



فراوانی سطح سرمی کراتین فسفو کیناز (CPK) بالا در بیماران بستری شده مبتلا به آنفلوآنزا در سال ۲۰۱۹

شقایق خسروی: مرکز تحقیقات مدیریت اورژانس دانشگاه علوم پزشکی ایران بیمارستان کودکان علی اصغر، تهران، ایران

فرشته شابدی: مرکز تحقیقات مدیریت اورژانس دانشگاه علوم پزشکی ایران بیمارستان کودکان علی اصغر، تهران، ایران

ندا عشایری: بیمارستان کودکان علی اصغر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

حامد بصیر غفوری: مرکز تحقیقات مدیریت اورژانس دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

مهدی رضایی: مرکز تحقیقات مدیریت اورژانس دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

سیده مهسا محمودی نژاد دزفولی: مرکز تحقیقات مدیریت اورژانس دانشگاه علوم پزشکی ایران بیمارستان کودکان علی اصغر، تهران، ایران (* نویسنده مسئول)

mahmoudinejad.m@iums.ac.ir

چکیده

کلیدواژه‌ها

آنفلوآنزا،

CPK،

میوگلوبینوری،

میالژی،

میوگلوبینوری

زمینه و هدف: بیماری آنفلوآنزا یکی از علل اصلی عوارض ناشی از بیماری‌های تنفسی در کودکان و افراد بزرگ سال دارای بیماری زمینه‌ای و افراد مسن می‌باشد. این ویروس سالانه جمعیت بسیار زیادی را به کام مرگ می‌کشد و انواع خطرناک ویروس، بیماری با پنومونی و عوارض همراه است. درد عضلانی یکی از یافته‌های شایع در این بیماری است که با میوگلوبینوری و افزایش سطح آنزیم کراتین فسفو کیناز (CPK) همراه می‌باشد. بیماران با سطح بالای CPK با عوارض بیشتر و احتمال بستری بیشتری همراه هستند. لذا مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی سطح CPK در بیماران مبتلا به آنفلوآنزا و تفاوت آن در سنین مختلف انجام شد.

روش کار: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، ۲۶۴ بیمار مبتلا به آنفلوآنزای منجر به بستری با محدودی سنی یک ماه تا ۹۰ سال که در پاییز و زمستان سال ۱۳۹۸ به بیمارستان حضرت علی اصغر و حضرت رسول اکرم تهران مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. علائم بالینی آنفلوآنزا در این بیماران بررسی شد و فراوانی لنفویتی، ترومبوسیتوپنی، نوتروپنی، میوگلوبینوری، کشت خون مثبت و میزان CPK خون در آن‌ها به روش آزمایشگاهی اندازه‌گیری شد. داده‌های به دست آمده با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران برابر ۲۴/۹۹ سال بود. شیوع CPK بالا در گروه دارای میوگلوبینوری، نسبت به گروه فاقد آن، نزدیک به ۳۵ درصد بیشتر بود که نشان‌دهنده ارتباط شیوع CPK بالا با میوگلوبینوری بود ($P=0/02$). بین وضعیت پلاکت خون بیماران و بالا یا نرمال بودن CPK نیز ارتباط معنی‌داری یافت شد ($P=0/01$). شیوع میالژی در گروهی که CPK بالا داشتند ۵۲ درصد بالاتر از گروه بدون میالژی و در گروهی که میالژی داشتند، شیوع CPK بالا ۱۶ درصد بیشتر بود که این شیوع علامت میالژی از نظر آماری معنادار بود ($P=0/004$). کشت خون مثبت در افراد بزرگ‌سال و مسن بالاتر از جوانان و کودکان بود و از بین علائم بالینی نیز CPK تنها با میالژی ارتباط داشت.

نتیجه‌گیری: سطح بالای CPK در نیمی از بیماران مشاهده شد و یافته‌های ما نشان داد که سطح بالای CPK با میالژی و میوگلوبینوری و وضعیت پلاکت ارتباط چشمگیری داشت. این مسئله نشان می‌دهد افزایش و کاهش این آنزیم در سرنوشت بیماری می‌تواند تأثیرگذار باشد. پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی ارتباط سطوح CPK با لنفویتی و لوکوپنی و سلول‌های سیستم ایمنی بررسی شود. بررسی سطوح CPK در بیماران مبتلا در آینده می‌تواند در شناسایی ریسک فاکتور شدت بیماری مؤثر باشد و به درمان بهتر و کاهش عوارض بیماری کمک کند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: دانشگاه علوم پزشکی ایران

شیوه استناد به این مقاله:

Khosravi S, Shabodi F, Ashayeri N, Basir Ghafouri H, Rezai M, Mahmoudinezhad Dezfouli SM. Frequency of High Serum Creatine Phosphokinase (CPK) Levels in Hospitalized Patients with Influenza in 2019. Razi J Med Sci. 2022;29(9):113-123.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.



