

Epidemiological Study of Influenza Among Cardiovascular Diseases Patients Hospitalized in Mazandaran Heart Center

Roya Ghasemian¹

Lotfollah Davoodi²

Sara Majani³

¹ Professor, Department of Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Resident of Cardiovascular Disease, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received March 7, 2021; Accepted March 13, 2024)

Abstract

Background and purpose: Influenza virus is scattered around the world and causes epidemics of varying severity annually. Mortality caused by influenza is more common in cardiovascular patients than in other chronic diseases. Paying attention to this is very important in preventing the disease and its complications in children and adults with cardiovascular diseases. Therefore, this study was conducted with the aim of epidemiological investigation of hospitalized cases caused by influenza in cardiovascular patients and its effect on the health of these patients in Mazandaran Heart Center.

Materials and methods: The present study is a cross-sectional descriptive study that was conducted on patients who were admitted to the Mazandaran Heart Center between 2016 and 2018. All patients who were hospitalized with the initial and final diagnosis of influenza and were treated with all flu medicine were included in the study. Since the PCR test was not available for all these patients, as the value of clinical diagnosis was based on symptoms and initial laboratory findings during the epidemic, in addition to PCR-positive cases, cases with clinical diagnosis were also included in the study. All data analysis with SPSS version 16 software was used.

Results: In this study, 113 patients with an average age and standard deviation of 63.3 ± 15 years were included. Among these patients, the highest frequency of history of heart disease was related to congestive heart failure (35.4%) and angioplasty (29.2%), and the lowest frequency was related to valve replacement 8.0%. Among other underlying diseases, the highest frequency was related to hypertension (65.5%), diabetes mellitus (41.6%), and hyperlipidemia (31.0%), and the lowest frequency was related to thyroid disorders (2.7%). Also, 31.9% of patients had diabetes and hypertension and 16.8% had diabetes and hyperlipidemia. Examining the signs and symptoms of influenza among the patients also showed that the highest frequency related to fever (76.1%), sputum (66.4%), cough (64.6%), shortness of breath (61.1%) and myalgia (54.8%) and the lowest frequency was related to diarrhea (5.3%). Only 7% of patients had a recent history of flu vaccination. In the chest radiography report, 25.7% of the patients had increased bronchial marking and 17.7% had evidence of pneumonia. Finally, 82.3% of patients were discharged after complete recovery. Also, only 12 cases (10.6%) of the patients died. Heart failure was the most common underlying disease among deceased patients.

Conclusion: The results of this study revealed that the symptoms of influenza in heart patients are similar to other patients and the type of underlying disease has no effect on the disease presentation and its initial manifestations, but persisting of the symptoms and progression towards severe disease were more common. Most of the deaths were due to heart failure, and this issue highlights the importance of these patients' adherence to the flu vaccine. Unfortunately, the results of the study indicated that this high-risk population had little adherence to influenza and pneumococcal vaccinations.

Keywords: cardiovascular disease, influenza, vaccination, heart failure, elderly

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (232): 144-154 (Persian).

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

بررسی اپیدمیولوژیک آنفلوانزا در بیماران قلبی و عروقی بستری در مرکز قلب مازندران [۱۳۹۸-۱۳۹۶]

رویا قاسمیان^۱

لطف اله داودی^۲

سارا ماجانی^۳

چکیده

سابقه و هدف: ویروس آنفلوانزا در سطح جهان پراکنده است و هر ساله همه‌گیری‌هایی با شدت‌های مختلف ایجاد می‌کند. مرگ و میر ناشی از بیماری آنفلوانزا در بیماران قلبی عروقی شایع‌تر از سایر بیماری‌های مزمن می‌باشد. توجه به این امر در پیشگیری از بیماری و عوارض ناشی از آن در کودکان و بزرگسالان مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی بسیار مهم می‌باشد. لذا این مطالعه با هدف بررسی اپیدمیولوژیک موارد بستری شده ناشی از آنفلوانزا در بیماران قلبی عروقی و تاثیر آن بر سلامت این بیماران در مرکز قلب مازندران انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر از نوع توصیفی- مقطعی است، که بر روی بیمارانی که طی سال‌های ۱۳۹۶ تا ۱۳۹۸ در مرکز قلب مازندران بستری شدند، انجام شده است. همه بیمارانی که با تشخیص اولیه و نهایی آنفلوانزا بستری شده و درمان با داروی تامی‌فلو برایشان شروع شده بوده، وارد مطالعه شدند. از آنجایی که تست PCR برای همه این بیماران در دسترس نبود و با استناد به ارزش تشخیص بالینی بر اساس علائم و یافته‌های آزمایشگاهی اولیه در زمان اپیدمی، علاوه بر موارد PCR مثبت موارد با تشخیص بالینی هم وارد مطالعه شدند. کلیه تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۱۱۳ بیمار با میانگین سنی و انحراف معیار $63/3 \pm 15/0$ مورد بررسی قرار گرفتند. در بین این بیماران، بیش‌ترین فراوانی سابقه بیماری‌های قلب و عروق مربوط به نارسایی احتقانی قلب (۳۵/۴ درصد) و آتریوپلاستی (۲۹/۲ درصد) و کم‌ترین فراوانی نیز مربوط به تعویض دریچه (۸/۰ درصد) بود. رابطه با سایر بیماری‌های زمینه‌ای، بیش‌ترین فراوانی مربوط به پرفشاری خون (۶۵/۵ درصد)، دیابت ملیتوس (۴۱/۶ درصد)، هایپرلیپیدمی (۳۱/۰ درصد) و کم‌ترین فراوانی مربوط به اختلالات تیروئیدی (۲/۷ درصد) بود. همچنین ۳۱/۹ درصد بیماران همزمان به دیابت و فشارخون و ۱۶/۸ درصد به دیابت و هایپرلیپیدمی مبتلا بودند. بررسی علائم و نشانه‌های بیماری آنفلوانزا در بین بیماران نیز نشان داد که بیش‌ترین فراوانی مربوط به تب (۷۶/۱ درصد)، خلط (۶۶/۴ درصد)، سرفه (۶۴/۶ درصد)، تنگی نفس (۶۱/۱ درصد) و میالژی (۵۴/۸ درصد) و کم‌ترین فراوانی نیز مربوط به اسهال (۵/۳ درصد) بود. فقط ۷ درصد بیماران سابقه‌ای از واکسیناسیون آنفلوانزا در سال اخیر را داشتند. در گزارش رادیوگرافی ۲۵/۷ درصد بیماران افزایش ضخامت برونشial و ۱۷/۷ درصد پنومونی مشاهده گردید. در نهایت، ۸۲/۳ درصد از بیماران پس از بهبودی کامل ترخیص شدند. همچنین فقط ۱۲ مورد (۱۰/۶ درصد) از بیماران دچار مرگ شدند. از بیم موارد منجر به مرگ شایع‌ترین نوع بیماری قلبی عروقی، نارسایی قلبی بود.

