالی، دیسترس تنفسی، استفراغ مداوم و تب بیش از سه روز در بیماران مراجعه کننده، به عنوان علامت شدت بیماری در نظر گرفته شد و بیماران بستری واجد علائم فوق بررسی شدند.

برای هر بیمار یافته های دموگرافیک (سن، جنس، شغل، محل سکونت، ملیت و کد ملی)؛ سابقه مسافرت به خارج طی دو هفته اخیر، سابقه تماس با مورد بیمار طی دو هفته اخیر، فاکتورهای همزمان (حاملگی، بیماری مزمن زمینه ای، نقص ایمنی و...)، تاریخ شروع علائم، تاریخ مراجعه، بستری و نمونه گیری ها، تاریخ و نتیجه آزمایش و وضعیت نهایی (بهبودی، تاریخ فوت، اعزامی به بیمارستان های بوعلی یا علی ابن ابی طالب (ع)، ترخیص با رضایت شخصی) جمع آوری و ثبت گردید و نهایتاً داده ها با نرم افزار **spss v. 19** و آزمون های آماری کای دو، **ANOVA** مورد تجزیه تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته ها

در طی ۲۰ روز جمع آوری داده ها از ۱۳۹۴/۹/۱۰ تا ۱۳۹۴/۹/۳۰، تعداد ۶۳ بیمار مشکوک به آنفلوآنزا در بیمارستان خاتم النبیا (ص) زاهدان پذیرش شدند که ۳۱ نفر (٪) زن و ۳۲ نفر (٪) مرد بودند. حداقل سن پذیرش کمتر از یک سالگی (۷ ماهه) و حداکثر آن ۸۵ سال با میانگین سال بود.

از مجموع ۶۳ بیمار پذیرش شده (جدول ۱)، ۷٪ (نفر بستری، ۷ نفر (٪) فوت، ۴۰ نفر (٪) ترخیص شدند که ۱۰ نفر آن ها (٪) رضایت شخصی داده بودند و ۹ نفر (٪) به بیمارستان های بوعلی و علی بن ابی طالب (ع) اعزام شدند.

بیماران در ۷ گروه سنی (جدول ۲) زیر یک سال، ۱۰-۱ سال، ۲۰-۱۱ سال، ۳۰-۲۱ سال و ۴۰-۳۱ سال، ۵۰-۴۱ سال و بالای ۵۱ سال بررسی شدند که تعداد موارد مشکوک در هر گروه سنی به ترتیب ۴ نفر (٪)، ۵ نفر (٪)، ۱۲ نفر (٪)، ۹ نفر (٪)، ۹ نفر (٪)، ۲۴ نفر (٪) بوده که بیشترین آمار در این گروه بندی مربوط به گروه سنی بالای ۵۱ سال می باشد که ۱۱ نفر (٪) از آن هازن و ۱۳ نفر (٪) مرد بودند. اما چنان که مشخص است در مجموع گروه سنی زیر ۵۰ سال بیشترین آمار ابتلا را در کل بیماران دارد.

تعداد مراجعین مشکوک در بازه های زمانی مختلف بررسی شد که در تاریخ ۹/۱۰ الی ۹/۱۹، ۴۳ نفر (٪) و در ۱۰ روز آتی یعنی از ۹/۲۰ لغایت ۹/۳۰، ۲۰ نفر (٪) بودند که کاهش تعداد افراد در مقایسه دو بازه زمانی مشهود است.

به غیر از ۵ نفر کودک که یک نفر آن ها دانش آموز بود، از بین سایر افراد پذیرش شده بیشتر آن ها یعنی ۲۵ نفر (٪) خانه دار بودند (جدول ۳) و ۱۹ نفر (٪) شغل آزاد داشتند. سایر افراد کارمند (۲ نفر، ٪)، پرستار (۲ نفر، ٪)، بیکار (۲ نفر، ٪)، کارگر (۱ نفر، ٪)، کشاورز (۱ نفر، ٪) و دانشجو (۱ نفر، ٪) بودند.

همه افراد مورد مطالعه ایرانی بودند که از نظر طبقه اجتماعی، ۷ نفر (٪) در نواحی برخوردار، ۲۹ نفر نیمه برخوردار و ۲۱ نفر در نواحی غیر برخوردار زاهدان زندگی می کردند و ۶ نفر افراد ساکن سایر شهرستان های سیستان و بلوچستان بودند که ۲ نفر آن ها (٪) ساکن زابل، ۲ نفر (٪) سراوان، ۱ نفر (٪) میرجاوه و ۱ نفر (٪) ساکن نیکشهر بودند.