Original Article

Frequency of High Serum Creatine Phosphokinase (CPK) Levels in Hospitalized Patients with Influenza in 2019

Shaqayeq Khosravi: Emergency Medicine Management Research Center, Iran University of Medical Sciences, Aliasghar Children Hospital, Tehran, Iran

Fereshte Shabodi: Emergency Medicine Management Research Center, Iran University of Medical Sciences, Aliasghar Children Hospital, Tehran, Iran

Neda Ashayeri: Department of Pediatric Hematology and Oncology, Ali Asghar Children Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Hamed Basir Ghafouri: Emergency Medicine Management Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mahdi Rezai: Emergency Medicine Management Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Seyedeh Mahsa Mahmoudinezhad Dezfouli: Emergency Medicine Management Research Center, Iran University of Medical Sciences, Aliasghar Children Hospital, Tehran, Iran (* Corresponding author)

Abstract

Background & Aims: Influenza is one of the leading causes of respiratory illness in children and adults with underlying disease and the elderly. The virus kills large numbers of people annually, and dangerous types of the virus are associated with pneumonia and complications. Muscle pain is one of the most common findings in this disease, which is associated with myoglobinuria and increased levels of creatine phosphokinase (CPK). Patients with high CPK levels are associated with more complications and a higher risk of hospitalization. There has been a lot of research on the high levels of CPK in these patients, but the association of this enzyme in the blood of hospitalized patients with influenza has not been done and it is important to pay attention to the levels of this enzyme in hospitalized people. Serum CPK levels in the flu can be used as a diagnostic marker and predict the effects of the flu. Therefore, the aim of this study was to evaluate the level of CPK in patients with influenza and its differences in different ages.

Methods: In this descriptive-analytical study, 264 patients with influenza resulting in hospitalization with an age range of one month to 90 years who were referred to Hazrat Ali Asghar and Hazrat Rasoul Akram Hospital in Tehran in autumn and winter of 1398, were examined. The clinical signs of influenza were evaluated in these patients and the frequency of lymphopenia, thrombocytopenia, neutropenia, myoglobinuria, positive blood culture and blood CPK level were measured in vitro. The relationship between influential variables such as myalgia and myoglobinuria and platelet status with high CPK levels was investigated. The obtained data were analyzed by SPSS software version 23.

Results: The mean age of patients was 24.99 years. 54.2% were male. Prevalence of clinical symptoms of patients based on age groups showed that 176 (66.7%) had chills, 179 (67.8%) had myalgia, 115 (43.5%) had pharyngitis, 242 (98.4%) Cough, 119 patients (45%) had sputum, 58 patients (22%) had headache, 66 patients (25%) had shortness of breath and 68 patients (25.6%) had diarrhea. Among these, the highest and lowest prevalence of myalgia were in the age group of 21-40 years and children under 5 years, respectively, which was statistically significant ($P = 0.027$). There was also a significant difference in the prevalence of pharyngitis ($P < 0.001$),

Keywords

Influenza,
CPK,
Myoglobinuria,
Myalgia,
Myoglobinuria

Received: 10/09/2022

Published: 10/12/2022

sputum ($P = 0.004$) and shortness of breath ($P < 0.001$) in patients. CPK levels were about 50% higher than normal and did not differ between age groups and sexes. Lymphopenia, thrombocytopenia and neutropenia had a prevalence of 41%, 25% and 20%, respectively. Myoglobinuria had a prevalence of 82%, which was more common in the under-5 age group. In the group with normal CPK, the prevalence of myoglobinuria was nearly 30% higher. Also, the prevalence of high CPK in the group with myoglobinuria was almost 35% higher than the group without it, which indicates the relationship between the prevalence of high CPK and myoglobinuria ($P = 0.02$). There was a significant relationship between patients' blood platelet status and high or normal CPK ($P = 0.01$). The prevalence of myalgia in the group with high CPK was 52% higher than the group without myalgia and in the group with myalgia, the prevalence of high CPK was 16% higher and the prevalence of myalgia symptom was statistically significant ($P = 0.004$). Positive blood cultures were higher in adults and the elderly than in youth and children, and among the clinical signs, CPK was associated only with myalgia.

Conclusion: High levels of CPK were observed in half of the patients and our findings showed that high levels of CPK were significantly associated with myalgia and myoglobinuria and platelet status. This indicates that the increase and decrease of this enzyme can affect the fate of the disease. It is suggested that future studies investigate the association of CPK levels with lymphopenia and leukopenia and immune cells. Examination of CPK levels in future patients can be effective in identifying the risk factor for disease severity and help in better treatment and reduction of disease complications.

Conflicts of interest: None

Funding: Iran University of Medical Sciences

Cite this article as:

Khosravi S, Shabodi F, Ashayeri N, Basir Ghafouri H, Rezai M, Mahmoudinezhad Dezfouli SM. Frequency of High Serum Creatine Phosphokinase (CPK) Levels in Hospitalized Patients with Influenza in 2019. Razi J Med Sci. 2022;29(9):113-123.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

مقدمه

آنفلوانزا یک بیماری ویروسی است که هر ساله با میزان بروز بالایی از موارد بستری، عوارض جدی و مرگ و میر، بار بالایی را بر بیماران در سراسر جهان محتمل می‌کند (۱). در کشورهای دارای آب و هوای معتدل، از جمله ایران، فعالیت آنفلوانزا در ماه‌های زمستان به اوج خود می‌رسد در حالی که در مناطق گرم‌سیری فعالیت آنفلوانزا ممکن است متغیر باشد (۲، ۳). بر اساس اطلاعات سازمان جهانی بهداشت (WHO)، میزان حمله‌ی سالانه آنفلوانزای فصلی در جهان ۱۰-۵٪ در بزرگسالان و ۳۰-۲۰٪ در کودکان، تخمین زده شده است (۴). نتایج مطالعه‌ای نیز نشان داده است که در طی سال‌های ۲۰۱۸-۲۰۱۰، هر ساله ۲۳-۴/۳ میلیون ویزیت پزشکی، ۹۶۰۰۰۰-۱۴۰۰۰۰ بستری در بیمارستان و ۷۹۰۰۰-۱۲۰۰۰ مرگ با بیماری آنفلوانزا در ایالات متحده مرتبط بوده است (۵). ویروس‌های آنفلوانزا در انسان به طور معمول سبب ایجاد یک بیماری حاد خود محدود شونده با علائم تنفسی احتقان بینی، سرفه، گلودرد و علائم سیستمیک شامل تب، سردرد، خستگی و لرز می‌شود (۶). با وجود اینکه آنفلوانزا در تمامی سنین بروز می‌کند، کودکان به طور نامتنا سبی بار ناشی از این بیماری را متحمل می‌شوند (۷، ۸). نتایج مطالعات آزمایشگاهی نشان داده است که در بیماران مبتلا به آنفلوانزا لکوپنی، ترمبوسیتوپنی، سطح آسپاراتات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز و کراتین فسفوکیناز (CPK) افزایش قابل توجهی دارد (۹، ۱۰).