استنتاج: نتایج به‌دست آمده در این مطالعه نشان داد که علائم بیماری آنفلوانزا در بیماران قلبی مشابه سایر بیماران است و نوع بیماری زمینه‌ای تاثیری در نحوه بروز بیماری و تظاهرات اولیه ندارد ولی در ادامه سیر بیماری، تداوم علائم و پیشرفت به سوی فراوانی درگیری ریوی در این بیماران بیش‌تر بوده است. بیش‌ترین موارد مرگ در مبتلایان به نارسایی قلبی بوده و این موضوع اهمیت پایداری این بیماران به واکسن آنفلوانزا را گوشزد می‌کند. متأسفانه نتایج مطالعه حاکی از پایداری ناچیز این جمعیت پر خطر به واکسیناسیون آنفلوانزا و پنوموکوک بود.

واژه‌های کلیدی: بیماران قلبی - عروقی، آنفلوانزا، واکسیناسیون، نارسایی قلبی، افراد مسن

E-mail: lotfdaoodi@yahoo.com

مؤلف مسئول: لطف اله داودی - قائم‌شهر: مرکز آموزشی درمانی رازی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی

۱. استاد، گروه عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشیار، گروه عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دستیار تخصصی بیماری‌های قلب و عروق، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۱۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۰/۱/۱۴ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۱۲/۲۳

مقدمه

ویروس آنفلوآنزا در سطح جهان پراکنده است و هر ساله همه گیری هایی با شدت های مختلف ایجاد می کند (۱). انتقال ویروس آنفلوآنزا از شخص آلوده به افراد سالم مستقیماً از طریق هوا می باشد و سیستم تنفسی را درگیر می کند. این بیماری می تواند به شکل خود به خود توسط سیستم ایمنی محدود گردد، هم چنین می تواند سیستم تنفسی را تخریب کرده و منجر به مرگ شود (۲،۳). میزان آلودگی سالیانه آن بین ۵ تا ۱۵ درصد از جمعیت جهان می باشد، که انتشار آن در اپیدمی های فصلی است و سالانه سبب مرگ هزاران نفر می گردد (۴-۳). میزان مرگ و میر این بیماری در شرایطی که با عوارض ثانویه ای هم چون پنومونی ویروسی اولیه و پنومونی باکتریایی ثانویه همراه گردد، افزایش می یابد (۶). مرگ و میر ناشی از بیماری آنفلوآنزا در بیماران قلبی عروقی شایع تر از سایر بیماری های مزمن می باشد. دانستن این امر به عنوان بخش ثانویه پیشگیری از بیماری در کودکان و بزرگسالان مبتلا به بیماری های قلبی عروقی می باشد (۷). از طرفی بیماری های عروق کرونر (CAD) علت اصلی مرگ و میر در کل جهان و هم چنین در کشور ایران می باشد (۷). در سال ۱۹۸۵ میلادی سازمان جهانی بهداشت تعداد مرگ و میر سالانه در اثر بیماری های قلبی عروقی را در کشورهای در حال توسعه شش میلیون نفر تخمین زده است (۸). عوامل تاثیر گذار و ریسک فاکتورهای بیماری های قلبی عروقی مانند سن، جنس مذکر، فشارخون بالا، دیس لیپدمی، دیابت و سیگار کشیدن با فرم های گسترده تر CAD ارتباط دارند (۹،۱۰). تشخیص ارتباط بین آنفلوآنزا و آنفارکتوس حاد حائز اهمیت است، زیرا حوادث قلبی عروقی که در اثر آنفلوآنزا ایجاد می شوند قابل پیشگیری می باشند (۱۰). در مطالعه بابامحمودی و همکاران، میزان مرگ و میر ناشی از آنفلوآنزا در شمال ایران ۵/۳ درصد تخمین زده شد که نارسایی قلبی یکی از شایع ترین بیماری های زمینه ای منجر به مرگ (۴۷/۸ درصد) بوده است (۱۱).

بنابراین با توجه به آن که احتمال ابتلا به آنفلوآنزا بسیار زیاد است و هم چنین اهمیت این موضوع که ابتلا به آنفلوآنزا در بیماران قلبی عروقی از علت های عمده مرگ و میر می باشد، می توان از طریق واکسیناسیون مناسب در جهت پیشگیری از آن گام برداشت و متأسفانه در اغلب موارد این بیماران دسترسی مناسب به واکسن ندارند و در مراجعات اولیه به سطح سرپایی هم از درمان آنتی ویرال اولیه محروم می مانند. لذا در این مطالعه به بررسی اپیدمیولوژیک موارد بستری شده ناشی از آنفلوآنزا در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی عروقی بستری در سال های ۱۳۹۶ و ۱۳۹۷ در بیمارستان فاطمه زهرا ساری (مرکز قلب مازندران)، پرداخته شد (۱۱،۱۲).