به لحاظ سابقه تماس با مورد بیمار طی دو هفته اخیر تنها سه نفر سابقه نامشخصی داشتند و سایر موارد سابقه ای را ذکر نمی کردند.

هیچ یک از افراد مورد مطالعه سابقه مسافرت به خارج از استان طی دو هفته اخیر نداشتند.

۲۶ نفر (٪) از افراد تاریخ شروع علایم خود را روز قبل از مراجعه ذکر می کردند و ۲۶ نفر دیگر ۴-۲ روز قبل از مراجعه خود را زمان شروع علایم می دانستند. تنها یک نفر علایمش از دو هفته قبل شروع شده بود که در همان تاریخ مراجعه به فوت وی انجامید. سایر افراد یک هفته قبل از مراجعه علامتدار شده بودند.

از کل افراد مطالعه شده، ۶ نفر فوت شدند که فوت دو نفرشان قبل از بستری و شروع اقدامات درمانی بود و تنها یک مورد از آن ها مذکر بود و سه نفر از افراد متوفی بالای ۶۰ سال سن داشتند که بالاترین آن ها ۷۲ ساله بوده و بقیه زیر ۵۰ سال بودند که کمترین آن ها ۱۸ سال سن داشت.

از بین بیمارانی که بعد از دریافت اقدامات حمایتی درمانی بهبود یافتند ۳۶ نفرشان مرخص شدند که ۱۰ نفر آن ها با رضایت شخصی خود بیماران بوده و ۸ نفر آن ها بعد از بستری در بخش مراقبت های ویژه (ICU) بهبود یافتند. بنابراین از کل ۹ بیماری

که در بخش مراقبت های ویژه بستری شدند تنها یک مورد منجر به فوت بیمار شد که خانمی ۶۸ ساله مبتلا به بیماری آسم بود.

در بین بیماران مونث دو مورد باردار بودند که یک نفر آن ها خانمی ۱۸ ساله در ماه ششم بارداری بود که تایید آزمایشگاهی H1N1 را داشت و علائم وی دو هفته قبل از مراجعه شروع شده بود و در اولین روز مراجعه فوت کردند. بیمار دیگر خانمی ۳۶ ساله بودند در ماه چهارم بارداری که بعد از سه روز از شروع علائم مراجعه کردند و در همان روز با رضایت شخصی ترخیص شدند.

به لحاظ ریسک فاکتور های همزمان دو مورد اعتیاد داشتند که هر دو مذکر بودند و یکی از آن ها آقای ۲۴ ساله که با تایید آزمایشگاهی در ICU بستری شدند در حالی که مورد دوم آقای ۶۸ ساله بودند که بعد از بستری در بخش داخلی ترخیص شدند. ۴ نفر از کل بیماران مبتلا به آسم بودند.

از بین کل موارد مشکوک برای ۵۸ نفر، نمونه گیری تشخیصی انجام شد که دو نفر آن ها نیازمند نمونه گیری مجدد شدند ولی تنها در دو مورد که فقط یک بار نمونه گیری داشتند آزمایش از نظر H1N1 مثبت گزارش شد که در یک نفر آن ها منجر به فوت گردید و مورد دوم بعد از بستری در بخش مراقبت های ویژه (ICU) بهبود یافت.

بحث

تجربیات قبلی حاکی از آن است که این بیماری ممکن است هر ۲-۳ سال یک بار به صورت اپیدمی و هر ۳۰-۱۰ سال یک بار به صورت پاندمی بروز نماید اپیدمی های آنفلوآنزا معمولاً در ماه های سرد سال از اواخر پاییز تا اوایل بهار رخ می دهد و معمولاً دو هفته پس از شروع به حداکثر شدت خود می رسد و در عرض یک ماه فروکش می کند.^۱