CPK آنزیمی است که واکنش کراتین و آدنوزین تری فسفات (ATP) به فسفوکراتین و آدنوزین دی فسفات را کاتالیز می‌کند. فسفوکراتین تولید شده از این واکنش در فراهم آوری ATP مورد نیاز بافت‌ها و سلول‌هایی که به مقادیر قابل توجهی از ATP نیازمندند مانند مغز، عضلات اسکلتی و قلب، مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۱). افزایش سطح CPK در بیماران بستری مبتلا به آنفلوانزا نسبتاً متداول است و بیماران با سطح بالای CPK با عوارض بیشتر و احتمال بستری بیشتری همراه هستند (۱۲). سطح نرمال CPK، ۲۰-۲۰ IU/L در نظر گرفته شده است و در بسیاری از شرایط مانند رابدومیولیز و آسیب‌های عضلانی، بیماری قلبی، بیماری

کلیوی یا حتی برخی از داروهای خاص باعث اختلال در سطح سرمی CPK می‌شوند (۱۳، ۱۴). با توجه به مطالعات انجام شده، افزایش سطح سرمی CPK در آنفلوانزا با اثر بر عضلات اسکلتی مشاهده شده است و می‌تواند به عنوان یک مارکر تشخیصی و پیش‌بینی عوارض ناشی از آنفلوانزا کاربرد داشته باشد (۱۵، ۱۶). به دلیل اینکه تشخیص و پیش‌بینی عوارض و نیاز به بستری شدن در کودکان مبتلا به آنفلوانزا در مدیریت بهتر بیماری مؤثر است (۱۷، ۱۸). وجود یک مارکر در دسترس و ارزان به این منظور اهمیت دارد؛ بنابراین، هدف از مطالعه حاضر، بررسی فراوانی سطح سرمی بالای CPK در بیماران بستری مبتلا به آنفلوانزا بود.

روش کار

در این مطالعه مقطعی، بیماران بستری مبتلا به آنفلوانزا در بیمارستان حضرت علی اصغر و بیمارستان حضرت رسول اکرم تهران طی مهرماه تا اسفندماه سال ۱۳۹۸ مورد بررسی قرار گرفتند. با توجه به معیارهای ورود از میان موارد بستری، تعداد ۲۶۴ بیمار تعیین شد. همچنین، در مطالعه حاضر اطلاعات مربوط به پرونده کلیه افراد در مطالعه، نزد پژوهشگران محفوظ مانده و محققین در تمامی مراحل متعهد و پایبند به اصول عهدنامه هلسینکی و کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران بودند (کد اخلاق IR.IUMS.FMD.REC.1399.437).

معیار ورود به مطالعه کامل بودن پرونده، تأیید ابتلای بیماران به آنفلوانزا از طریق تست RT-PCR، تمایل به شرکت در مطالعه و بستری به مدت بیشتر از ۲۴ ساعت در بیمارستان بود. بیمارانی که پرونده ناقص داشتند، افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن و بیماران با نارسایی کلیه، کبد و قلب و افراد مبتلا به دیگر عفونت‌های مزمن و افراد فوتی نیز از مطالعه خارج شدند.

در نهایت، داده‌های مورد نیاز شامل سن، جنسیت، دریافت واکسن آنفلوانزا در یک سال قبل از بستری، سابقه تماس با فرد با علائم آنفلوانزا در ۷ روز قبل از شروع علائم، وجود علائم تب، لرز، میالژی، گلودرد، سرفه، خلط، سردرد، تنگی نفس، اسهال، تعداد Pulse rate و Respiratory rate، Oxygen Saturation، فشار

یافته‌ها

بررسی ۲۶۴ پرونده بیماران مبتلا به آنفلوانزا نشان داد که میانگین سنی بیماران برابر با $21/29 \pm 24/99$ بود. از نظر جنسیت نیز اکثر بیماران (۱۴۳ نفر، ۵۴/۲٪) مرد بودند (جدول ۱). همچنین، برای بررسی بهتر مقادیر CPK با توجه به سن، بیماران به ۴ گروه سنی تقسیم شدند و طبق جدول ۱ گروه سنی ۵-۰ سال (۱۰۶ نفر، ۴۰/۲٪) بیشترین تعداد بیماران شرکت‌کننده در مطالعه بودند. از نظر سابقه تماس نیز ۱۲۲ نفر (۴۶/۲٪) سابقه تماس با فرد مبتلا به آنفلوانزا را ذکر کرده بودند (جدول ۱).