مواد و روش ها

در این مطالعه توصیفی - مقطعی با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1398.1047، نمونه گیری به صورت سرشماری شامل بررسی پرونده بیمارانی که طی سال های ۱۳۹۶ تا ۱۳۹۸ در بخش های مراقبت های ویژه بیمارستان فاطمه زهرا ساری (مرکز قلب مازندران) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مازندران بستری شدند، صورت گرفت. در این مطالعه، با مراجعه به بخش های مراقبت های ویژه مرکز قلب مازندران، همه بیمارانی که با تشخیص اولیه و نهایی آنفلوآنزا بستری شده و درمان با داروی تامی فلو برایشان شروع شده بود، وارد مطالعه شدند که تعداد کل آن ها ۱۱۳ نفر بود. با توجه به این که انجام تست PCR برای همه بیماران در دسترس نبود و با توجه با این که در اپیدمی هم نیازی به اثبات ویروسی نیست و علائم بالینی می توانند تشخیصی باشند از تشخیص بالینی به همراه شواهد آزمایشگاهی مثل وجود لکوپنی برای در نظر گرفتن آنفلوآنزا استفاده گردید (۱۳). اطلاعات پرونده بیماران با رعایت اصول اخلاق پزشکی مورد بررسی قرار گرفت و نام و مشخصات بیماران محرمانه نگه داشته شد. سپس اطلاعات مورد نیاز شامل سن، جنس، تاریخ بستری،

علت بستری بیمار، علائم و نشانه‌های مختلف عفونت تنفسی (تب، سرفه، خلط، میالژی، تنگی نفس)، بیماری زمینه‌ای (فشارخون، بیماری انسداد ریوی مزمن، بیماری قلبی، تشنج، بدخیمی، بیماری کبدی، بیماری کلیوی و غیره)، سابقه مصرف سیگار، مواد مخدر و یا الککل، سابقه واکسیناسیون آنفلوانزا، سابقه واکسن پنوموکوک، آزمایشات انجام شده، مدت زمان بستری و پیامد بیماری جمع‌آوری شدند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ آنالیز شدند. برای تحلیل آماری این مطالعه در بخش آمار توصیفی از شاخص‌های مرکزی (میانگین، میانه، مد) و شاخص‌های پراکندگی (واریانس، انحراف معیار، دامنه تغییرات، ضریب تغییرات) برای متغیرهای کمی و هم‌چنین از فراوانی و درصد و شیوع برای داده‌های کیفی استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۱۳ بیمار با میانگین سنی و انحراف معیار $63/3 \pm 15/0$ مورد بررسی قرار گرفتند. هم‌چنین میانگین قد و وزن بیماران به ترتیب $1/6 \pm 0/1$ متر و $77/5 \pm 13/2$ کیلوگرم بود. شاخص توده بدنی بیماران نیز دارای میانگین و انحراف معیار $28/9 \pm 5/0$ بود. کسر جهشی بطن چپ بیماران (LVEF) نیز دارای میانگین $40/6 \pm 14/3$ درصد بود (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: متغیرهای کمی مطالعه

متغیر	تعداد کل بیماران (تعداد=۱۱۳)		
	کم‌ترین	بیش‌ترین	انحراف معیار $\pm$ میانگین
سن (سال)	۲۵	۹۷	$63/3 \pm 15/0$
قد (متر)	۱/۴۵	۱/۸۲	$1/6 \pm 0/1$
وزن (کیلوگرم)	۴۱	۱۱۵	$77/5 \pm 13/2$
شاخص توده بدنی	۱۷/۶	۴۶/۷	$28/9 \pm 5/0$
کسر جهشی بطن چپ (درصد)	۱۰	۶۰	$40/6 \pm 14/3$

در این مطالعه ۵۹ مورد (۵۲/۲ درصد) از بیماران را زنان و ۵۴ مورد (۴۷/۸ درصد) را مردان تشکیل داده بودند. بیش‌ترین فراوانی رده سنی به ترتیب مربوط به سنین بالای ۶۵ سال (۴۸/۷ درصد) و ۴۰-۶۵ سال (۴۲/۵ درصد) بود. در بین این بیماران، بیش‌ترین فراوانی سابقه

بیماری‌های قلب و عروق مربوط به نارسایی احتقانی قلب (۳۵/۴ درصد) و آنژیوپلاستی (۲۹/۲ درصد) و کم‌ترین فراوانی نیز مربوط به تعویض دریچه (۸/۰ درصد) بود. هم‌چنین لازم به ذکر است که زمان جراحی قلب یا آنژیوپلاستی‌ها حداقل ۶ ماه قبل از بستری اخیر بیماران بوده است. بیماران نارسایی احتقانی قلب به دلیل آنفلوانزا دچار تشدید علائم تنگی نفس و حملات قلبی شدند. در رابطه با سایر بیماری‌های زمینه‌ای، بیش‌ترین فراوانی مربوط به پرفشاری خون (۶۵/۵ درصد)، دیابت ملیتوس با ۴۷ مورد (۴۱/۶ درصد)، هایپرلیپیدمی (۳۱/۰ درصد) و کم‌ترین فراوانی مربوط به اختلالات تیروئیدی (۲/۷ درصد) بود. هم‌چنین ۳۱/۹ درصد بیماران هم‌زمان به دیابت و فشارخون و ۱۶/۸ درصد به دیابت و هایپرلیپیدمی مبتلا بودند. بررسی سابقه واکسیناسیون آنفلوانزا و مصرف مواد مخدر در بیماران مورد مطالعه نشان داد که ۲۱/۲ درصد بیماران سابقه مصرف مواد مخدر داشتند، ۶۲/۸ درصد بیماران تا به حال هیچ سابقه‌ای از واکسیناسیون آنفلوانزا نداشتند، ۳۰/۱ درصد سابقه واکسیناسیون آنفلوانزا را در چند سال اخیر گزارش کرده بودند در حالی که فقط ۷/۱ درصد از آنان در یک سال اخیر واکسن آنفلوانزا را دریافت کرده بودند. با نگاه به سوابق داروهای مصرفی بیماران مورد مطالعه، مشاهده گردید که بیش‌ترین داروی مصرفی آسپرین (۶۶/۴ درصد)، داروهای تنظیم فشارخون (۶۰/۲ درصد)، و داروهای قلبی (۵۸/۴ درصد) می‌باشند. کم‌ترین فراوانی نیز مربوط به داروهای ضد آریتمی (۳/۵ درصد) بوده است (جدول شماره ۲).