طبق مطالعه حاتمی و همکاران در سال ۲۰۰۸ به جهت بررسی اپیدمیولوژی و کنترل آنفلوآنزا در ایران بیشترین موارد بیماری ناشی از ویروس (H1N1) انسانی در بین نوجوانان و بالغین رخ داده است و عوارض آن در بزرگسالان بیشتر از کودکان است، جنس بیماران تاثیری بر میزان بروز بیماری نداشته ولی شغل و موقعیت اجتماعی آنان تاثیر بارزی داشته و میزان موارد در کارکنان غیر ایمن و غیرواکسینه پزشکی در حد بالایی بوده که موجب کمبود پرسنل در شرایط بحرانی همه گیری را شده و ضمناً کارکنان مهدکودک ها، معلمان و کارکنان مدارس و رانندگان وسایل نقلیه مدارس به دلیل تماس شغلی با کودکان مبتلا همواره در معرض ابتلا بیشتری بودند که مطالعه حاضر نیز نتیجه ای مشابه را نشان می دهد چنان که از کل موارد مطالعه شده بیشترین مبتلایان مربوط به گروه سنی زیر ۵۰ سال بوده که از لحاظ طبقه اجتماعی اکثراً در نواحی نیمه برخوردار و غیر برخوردار استان بودند ولی به لحاظ شغلی برخلاف مطالعه حاتمی اکثر مبتلایان در مطالعه فعلی زنان خانه دار بودند.^{۱۹}

مطالعه Ling و همکاران (۲۰۱۰) در سنگاپور نیز میانگین سنی افراد مبتلا را ۲۶ سال گزارش کرد (۳۸-۲۱ سالگی) که البته ۶۰٪ آن ها مرد بودند و متوسط زمان بروز علائم تا زمان مراجعه فرد به بیمارستان ۲+۳ روز بوده که از لحاظ بازه زمانی مطالعه حاضر نیز نتیجه ای مشابه داشته است.^{۲۰}

شایع ترین عوامل زمینه ساز عوارض آنفلوآنزای جدید در بین ۵۵۳ بیمار مبتلا به آنفلوآنزای قطعی در کالیفرنیا شامل بیماری های ریوی نظیر آسم یا COPD با فراوانی ۳۷٪، حالات سرکوب ایمنی ۱۷٪، بیماری های قلبی ۱۷٪، حاملگی ۱۷٪، دیابت ۱۳٪ و چاقی ۱۳٪ بوده است و هرچند انتظار می رود بیماران سالخورده در معرض خطر بیشتری باشند ولی بروز آنفلوآنزای جدید در این گروه سنی در حد پایینی بوده که می تواند ناشی از مصونیت قبلی باشد. آنفلوآنزا در زمینه بارداری و به خصوص زمانی که به پنومونی منجر شده باشد باعث افزایش میزان سقط خودبه خودی و زایمان زودرس می شود.^۶

در مطالعه Louie و همکاران در سال ۲۰۱۲ از بین ۱۹۵۰ بیمار بستری در ICU، طی یک سال، که به آنفلوآنزای A مبتلا بودند و میانگین سنی آن ها ۳۷ سال بود ۴۹۲ نفر (۲۶٪) با وجود دریافت اقدامات حمایتی و درمانی فوت کردند.^{۲۱} که در مطالعه حاضر از کل افراد بستری در این بخش (۹ نفر) یک نفر فوت میکند.

وضعیت بیماری در منطقه شرق مدیترانه از جمله ایران تا تاریخ ۱۳۸۸/۵/۱۴ تعداد ۲۳۴۶ مورد قطعی بوده که ۳۷۵ مورد آن ها انتقال محلی بوده و ما بقی وارده بودند. تا به حال ۷ مورد مرگ ناشی از بیماری در عربستان و مصر گزارش شده بود. توضیح این که ۱۴۲ مورد از موارد قطعی ایران در سازمان بهداشت جهانی در آمار فوق آورده شده است و کلیه این بیماران بهبود یافته و دچار عارضه خاصی نشدند؛ ضمناً موارد قطعی کشور از مناطقی دیگر خصوصاً عربستان وارد شده بود که همگی بهبود یافتند.^{۲۲} این مهم نشان از نیاز کشور به آمارگیری متناوب و خصوصاً فصلی به لحاظ میزان ابتلا و عوامل خطر دارد.

نتیجه گیری

از آن جا که وقوع آنفلوآنزای جدید، قابل پیش بینی ولی اجتناب ناپذیر است توجه ویژه به اقدامات کنترلی خصوصاً در مناطقی که عفونت ناشی از ویروس جدید در سطح وسیعی گسترش یافته است حائز اهمیت است. با توجه به یافته های مطالعه، افراد با مسایل زمینه ای از جمله ناراحتی های تنفسی و بارداری باید به علائم شبه آنفلوآنزا کاملاً توجه داشته باشند تا در صورت بروز بتوانند اقدامات لازم را انجام دهند. به منظور تعیین شدت بیماری این نکته بسیار حائز اهمیت است که اطلاعات جامع در خصوص کلیه موارد محتمل و قطعی آنفلوآنزای خوکی (H1N1) جمع آوری و پیگیری آن موارد به عمل آید.