طبق جدول ۲، شیوع علائم بالینی بیماران بر اساس گروه‌های سنی نشان داد که ۱۷۶ نفر (۶۶/۷٪) علامت لرز، ۱۷۹ نفر (۶۷/۸٪) میالژی، ۱۱۵ نفر (۴۳/۵٪) فارنژیت، ۲۴۲ نفر (۹۸/۴٪) سرفه، ۱۱۹ نفر (۴۵٪) خلط، ۵۸ نفر (۲۲٪) سر درد، ۶۶ نفر (۲۵٪) تنگی نفس و ۶۸ نفر (۲۵/۶٪) دچار اسهال بودند. در این میان، بیشترین و کمترین شیوع میالژی به ترتیب در گروه سنی ۲۱-۴۰ سال و کودکان زیر ۵ سال بود که این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P=0/027$). همچنین، شیوع فارنژیت ($P < 0/001$)، خلط ($P=0/004$) و تنگی نفس ($P < 0/001$) نیز در بیماران اختلاف معنی‌دار داشت. به‌نحوی که در گروه‌های سنی زیر بیست سال شیوع فارنژیت و تنگی نفس بالاتر بود و میزان خلط در بیماران با افزایش سن شدت یافت.

نتایج ما نشان داد که سطح کمی CPK در بین بیماران محدوده‌ای بین ۲۰ تا ۲۵۰۰۰ را داشت و

خون، درجه حرارت، یافته‌های آزمایشگاهی و رادیوگرافی، طول مدت بستری و درمان در یافتی از سوابق بیمارستانی بیماران جمع‌آوری شد. علاوه بر این، شمارش کامل سلول‌های خونی (CBC)، ESR، CRP، سطح سرمی CPK، آنالیز ادراری از جهت وجود میوگلوبینوری و کشت خون (برای شناسایی عفونت باکتریایی) بیماران نیز ارزیابی شد. سطح نرمال CPK در کودکان بر اساس مقادیر تعریف شده (۱۰-۱۲۰ میکروگرم در لیتر) در کتاب دیویدسون اندازه‌گیری شد (۱۹). همچنین، یافته‌های عکس ساده قفسه سینه (Chest X-ray) نیز ثبت شد و دریافت درمان ضدویروسی او سلتامیویر و سایر درمان‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری: بررسی آماری داده‌ها توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۳ انجام شد. داده‌های کمی به‌صورت میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی با درصد و تعداد توصیف شدند. برای مقایسه و بررسی ارتباط بین داده‌های کیفی یا کمی رتبه‌ای (ordinal و nominal) از آزمون کای-دو و برای بررسی ارتباط بین دو متغیر کمی از آزمون پیرسون استفاده شد. از آزمون T نیز برای نمونه‌های مستقل برای بررسی تفاوت متغیرهای کمی و کیفی استفاده شد. برای مقایسه میانگین‌های دو گروه مستقل نیز آزمون آنوای تک عاملی و برای بررسی تأثیر دو متغیر مستقل طبقه‌ای بر یک متغیر وابسته پیوسته آزمون آنوای دو عاملی انجام شد. $P \text{ value} < 0/05$ نیز به عنوان سطح معنی‌داری نتایج در نظر گرفته شد.

جدول ۱- بررسی فاکتورهای دموگرافیک در بیماران

متغیرها	تعداد	درصد
جنسیت		
زن	۱۲۱	۴۵/۸
مرد	۱۴۳	۵۲/۲
گروه سنی		
۵-۰ سال	۱۰۶	۴۰/۲
۲۰-۶ سال	۸۷	۳۳
۴۰-۲۱ سال	۱۷	۶/۴
بالای ۴۰ سال	۵۴	۲۰/۵
سابقه تماس با فرد مبتلا		
دارد	۱۲۲	۴۶/۲
ندارد	۱۴۲	۵۳/۸