بررسی علائم و نشانه‌های بیماری آنفلوانزا در بین بیماران نیز نشان داد که بیش‌ترین فراوانی مربوط به تب (۷۶/۱ درصد)، خلط (۶۶/۴ درصد)، سرفه (۶۴/۶ درصد)، تنگی نفس (۶۱/۱ درصد) و میالژی (۵۴/۸ درصد) و کم‌ترین فراوانی نیز مربوط به اسهال (۵/۳ درصد) بود. بررسی طول مدت علائم نیز نشان داد که بیش‌ترین فراوانی مربوط به بروز ۳ تا ۵ روزه علائم (۴۹/۶ درصد) می‌باشد (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۲: فراوانی ریسک فاکتورها در بیماران مبتلا به آنفلوانزا

متغیر	تعداد کل بیماران (درصد) (تعداد=۱۱۳)
جنس	زن ۵۹ (۵۲/۲) مرد ۵۴ (۴۷/۸)
رده سنی	زیر ۴۰ سال ۱۰ (۸/۸) ۴۰ تا ۶۵ سال ۴۸ (۴۲/۵) بالای ۶۵ سال ۵۵ (۴۸/۷)
سوابق بیمار	انفارکتوس میوکارد ۱۰ (۸/۸) نارسایی احتقانی قلب ۴۰ (۳۵/۴) جراحی بای پس سرخرگ کرونری ۱۸ (۱۵/۹) آرتریوپلاستی ۳۳ (۲۹/۲) تعویض دریچه ۹ (۸/۰)
مصرف مواد مخدر	۲۴ (۲۱/۲)
سابقه واکسیناسیون	ندارد ۷۱ (۶۲/۸) آنفلوانزا (یک سال اخیر) ۸ (۷/۱) آنفلوانزا ۳۵ (۳۰/۱) پنومو کوک ۷ (۶/۲)
بیماری‌های زمینه‌ای	دیابت ملتیوس ۴۷ (۴۱/۶) ضعف ایمنی (مصرف کورتون و...) ۵ (۴/۴) بیماری انسداد ریه مزمن ۸ (۷/۱) آسم ۷ (۶/۲) هایپرلیپیدمی ۳۵ (۳۱/۰) پنومونی ۱۷ (۱۵/۰) اختلال تیروئیدی ۳ (۲/۷) پرفشاری خون ۷۴ (۶۵/۵)
داروهای مصرفی	قلبی ۶۶ (۵۸/۴) ضد فشارخون ۶۸ (۶۰/۲) ضد آریتمی ۴ (۳/۵) آتورواستاتین ۵۱ (۴۵/۱) استیل سالیسیلیک اسید ۷۵ (۶۶/۴)

جدول شماره ۳: فراوانی علائم بالینی در بیماران مبتلا به آنفلوانزا

متغیر	تعداد کل بیماران (درصد) (تعداد=۱۱۳)
علائم و نشانه های بیماری	تب ۸۶ (۷۶/۱) لرز ۴۳ (۳۸/۱) گلودرد ۲۱ (۱۸/۶) تنگی نفس ۶۹ (۶۱/۱) سرفه ۷۳ (۶۴/۶) خلط ۷۵ (۶۶/۴) سردرد ۱۴ (۱۲/۴) میالژی ۶۲ (۵۴/۸) تهوع ۹ (۸/۰) استفراغ ۱۵ (۱۳/۳) اسهال ۶ (۵/۳) درد شکم ۹ (۸/۰) درد قفسه سینه ۵۰ (۴۴/۲) ویزینگ ۱۹ (۱۶/۸)
طول مدت علائم	صفر تا ۲ روز ۱۶ (۱۴/۲) ۳ تا ۵ روز ۵/۶ (۴/۹۶) بیش تر از ۵ روز ۴/۱ (۳/۶۳)

ارزیابی نحوه برخورد بیماران با بروز علائم نیز نشان داد که ۱۸/۶ درصد از بیماران با بروز علائم به متخصص عفونی، ۰/۹ درصد به پزشک داخلی و ۲/۷

درصد به سایر تخصص‌ها مراجعه داشتند، که از این بین ۸/۰ درصد بیماران مصرف خودسرانه آنتی بیوتیک داشتند. در گزارش رادیوگرافی قفسه سینه بیماران، در ۲۵/۷ درصد از آن‌ها برونشیت و در ۱۷/۷ درصد پنومونی مشاهده گردید. در نهایت، ۸۲/۳ درصد از بیماران پس از بهبودی کامل و ۷/۱ درصد پیش از بهبودی کامل با رضایت شخصی از بیمارستان ترخیص شدند. هم چنین فقط ۱۲ مورد (۱۰/۶ درصد) از بیماران دچار مرگ شدند که از این بین ۸ مورد از بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب بودند که به دنبال ابتلا به آنفلوانزا دچار نارسایی قلبی دیاستولیک شدند (جدول شماره ۴). هیچ کدام از بیماران فوت شده سابقه ای از دریافت واکسن آنفلوانزا و پنومو کوک در گذشته نداشتند.