1- Hatami H. et al. Emerging and pandemic influenza A(H1N1) in 2009. Journal of Medical Council of Islamic Republic of Iran Volume 27, Number 1, Spring 1388: 116-77

2-MMWR, Swine Influenza A (H1N1) Infection in Two Children. Southern California, March-April 2009, CDC, Internet site. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5815a5.htm>

3-Swine Flu, World Health Organization, Weekly Epidemiological Record, No. 18, 2009, 84, 149-160

4-Golparvar M, Abbsi S, Ramezani H. Epidemiological characteristics and risk factors for Admission to Intensive Care Unit and Death in patients with H1N1 Influenza. J Isfahan Med Sch 2013;31(241): 894-902.

5-Vernon J. Lee et al. Oseltamivir Ring Prophylaxis for Containment of 2009 H1N1 Influenza Outbreaks. The new England Journal of Medicine, June 10, 2010: pp 2166-2174

6-Interim Guidance for Clinicians on Identifying and Caring for Patients with Swine-origin Influenza A(H1N1) Virus Infection, May 4, 2009: 4; 45 PM ET.

7-Hatami H. Emerging Bird flu and Review of Human Influenza, In: Hatami H. Emerging, Reemerging and Disappearing Infectious Diseases. School of Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, 2005, pp. 817-921. (Persian)

8-Ivan FN Hung et al. Convalescent Plasma Treatment Reduced Mortality in Patients With Severe Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Virus Infection. CID 2011;52 (15 Feb.); 447-456

9-Coa B, Li XW, Mao Y, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. N Engl J Med 2009;361:2507.

10-WHO, New influenza A(H1N1) Virus: global epidemiological situation, Jun 2009, Weekly Epidemiological Record, No. 25, 2009, 84, 249-26019

11-Anna R Thorner, MD, Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of swine H1N1 influenza A, July 9, 2009.

http://www.uptodateonline.com/home/content/topic.do?topicKey=pulm_inf/18836

12-Dawood FS, Jain S, Finelli L, Show MW, Lindstrom S, Garten RJ et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A(H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009;360(25);2605-15.

13-Care program guide of human flu influenza virus (H1N1) Instructions¹ Ministry of Health and Medical Education, Department of Health, Center for Disease Control of communicable Iran:PP1-4

14-Pebody RG, McLean EM, Zhao H, Cleary P, Bracebridge S, Foster K, et al. Pandemic Influenza A (H1N1)2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, death April 2009 to March 2010. *Euro Surveill* 2010;15(20).

15-Iuliano AD, Dawood FS, Silk BJ, et al. Investigating 2009 pandemic influenza A (H1N1):in US schools; what have we learned? *Clin Infect Dis* 2011;52 Suppl 1:S161.

16-United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on infection control measures for 2009 H1N1 Influenza in healthcare settings, including protection of healthcare personnel http://www.cdc.gov/H1N1flu/guidelines__infection__control.htm(Accessed on October 14,2011).

17-General Recommendations for Clinical Management of Influenza A(H1N1) Cases, Technical Document 2, Pan American Health Organisation, Office of the Assistant Director, Health Systems and Services Area, 2009.

18-Robert W Derlet, Influenza, eMedicine Specialties – Infectious Diseases –Viral Infections, Jun 11, 2009 <http://emwmedicine.medscape.com/article/219557-overview>.

19-Hatami H. :Epidemiology and Control of Influenza, In: Hatami H. Razavi SM.(I.R. Iran), Second ed.2008, Supplement I.(Persian).

20- Li M. Ling et al. Effect of early Oseltamivir Therapy on Viral Shedding in 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection. *Clinical Infectious disease* 2010;50:963-969

21-Janice K. Louie et al. Treatment With Neuraminidase Inhibitors for Critically Ill Patients With Influenza A(H1N1) pdm09. *Clinical Infectious disease* 2012;55(9):1198-204

22-Influenza A (H1N1), Latest situation in the EMRO, last update:23 August 2009.<http://www.emro.who.int/csr/hlnl/>

23-Center for Infectious Disease Management (I. R. Iran), the last update of confirmed cases of Influenza in Iran,2009(Persian).