جدول ۲- شیوع علائم بالینی بر اساس رده‌های سنی در بیماران مبتلا به آنفولانزا

p-value	گروه‌های سنی										متغیرها	
	کل		بالای ۴۰ سال		۲۱-۴۰ سال		۶-۲۰ سال		۰-۵ سال			
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد		
۰/۲	۶۶/۷	۱۷۶	۶۶/۷	۳۶	۷۶/۵	۱۳	۷۲/۴	۶۳	۶۰/۳	۶۴	دارد	لرز
	۳۳/۳	۸۸	۳۳/۳	۱۸	۲۳/۵	۴	۲۷/۶	۲۴	۳۹/۷	۴۲	ندارد	
	۱۰۰	۲۶۴	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	۱۷	۱۰۰	۸۷	۱۰۰	۱۰۶	کل	
۰/۰۲۷	۶۷/۸	۱۷۹	۷۲/۲	۳۹	۸۲/۳	۱۴	۷۴/۷	۶۵	۵۷/۵	۶۱	دارد	میالژی
	۳۲/۲	۸۵	۲۷/۸	۱۵	۱۷/۷	۳	۲۵/۳	۲۲	۴۲/۵	۴۵	ندارد	
	۱۰۰	۲۶۴	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	۱۷	۱۰۰	۸۷	۱۰۰	۱۰۶	کل	
<۰/۰۰۱	۴۳/۵	۱۱۵	۱۸/۵	۱۰	۱۱/۸	۲	۵۲/۹	۴۶	۵۳/۷	۵۷	دارد	فارتزیت
	۵۶/۵	۱۴۹	۸۱/۵	۴۴	۸۸/۲	۱۵	۴۷/۱	۴۱	۴۶/۳	۴۹	ندارد	
	۱۰۰	۲۶۴	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	۱۷	۱۰۰	۸۷	۱۰۰	۱۰۶	کل	
۰/۵	۹۸/۴	۲۴۲	۹۲/۶	۵۰	۸۲/۴	۱۴	۹۳/۱	۸۱	۹۱/۵	۹۷	دارد	سرفه
	۱/۶	۲۲	۷/۴	۴	۱۷/۶	۳	۶/۹	۶	۸/۵	۹	ندارد	
	۱۰۰	۲۶۴	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	۱۷	۱۰۰	۸۷	۱۰۰	۱۰۶	کل	
۰/۰۰۴	۴۵	۱۱۹	۶۶/۷	۳۶	۴۷	۸	۴۰/۲	۳۵	۳۷/۷	۴۰	دارد	خلط
	۵۵	۱۴۵	۳۳/۳	۱۸	۵۳	۹	۵۹/۸	۵۲	۶۲/۳	۶۶	ندارد	
	۱۰۰	۲۶۴	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	۱۷	۱۰۰	۸۷	۱۰۰	۱۰۶	کل	
۰/۶	۲۲	۵۸	۲۶	۱۴	۲۹/۴	۵	۲۱/۸	۱۹	۱۸/۹	۲۰	دارد	سر درد
	۷۸	۲۰۶	۷۴	۴۰	۷۰/۶	۱۲	۷۸/۲	۶۸	۸۱/۱	۸۶	ندارد	
	۱۰۰	۲۶۴	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	۱۷	۱۰۰	۸۷	۱۰۰	۱۰۶	کل	
<۰/۰۰۱	۲۵	۶۶	۶۵	۳۵	۴۱	۷	۹	۸	۱۵	۱۶	دارد	تنگی نفس
	۷۵	۱۹۸	۳۵	۱۹	۵۹	۱۰	۹۱	۷۹	۸۵	۹۰	ندارد	
	۱۰۰	۲۶۴	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	۱۷	۱۰۰	۸۷	۱۰۰	۱۰۶	کل	
۰/۴	۲۵/۶	۶۸	۱۸/۵	۱۰	۲۳/۵	۴	۳۱	۲۷	۲۵/۶	۲۷	دارد	اسهال
	۷۴/۴	۱۹۶	۸۱/۵	۴۴	۷۶/۵	۱۳	۶۹	۶۰	۷۴/۴	۷۹	ندارد	
	۱۰۰	۲۶۴	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	۱۷	۱۰۰	۸۷	۱۰۰	۱۰۶	کل	

میانگین سطح سرمی آن در بین بیماران $724/9 \pm 20/73$ بود. طبق جدول ۳، وضعیت فاکتورهای خونی و درمان انجام شده در بیماران بر اساس گروه‌های سنی نشان داد که ۱۳۳ نفر (۵۰/۴٪) CPK بالا، ۶۷ نفر (۲۵/۳٪) پلاکت پایین، ۱۰۸ نفر (۴۱٪) لنفوپنی، ۵۲ نفر (۱۹/۷٪) نوتروپنی، ۲۱۷ نفر (۸۲/۲٪) میوگلوبینوری، ۱۳ نفر (۵٪) کشت مثبت، ۱۸۹ نفر (۷۱/۶٪) یافته غیر طبیعی CXR و ۲۴۸ نفر (۹۴٪) درمان با اسلتامیویر داشتند.

در این میان، تنها وضعیت CPK و پلاکت در بیماران تفاوت آماری معنی‌داری نداشت ($P > 0/05$)، اما بررسی سایر فاکتورها نشان داد که بین گروه‌های سنی مختلف تفاوت آماری معنی‌دار از نظر فاکتورهای خونی و درمان وجود داشت ($P < 0/05$). به‌نحوی که فراوانی لنفوپنی در

میانگین سطح سرمی آن در بین بیماران $724/9 \pm 20/73$ بود.

طبق جدول ۳، وضعیت فاکتورهای خونی و درمان انجام شده در بیماران بر اساس گروه‌های سنی نشان داد که ۱۳۳ نفر (۵۰/۴٪) CPK بالا، ۶۷ نفر (۲۵/۳٪) پلاکت پایین، ۱۰۸ نفر (۴۱٪) لنفوپنی، ۵۲ نفر (۱۹/۷٪) نوتروپنی، ۲۱۷ نفر (۸۲/۲٪) میوگلوبینوری، ۱۳ نفر (۵٪) کشت مثبت، ۱۸۹ نفر (۷۱/۶٪) یافته غیر طبیعی CXR و ۲۴۸ نفر (۹۴٪) درمان با اسلتامیویر داشتند. در این میان، تنها وضعیت CPK و پلاکت در بیماران تفاوت آماری معنی‌داری نداشت ($P > 0/05$)، اما بررسی سایر فاکتورها نشان داد که بین گروه‌های سنی مختلف تفاوت آماری معنی‌دار از نظر فاکتورهای خونی و درمان وجود داشت ($P < 0/05$). به‌نحوی که فراوانی لنفوپنی در