جدول شماره ۴: وضعیت بررسی بیماران در سیر بیماری از زمان بروز علائم

متغیر	تعداد کل بیماران (درصد) (تعداد=۱۱۳)
مراجعه پزشک پس از علائم	عفونی ۲۱ (۱۸/۶) داخلی ۱ (۰/۹) سایر تخصص‌ها ۳ (۲/۷)
گزارش رادیوگرافی	برونشیت ۲۹ (۲۵/۷) پنومونی ۲۰ (۱۷/۷)
خود درمانی قبل مراجعه	بدون سابقه ۱۰۴ (۹۲/۰) آنتی بیوتیک ۹ (۸/۰)
وضعیت نهایی	ترخیص پس از بهبودی ۹۳ (۸۲/۳) ترخیص با رضایت شخصی ۸ (۷/۱) مرگ ۱۲ (۱۰/۶)

بحث

این مطالعه با هدف بررسی اپیدمیولوژیک موارد بستری شده ناشی از آنفلوانزا در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی بستری در بیمارستان فاطمه زهرا ساری انجام شد. بررسی پرونده‌های بیماران در مطالعه حاضر نشان داد که در سوابق بیماران قلب و عروق، بیشترین فراوانی مربوط به نارسایی احتقانی قلب (۳۵/۴ درصد)، آرتریوپلاستی (۲۹/۲ درصد)، جراحی بای پس سرخرگ کرونری (۱۵/۹ درصد)، انفارکتوس حاد میوکارد (۸/۸ درصد) و کمترین فراوانی نیز مربوط به

تعویض دریچه (۸۰ درصد) بود. هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر، در اکثر مطالعات، موردی-شاهدی، کوهورت، و هم‌چنین کارآزمایی بالینی علاوه بر مشابهت فراوانی، آنفلوانزا با افزایش خطر ابتلا به نارسایی قلبی همراه بوده است (۱۷-۱۴). هم‌چنین این مطالعات نشان دادند واکسیناسیون در تنظیمات پیشگیری اولیه و ثانویه آنفلوانزا با پیامدهای مختلف تأثیر مفیدی داشته است. اثرات مرتبط با آنفلوانزا بر حسب فصل متفاوت است و به عواملی مانند ایمنی جمعیت، اثرات واکسیناسیون و حدت انواع ویروس آنفلوانزا و زیرگروه‌های آن بستگی دارد (۲۰-۱۸). برای مثال، بیماری همه‌گیر سال ۲۰۰۹ فرصتی منحصر به فرد برای بررسی ارتباط بین زیرگروه‌های خاص آنفلوانزا و مرگ و میر ناشی از بیماری‌های نارسایی قلبی ارائه داد. یافته‌ها نشان داد که احتمال ابتلای سالمندان به سویه جدید A (H1N1) pdm09 به دلیل ایمنی متقابل قلبی کم‌تر است، که با کاهش مرگ و میر ناشی از نارسایی قلبی حاکی از این است که آنفلوانزا یک شاخص خطر مهم برای بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد (۲۱، ۲۲).

Azambuja و Duncan در یک مطالعه زیست محیطی ارتباط بین توزیع سنی مرگ و میر ناشی از آنفلوانزا و ذات‌الریه را که مربوط به همه‌گیری آنفلوانزای آمریکا در سال ۱۹۱۸ تا ۱۹۱۹ و توزیع مرگ و میر بیماری‌های نارسایی قلبی از سال ۱۹۲۰ تا ۱۹۸۵ در بازماندگان کوهورت تولد مربوط به آن بود، نشان دادند. آن‌ها اظهار داشته‌اند که بیماری همه‌گیر آنفلوانزا در سال ۱۹۱۸ (احتمالاً همه‌گیری‌های بعدی) ممکن است نقشی مهم در اپیدمی مرگ و میر نارسایی قلبی در قرن بیستم داشته باشد (۲۲). این مطالعه و مطالعات بعدی طی چند دهه گذشته حاکی از فراوانی ابتلا، بستری و مرگ و میر ناشی از آنفلوانزا در بیماران قلبی بالای ۶۵ و ۸۰ سال بودند، که این فراوانی در مطالعه حاضر نیز مشهود است (۲۵-۲۳).

به‌طور جزئی، در مطالعه Nguyen و همکاران که به بررسی عفونت آنفلوانزا و خطر مرگ و میر در

بیماری‌های قلبی و عروقی پرداخته‌اند، نشان داده شده است که ارتباطی قوی بین افزایش فصلی عفونت آنفلوانزا در زمستان و میزان مرگ و میر افراد بالای ۶۵ سال وجود دارد (۲۶).

در مطالعه Ang و همکاران نیز آنفلوانزا به طور معنی‌داری با افزایش بستری بیمارستانی در افراد مسن با سن بالای ۸۰ سال ارتباط داشت که در این گروه سنی نرخ بستری سالانه مربوط به آنفلوانزا در هر ۱۰۰ هزار فرد در سال از ۹/۵ تا ۱۲/۲ درصد برای بیماران ایسکمیک قلبی ($P=0/02$)، از ۷/۷ تا ۹/۱ درصد برای بیماران نارسایی مزمن قلبی ($P=0/01$) و از ۱۵/۸ تا ۱۹/۲ درصد برای کل بیماران قلبی و عروقی ($P<0/001$) بود (۲۳). هم‌چنین در مطالعه‌ای که موسوی و همکاران در سال ۱۳۹۶ با هدف برآورد هم‌ابتلائی آنفلوانزا با دیگر بیماری‌ها انجام دادند، نتایج مطالعه نشان داد که شیوع هم‌ابتلائی در نواحی مختلف از شرق مدیترانه با هم تفاوت دارد که می‌تواند به فاکتورهایی از قبیل اختلالات ریوی، دیابت، اختلالات سیستم تنفسی، بیماری‌های قلبی، بیماری کلیوی و چاقی مربوط باشد (۳).