جدول ۳- وضعیت فاکتورهای خونی و درمان دارویی در رده‌های سنی مختلف

p-value	گروه‌های سنی										متغیرها
	کل		بالای ۴۰ سال		۲۱-۴۰ سال		۶-۲۰ سال		۰-۵ سال		
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۰/۳	۴۹/۶	۱۳۱	۵۵/۵	۳۰	۴۷	۸	۴۲/۵	۳۷	۵۳	۵۶	نرمال
	۵۰/۴	۱۳۳	۴۴/۵	۲۴	۵۳	۹	۵۷/۵	۵۰	۴۷	۵۰	بالا
	۱۰۰	۲۶۴	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	۱۷	۱۰۰	۸۷	۱۰۰	۱۰۶	کل
۰/۵	۲۵/۳	۶۷	۲۰/۳	۱۱	۴۱	۷	۲۶/۴	۲۳	۲۴/۵	۲۶	پایین
	۷۰/۸	۱۸۷	۷۷/۸	۴۲	۵۹	۱۰	۶۹	۶۰	۷۰/۷	۷۵	نرمال
	۳/۹	۱۰	۱/۹	۱	۰	۰	۴/۶	۴	۴/۸	۵	بالا
۱۰۰	۲۶۴	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	۱۷	۱۰۰	۸۷	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۶	کل
	۴۱	۱۰۸	۶۱/۱	۳۳	۸۲/۴	۱۴	۳۶/۸	۳۲	۲۷/۳	۲۹	دارد
	۵۹	۱۵۶	۳۸/۹	۲۱	۱۷/۶	۳	۶۳/۲	۵۵	۷۲/۷	۷۷	ندارد
۱۰۰	۲۶۴	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	۱۷	۱۰۰	۸۷	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۶	کل
	۱۹/۷	۵۲	۳/۷	۲	۱۱/۸	۲	۲۴/۱	۲۱	۲۵/۴	۲۷	دارد
	۸۰/۳	۲۱۲	۹۶/۳	۵۲	۸۸/۲	۱۵	۷۵/۹	۶۶	۷۴/۶	۷۹	ندارد
۱۰۰	۲۶۴	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	۱۷	۱۰۰	۸۷	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۶	کل
	۸۲/۲	۲۱۷	۷۲/۲	۳۹	۷۰/۶	۱۲	۸۱/۶	۷۱	۸۹/۶	۹۵	دارد
	۱۷/۸	۴۷	۲۷/۸	۱۵	۲۹/۴	۵	۱۸/۴	۱۶	۱۰/۴	۱۱	ندارد
۱۰۰	۲۶۴	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	۱۷	۱۰۰	۸۷	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۶	کل
	۹۵	۲۵۱	۸۳	۴۵	۹۴	۱۶	۹۹	۸۶	۹۸	۱۰۴	منفی
	۵	۱۳	۱۷	۹	۶	۱	۱	۱	۲	۲	مثبت
۱۰۰	۲۶۴	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	۱۷	۱۰۰	۸۷	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۶	کل
	۷۱/۶	۱۸۹	۸۷	۴۷	۵۳	۹	۶۵/۵	۵۷	۷۱/۷	۷۶	دارد
	۲۸/۴	۷۵	۱۳	۷	۴۷	۸	۳۴/۵	۳۰	۲۸/۳	۳۰	ندارد
۱۰۰	۲۶۴	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	۱۷	۱۰۰	۸۷	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۶	کل
	۹۴	۲۴۸	۸۷	۴۷	۷۶/۵	۱۳	۹۶/۵	۸۴	۹۸	۱۰۴	مثبت
	۶	۱۶	۱۳	۷	۲۳/۵	۴	۳/۵	۳	۲	۲	منفی
۱۰۰	۲۶۴	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	۱۷	۱۰۰	۸۷	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۶	کل

و وضعیت پلاکت خون بیماران و بالا یا نرمال بودن CPK نیز ارتباط معنی‌داری یافت شد ($P=0/016$). بدین صورت که در گروهی که ترومبوسیتوپنی داشتند، شیوع CPK بالا ۱۲/۵ درصد بیشتر بود (جدول ۴-۵). همچنین، بین شیوع علامت میالژی و سطح CPK ارتباط معنی‌داری پیدا شد ($P=0/004$). شیوع میالژی در گروهی که CPK بالا داشتند ۵۲ درصد بالاتر از گروه بدون میالژی و در گروهی که میالژی داشتند، شیوع CPK بالا ۱۶ درصد بیشتر بود.

علاوه بر این، بررسی علائم بیماری با سطح CPK نشان داد که بین سطح CPK و شیوع علامت لرز ($P=0/09$)، اسهال ($P=0/08$)، فارنژیت ($P=0/03$)، سرفه ($P=0/03$)، خلط ($P=0/45$)، سر درد ($P=0/04$) و تنگی نفس ($P=0/02$) ارتباط معنی‌دار وجود نداشت.

بر اساس نتایج ما، بین دریافت اسلتامیویر و طول مدت بستری ($P=0/1$) و مدت بستری ($P=0/04$) ارتباط معنی‌داری یافت نشد. همچنین، بین CPK با سن ($P=0/04$)، گروه‌های سنی ($P=0/03$)، جنسیت ($P=0/04$) و طول مدت بستری ($P=0/03$) به صورت کمی ارتباط معنی‌داری پیدا نشد. بین CPK و وجود یا عدم وجود نوتروپنی ($P=0/07$) و لنفوپنی ($P=0/03$) و همچنین بین یافته‌های CXR با سطح CPK ($P=0/15$) ارتباط معنی‌داری دیده نشد؛ اما بر اساس جدول ۵، بین میوگلوبینوری با CPK ارتباط معنی‌داری مشاهده شد ($P<0/001$). در گروهی که CPK نرمال داشتند، شیوع میوگلوبینوری نزدیک به ۳۰ درصد بیشتر بود. همچنین شیوع CPK بالا در گروه دارای میوگلوبینوری، نسبت به گروه فاقد آن، نزدیک به ۳۵ درصد بیشتر بود. بین

جدول ۴- میانگین مدت بستری در رده‌های سنی مختلف

گروه سنی	تعداد افراد در هر گروه	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار
۰-۵ سال	۹۰	۱	۱۵	۴/۶۷	۲/۴۷
۶-۲۰ سال	۷۴	۱	۱۴	۳/۹۲	۲/۴۷
۲۱-۴۰ سال	۱۷	۱	۵	۳/۲۴	۱/۰۳
بالای ۴۰ سال	۵۴	۲	۴۲	۷/۷۶	۶/۸۵
کل	۲۶۴	۱	۴۲	۵۰/۴	۴/۱۶

p-value=۰/۷

جدول ۵- ارتباط فاکتورهای خونی، جنسیت و میالژی با سطح CPK

متغیرها	p-value	CPK						
		کل		نرمال		بالا		
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
میوگلوبینوری	<۰/۰۰۱	دارد	۹۰	۶۷/۷	۱۲۷	۹۷	۲۱۷	۸۲
		ندارد	۴۳	۳۲/۳	۴	۳	۴۷	۱۸
		کل	۱۳۳	۱۰۰	۱۳۱	۱۰۰	۲۶۴	۱۰۰
جنسیت	۰/۴	مرد	۷۵	۵۶/۴	۶۸	۵۲	۱۴۳	۵۴
		زن	۵۸	۴۳/۶	۶۳	۴۸	۱۲۱	۴۶
		کل	۱۳۳	۱۰۰	۱۳۱	۱۰۰	۲۶۴	۱۰۰
وضعیت پلاکت	۰/۰۱۶	پایین	۴۲	۳۱/۵۷	۲۵	۱۹	۶۷	۲۵/۵
		نرمال	۸۹	۶۶/۹۱	۹۸	۷۵	۱۸۷	۷۰/۸
		بالا	۲	۱/۵۲	۸	۶	۱۰	۳/۷
میالژی	۰/۰۰۴	دارد	۱۰۱	۷۶	۷۸	۶۰	۱۷۹	۶۸
		ندارد	۳۲	۲۴	۵۳	۴۰	۸۵	۳۲
		کل	۱۳۳	۱۰۰	۱۳۱	۱۰۰	۲۶۴	۱۰۰

بحث

بالینی ذکر شده، میالژی، فارنژیت، خلط و تنگی نفس در بین سنین مختلف شیوع متفاوتی داشتند. در مطالعه‌ی Cardin و همکاران، شایع‌ترین علائم مرتبط با آنفلوآنزا در کودکان با سن متوسط ۷ سال، سرفه (۳۱ درصد) و میالژی (۸۰ درصد) بودند (۲۲). در مطالعه‌ی Abdelaty و همکاران نیز شایع‌ترین علائم به ترتیب تب، گلودرد، سرفه و اسهال بود (۲۱). در مطالعه‌ی Sević و همکاران نیز شایع‌ترین علامت سرفه بود که در ۱۰۰ درصد بیماران وجود داشت و سپس تب با شیوع ۹۰ درصد شایع‌ترین یافته بالینی بود (۲۳). مطالعه سرتوگلاریندان و همکاران نیز نشان داد که تب (۸۵٪)، میالژی (۷۵٪) و هموپتزی (۴۵٪) شایع‌ترین علائم بودند (۲۲).

همچنین، در بین یافته‌های آزمایشگاهی، افزایش CPK شیوع ۴۹/۶ درصدی داشت که در سنین مختلف

CPK انتقال برگشت پذیر گروه‌های فسفات بین کراتین و فسفوکراتین و همچنین بین ATP و ADP را کاتالیز می‌کند و در عضله اسکلتی، عضله قلب و دستگاه گوارش وجود دارد. نشان داده شده است که به دنبال آسیب به سلول‌های عضلانی به سرعت وارد خون می‌شود و اندازه‌گیری سطح آن می‌تواند اطلاعات تشخیصی متمایز و مهمی را فراهم کند (۲۰، ۲۱). از این رو مطالعه حاضر، با هدف بررسی سطح سرمی CPK توتال در بیماران بستری شده مبتلا به آنفلوآنزا انجام پذیرفت.

بر اساس نتایج ما، شایع‌ترین علائم به ترتیب سرفه (۹۸/۴ درصد)، میالژی (۶۷/۸ درصد) و لرز (۶۶/۷ درصد) بودند. اسهال، تنگی نفس و سردرد علائم دیگر بیماری بودند که شیوع کمتری داشتند. از بین علائم

یافته‌ها نشان می‌دهد ایجاد لنفوپنی در بیماران مبتلا به آنفلوانزا تحت تأثیر عوامل سیستم ایمنی قرار گیرند (۱۱، ۱۲) این مسئله باعث کاهش بیان لنفوسیت‌ها مخصوصاً لنفوسیت‌های تی که نقش مهمی در شناسایی ویروس و ایمنی اختصاصی دارند می‌شود. کاهش بیان و غیر فعال شدن لنفوسیت‌ها در این بیماران با طوفانی سایتوکاینی و افزایش شدت بیماری همراه است (۲۷، ۲۸) بروز لنفوپنی در بیماران کووید ۱۹ نیز مشاهده شده است (۲۹).