در رابطه با علائم و نشانه‌های بیماری در بین بیماران مطالعه حاضر، فراوان‌ترین علائم به‌ترتیب تب (۷۶/۱ درصد)، خلط (۶۶/۴ درصد) و پس از آن سرفه (۶۴/۶ درصد)، تنگی نفس (۶۱/۱ درصد)، میالژی (۵۴/۸ درصد) و کم‌ترین فراوانی نیز مربوط به اسهال (۵/۳ درصد) بود. در این راستا نتایج مطالعه حاضر با یافته‌های مطالعه‌ای که به بررسی تظاهرات بالینی و پیامد نهایی بیماران آنفلوانزا در کاشان پرداخته بود، مطابقت نسبی داشت (۲۵). شایع‌ترین علامت بالینی در این مطالعه تب (۹۲ درصد)، سرفه (۷۸/۲ درصد) و تنگی نفس (۵۴ درصد) بود. مطالعات بسیار دیگری نیز نتایج مشابهی را در این رابطه گزارش کرده‌اند (۳۰-۲۷). برخی یافته‌ها مانند خلط و تنگی نفس که در مطالعه حاضر بیش‌تر است، می‌تواند به دلیل بیماری زمینه‌ای قلبی و یا احتمال افزایش بروز پنومونی در بیماران مورد بررسی در این مطالعه باشد.

ارزیابی سوابق بیماری زمینه‌ای بیماران مورد مطالعه مشخص کرد که بیش‌ترین فراوانی مربوط به پرفشاری خون، دیابت ملیتوس و هایپرلیپیدمی می‌باشد. در مطالعه Kwong و همکاران نیز اغلب بیماران بالای ۶۵ سال (۷۴ درصد) بودند و بیش‌ترین بیماری زمینه‌ای پرفشاری خون (۸۵ درصد)، دیابت ملیتوس (۴۹ درصد) و هایپرلیپیدمی (۳۸ درصد) بود که با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت بالایی دارد (۱۰). علاوه بر فاکتورهای خطر مرسوم (مانند فشارخون بالا، استعمال دخانیات، دیابت، چاقی، عدم تحرک بدنی و سطح غیرطبیعی لیپیدهای سرم)، از مدت‌ها پیش تصور می‌شد که عفونت آنفلوانزا به طور مستقیم در عوارض قلبی عروقی و مرگ و میر نقش دارد (۳۳-۳۱). عوامل عفونی مختلفی در ایجاد و پیشرفت آترواسکلروز نقش دارند و RNA ویروس آنفلوانزا نیز در پلاک‌های آترواسکلروز انسانی یافت شده است (۲۵، ۳۳-۲۷). گزارش‌های تجربی و مشاهده‌ای نشان می‌دهد که عفونت‌های آنفلوانزا می‌توانند باعث ایجاد تغییرات مستقیم قلبی شوند (اعم از ناهنجاری‌های الکتروکاردیوگرام بدون علامت، میوپریکاردیت و انفارکتوس حاد میوکارد)، هم‌چنین می‌توانند اثرات سیستمیک را از طریق سیتوکین‌های التهابی و تغییرات پروترومبوتیک ایجاد کند و در نهایت با افزایش سطح جمعیت بیماران بستری قلبی عروقی و مرگ‌ومیر همراه باشد (۱۸، ۴۰-۳۹). در مطالعه حاضر بیش‌ترین سابقه واکسیناسیون مربوط به واکسیناسیون آنفلوانزا طی چند سال گذشته (بیش از یک سال اخیر) (۳۰/۱ درصد) می‌باشد که با مطالعه Kwong و همکاران نیز که ۳۱ درصد از افراد مورد بررسی از نظر آنفلوانزا واکسینه شده بودند، مطابقت دارد (۱۰). شواهد نشان می‌دهد که واکسیناسیون آنفلوانزا در بیماران پرخطر نیاز به تجدید سالانه دارد، به‌طوری‌که در مطالعه کوهورت Modin و همکاران در دانمارک که به مدت ۱۳ سال بیماران مبتلا به نارسایی قلب را پیگیری نموده است، نشان داده است که واکسیناسیون بیش از یک بار با کاهش ۱۸ درصدی مرگ و میر این بیماران همراه است (۴۰). علاوه بر این،

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که واکسیناسیون می‌تواند هم هزینه‌های مستقیم پزشکی و هم هزینه‌های غیرمستقیم مربوط را کاهش دهد (۴۳-۴۱). بنابراین واکسیناسیون آنفلوانزا یکی از مقرون به صرفه‌ترین مداخلات موجود است و در گروه‌های منتخب، می‌تواند باعث صرفه‌جویی بالایی در هزینه‌ها باشد. در حقیقت، واکسیناسیون نسبت به اکثر روش‌های پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی، مانند استاتین‌ها، مقرون به صرفه‌تر است.

در رابطه با گزارش رادیوگرافی قفسه سینه بیماران، در مطالعه حبیب‌زاده و همکاران در اردبیل بیش‌ترین یافته رادیوگرافیک بیماران مبتلا به آنفلوانزا درگیری دو طرفه ریه گزارش شده است (۴۵). هم‌چنین در مطالعه صالح و همکاران که به بررسی یافته‌های دموگرافیک و پاراکلینیک ۴۰ بیمار مبتلا به آنفلوانزا در تبریز پرداخته‌اند، شایع‌ترین یافته رادیوگرافیک اپاسیتی شیشه مات دو طرفه بود که در تشخیص‌ها ۳۷/۵ درصد پنومونی و ۲۵ درصد سندروم حاد تنفسی مطرح گردید که نشان می‌دهد پنومونی در این بیماران تظاهرات بالایی دارد (۳۰). در مطالعه حاضر میزان درگیری دو طرفه ریه به صورت افزایش ضخامت برونش‌یال در نواحی پاراتراکئال (۲۵/۷ درصد) و نمای شیشه مات به صورت پنومونی (۱۷/۷ درصد) مشاهده گردید که میزان پنومونی در مطالعه حاضر کم‌تر بوده است که شاید به دلیل این باشد که از تست PCR برای تشخیص قطعی نتوانسته در همه موارد استفاده شود موارد سندرم‌های ویرال تنفسی ناشی از ویروس‌های دیگر هم عامل درگیری بیماران بوده‌اند.

از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به ماهیت گذشته‌نگر آن اشاره کرد که هر گونه خطا در تکمیل اطلاعات پرونده یا نقص اطلاعات پرونده باعث بروز سوگیری در نتایج می‌گردد.

نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان داد که علایم خاص بیماری آنفلوانزا در بیماران قلبی مشابه سایر گروه‌های دیگر می‌باشد، ولی فراوانی درگیری ریوی در

به تنهایی موجب افزایش عوارض قلبی و مرگ و میر در این بیماران شده باشد. ولی آنچه به وضوح می‌توان گفت درصد بسیار پایین واکسیناسیون آنفلوانزا در این گروه آسیب‌پذیر است که نیاز به مداخله جدی را می‌طلبد. بنابراین، انجام مطالعه آینده‌نگر همراه با گروه کنترل و پیگیری طولانی مدت آن‌ها برای مشخص شدن اثرات واکسیناسیون آنفلوانزا در بیماران قلبی-عروقی توصیه می‌گردد.

سیاسگزاری

از معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی مازندران به دلیل پشتیبانی از این پروژه با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1398.1047 و همچنین همکاری کارکنان شاغل در بیمارستان فاطمه زهرا (س) سپاس‌گزاری می‌گردد.

این بیماران بیش‌تر است. در مطالعه حاضر میزان پنومونی ۱۷/۷ درصد بوده است که بیش‌تر از مطالعه نجفی و همکاران بوده است. در مطالعه نجفی و همکاران میزان درگیری ریوی در بیماران مبتلا به آنفلوانزا حدود (۱۲/۲۴ درصد) بوده است که کم‌تر از مطالعه حاضر می‌باشد. البته طیف سنی ۵ تا ۸۶ سال در مطالعه نجفی بررسی شده بوده‌اند که اگر افراد مسن و بالای ۶۰ از موارد پنومونی کم‌گردد میزان درگیری ریوی کم‌تر از ۵ درصد خواهد بود (۴۵). هم‌چنین مطالعه حاکی از پابندی ناچیز این جمعیت پرخطر به واکسیناسیون آنفلوانزا و پنوموکوک بود. با توجه به این‌که این مطالعه صرفاً یک مطالعه توصیفی روی بیماران قلبی مبتلا به آنفلوانزا بوده است. هرچند به نظر می‌رسد آنفلوانزا موجب افزایش شدت و عوارض بیماری در این افراد می‌شود، ولی نمی‌توان نتیجه قطعی گرفت که آنفلوانزا

References

1. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(4): 257-265.
2. Christman MC, Kedwail A, Xu J, Donis RO, Lu G. Pandemic (H1N1) 2009 virus revisited: an evolutionary retrospective. *Infect Genet Evol* 2011; 11(5): 803-811.
3. Mousavi T, Nadi A, Moosazadeh M, Haghshenas M. Estimating co-morbidity of H1N1 pandemic and other diseases: a meta-analysis of countries in eastern mediterranean region. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2017; 27(154): 189-211 (Persian).
4. Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF, Martina BE, Bestebroer TM, Fouchier RA. Influenza B virus in seals. *Science* 2000; 288(5468): 1051-1053.
5. Nandost Kenari S, Haghshenas M, Mirzaei M, Rezaei MS, Tabrizi A. Prevalence of Influenza A Viruses in Patients with Flu Symptoms Attending Mazandaran Provinces Health Centers, 2009-2013. *Mazandaran Univ Med Sci* 2014; 24(119): 1-10 (Persian).
6. Farid Hossaini R, Ghaffari J, Ranjbar A, Haghshenas MR, Rafatpanah H. Infections in Children with Asthma. *J Pediatr Rev* 2013; 1(1): 25-36 (Persian).
7. Bare I, Crawford J, Pon K, Farida N, Dehghani P. Frequency and Consequences of Influenza Vaccination in Adults With Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol* 2018; 121(4): 491-494.
8. Mohammadi M, Doostkami H, Dadkhah B, Sezavar S. Survey of knowledge, attitude and practice of Ardabil citizens about risk factors of coronary artery disease 2001. *J Ardabil Univ Med Sci* 2002; 2(2): 42-48 (Persian).
9. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliquet T, et al. Guidelines on

- myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31(20): 2501-2555.
10. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018; 378(4): 345-353.
11. Babamahmoodi F, Haghshenas M, Ahangarkani F, Davoudi A, Ashkezari EA, Davoodi L. Survey of Mortality Due to Influenza A in North of Iran, 2015-2016. *Curr Respir Med Rev* 2017; 13(2): 110-114.
12. Cunha BA, Pherez FM, Schoch P. Diagnostic importance of relative lymphopenia as a marker of swine influenza (H1N1) in adults. *Clin Infect Dis* 2009; 49(9): 1454-1456.
13. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102(25): 3039-3045.
14. Siscovick DS, Raghunathan TE, Lin D, Weinmann S, Arbogast P, Lemaitre RN, et al. Influenza vaccination and the risk of primary cardiac arrest. *Am J Epidemiol* 2000; 152(7): 674-677.
15. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1322-1332.
16. Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation* 2002; 105(18): 2143-2147.
17. Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, Miller MA. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *Am J Epidemiol* 2004; 160(5): 492-502.
18. Shrestha SS, Swerdlow DL, Borse RH, Prabhu VS, Finelli L, Atkins CY, et al. Estimating the burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States (April 2009-April 2010). *Clin Infect Dis* 2011; 52(Suppl 1): S75-82.
19. Thompson M, Shay D, Zhou H, Bridges C, Cheng P, Burns E, et al. Estimates of deaths associated with seasonal influenza-United States 1976-2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2010; 59(33): 1057-1062.
20. Reed C, Katz JM, Hancock K, Balish A, Fry AM. Prevalence of seropositivity to pandemic influenza A/H1N1 virus in the United States following the 2009 pandemic. *PloS One* 2012; 7(10): e48187.
21. Skowronski DM, Hottes TS, McElhaney JE, Janjua NZ, Sabaiduc S, Chan T, et al. Immuno-epidemiologic correlates of pandemic H1N1 surveillance observations: higher antibody and lower cell-mediated immune responses with advanced age. *J Infect Dis* 2011; 203(2): 158-167.
22. Azambuja MI, Duncan BB. Similarities in mortality patterns from influenza in the first half of the 20th century and the rise and fall of ischemic heart disease in the United States: a new hypothesis concerning the coronary heart disease epidemic. *Cad Saude Publica* 2002; 18(3): 557-566; discussion 567-577.
23. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PLJc. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol* 2016; 1(3): 274-281.
24. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial

- infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009; 9(10): 601-610.
25. Momen-Heravi M, Afzali H, Soleimani Z, Sharif A, Razzaghi R, Moravvegi SA, et al. Clinical Presentation and Final Outcome in Definite Cases of Influenza A (H1N1) in Kashan, Iran. *J Res Med Sci* 2015; 17(1): e1935 (Persian).
 26. Ang LW, Yap J, Lee V, Chng WQ, Jaufeerally FR, Lam CSP, et al. Influenza-Associated Hospitalizations for Cardiovascular Diseases in the Tropics. *Am J Epidemiol* 2017; 186(2): 202-209.
 27. Ghasemian R, Davoodi L, sadr S, modaberi M. Hematologic Findings of Influenza in H1N1 Pandemic in Winter 2015; Mazandaran Province, Iran. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2019; 28(168): 59-68 (Persian).
 28. Hashemian SM, Tabarsi P, Nadji SA, Jamaati H, Mohajerani SA, Shamaee M, et al. Secondary infection and clinical aspects after pandemic swine-origin influenza a (H1N1) admission in an Iranian critical care unite. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2014; 4(4): 309-313.
 29. Saleh P, Noshad H, Naghili BJJAMBR. Demographic and paraclinical findings of patients with novel H1N1 infection hospitalized in infectious disease ward, Sina Hospital, Tabriz, Iran. *J Adv Med Biomed Res* 2011; 19(75): 84-93 (Persian).
 30. Guan XR, Li X, Xin XM, Jiang LX, Cui LY, Wang LF, et al. Influenza virus infection and risk of acute myocardial infarction. *Inflammation* 2008; 31(4): 266-272.
 31. Sessa R, Pietro MD, Filardo S, Turriziani O. Infectious burden and atherosclerosis: A clinical issue. *World J Clin Cases* 2014; 2(7): 240-249.
 32. Shoenfeld Y, Harats D, Wick G. *Atherosclerosis and autoimmunity*. Amsterdam: Elsevier; 2001.
 33. Fagnoul D, Pasquier P, Bodson L, Ortiz JA, Vincent JL, De Backer D. Myocardial dysfunction during H1N1 influenza infection. *J Crit Care* 2013; 28(4): 321-327.
 34. Ison MG, Campbell V, Rembold C, Dent J, Hayden FG. Cardiac findings during uncomplicated acute influenza in ambulatory adults. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis* 2005; 40(3): 415-422.
 35. Fischer WA, 2nd, Gong M, Bhagwanjee S, Sevransky J. Global burden of influenza as a cause of cardiopulmonary morbidity and mortality. *Glob Heart* 2014; 9(3):325-336.
 36. Estabragh ZR, Mamas MA. The cardiovascular manifestations of influenza: a systematic review. *Int J Cardiol* 2013; 167(6): 2397-2403.
 37. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(2): 83-92.
 38. Collins SD. Excess mortality from causes other than influenza and pneumonia during influenza epidemics. *J Public Health Reports* 1932; 47(46): 2159-2179.
 39. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292(11): 1333-1340.
 40. Modin D, Jørgensen ME, Gislason G, Jensen JS, Køber L, Claggett B, et al. Influenza Vaccine in Heart Failure. *Circulation* 2019; 139(5): 575-586.
 41. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, Reeve GR, Talamonti WJ, Cox NJ, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza

- vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. JAMA 2000; 284(13): 1655-1663.
42. Campbell DS, Rumley MH. Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a healthy, working-age population. J Occup Environ Med 1997; 39(5): 408-414.
 43. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. N Engl J Med 1995; 333(14): 889-893.
 44. Habibzadeh S, Ghasemi A, Aghabalaii M, Mohammad Shahi J, Shahbazzadegan B, Mahmoodi N, et al. Outcome of Patients Admitted with Presumptive Diagnosis of Influenza During 2009 Emerging H1N1 Pandemia in Referral Hospital of Ardabil City. J Ardabil Univ Med Sci 2013; 13(2): 187-194 (Persian).
 45. Najafi N, Davoudi AR, Mahmoodi FB, Tayebi A, Alian S, Ghassemian R, et al. Epidemiological, clinical and laboratory features of patients hospitalized with 2009 pandemic influenza in north of Iran. Caspian J Intern Med 2012; 3(1): 377-381.