در بررسی ما نشان داده شده که لنفوپنی در سنین پایین‌تر به میزان چشمگیری کمتر بوده است که علت این مسئله به پاسخ سیستم ایمنی در کودکان و قدرت ایمنی اختصاصی در آن‌ها مرتبط است. یافته‌ها نشان می‌دهد سطوح تنظیم شده لنفوسیت‌ها در کودکان باعث می‌شود طی دوره کوتاه‌تری بهبود یابند (۳۲-۳۰). بر اساس نتایج ما ۷۱/۶ درصد بیماران یافته‌های غیرطبیعی در CXR داشتند که بیشترین شیوع مربوط به رده سنی بالای ۴۰ سال (۸۷٪) و کمترین شیوع مربوط به گروه سنی ۲۱ تا ۴۰ سال (۵۳٪) بود. در مطالعه‌ی Sertogullarindan در ۱۰۰ درصد موارد درگیری CXR وجود داشت (۳۳). همچنین در مطالعه ما، میانگین طول مدت بستری در بیمارستان ۵/۰۴ روز بود. بین طول مدت بستری و درمان با اسلتامیویر ارتباط معنی‌داری پیدا نشد. در مطالعه‌ی سونیا محمد در سال ۲۰۱۹، میانگین طول مدت بستری در جمعیت بالای ۱۸ سال با متوسط سن ۶۵ سال، ۷/۱ روز بود و احتمال بستری شدن در افراد با سن بالاتر، بیشتر بود (۳۴). Moreno و همکاران در مطالعه‌ی عنوان کردند که درمان زودهنگام اوسلتامیویر با بهبود میزان بقا در بیماران جدی مبتلا به آنفلوانزا همراه است و ممکن است مدت اقامت ICU و مدت زمان تهویه مکانیکی را کاهش دهد (۳۵). Duanmu و همکارانش نیز گزارش کردند که در مقایسه با Zanamivir، اوسلتامیویر دارای زمان ترخیص بهتر برای درمان تب و بهبود بهتر در بهبود علائم آنفلوانزا است و همچنین ایمنی بالاتری دارد (۳۴).

علاوه بر این، در مطالعه ما علامت بالینی مرتبط با

متفاوت نبود. در مطالعه‌ی Sević افزایش CPK در بین بیماران شیوع ۵۶/۲ درصدی داشت (۲۴). در مطالعه‌ی Abdelaty نیز سطح بالای CPK شیوع بالایی داشت، اما بر خلاف نتایج مطالعه ما با شدت بیماری نیز مرتبط بود (۲۱). ژنگ و همکارانش نیز در بررسی ارتباط افزایش کراتین کیناز (CK) با شدت بیماری و پیش‌بینی پیامدهای کشنده در بیماران شدیداً بدحال مبتلا به آنفلوانزای H7N9، گزارش کردند که سطح CK در بیماران که بر اثر H7N9 فوت کردند در مقایسه با بیماران که جان سالم به در بردند، در طی یک دوره کوتاه (۷ روزه) پس از بستری، در سطح بالا حفظ می‌شود (۲۳). در مطالعه‌ی کوهن و همکاران نیز افزایش CPK در ۲۸ درصد بیماران تب‌دار دیده شد ولی مشابه با مطالعه حاضر ارتباط خاصی با تشخیص یک بیماری بخصوص نداشت. علت شباهت مطالعه حاضر با مطالعات مشابه از نظر سطح CPK مربوط به آسیب بافتی در این بیماران می‌باشد که در بیماران بدحال مقدار این آنزیم در سرم خون آن‌ها بیشتر است

علاوه بر این، نتایج ما نشان داد که میوگلوبینوری شیوع ۸۲/۲ درصدی داشت. از بین گلبول‌های خونی، شیوع لنفوپنی ۴۱ درصد بود که بیشترین شیوع آن در رده سنی ۲۱ تا ۴۰ سال (۸۲/۴٪) و پایین‌ترین شیوع در رده‌ی سنی زیر ۵ سال بود (۲۷/۳٪). همچنین نوتروپنی شیوع ۱۹٫۷ درصدی داشت که بالاترین شیوع را در رده سنی زیر ۵ سال (۲۵/۴٪) و کمترین شیوع را در رده سنی بالای ۴۰ سال (۳/۷٪) داشت. در مطالعه‌ی اسکی و همکارانش لنفوپنی، نوتروپنی، نقص ایمنی و عفونت همزمان با بوکایروس انسانی را فاکتورهای خطر مستقل جهت نیاز به تهویه مکانیکی تهاجمی در بیماران مبتلا به آنفلوانزا ذکر کردند. در مطالعه‌ی Sević و همکاران، شایع‌ترین تغییر CBC، لکوپنی با شیوع ۳۵/۹ درصد بود و ترومبوسیتوپنی شیوع ۲۲ درصدی داشت (۲۵). در مطالعه‌ی Abdelaty و همکاران نیز (۲۱) لکوپنی، لنفوپنی و نوتروپنی در بیماران دیده شد. در مطالعه‌ی Cunha و همکاران لنفوپنی شیوع بالایی داشت و به‌عنوان مارکر تشخیصی آنفلوانزا معرفی شد (۲۶).

علائم از نظر شیوع در رده‌های سنی تفاوتی نداشتند. سطح CPK در حدود ۵۰ درصد موارد بالاتر از حد طبیعی بود و در بین رده‌های سنی و دو جنس تفاوتی نداشت. همچنین، شیوع لنفوپنی در افراد ۲۱ تا ۴۰ ساله شیوع نوتروپنی و میوگلوبینوری در افراد زیر ۵ سال شایع‌تر بود. کشت خون مثبت در افراد بزرگ‌سال و مسن بالاتر از جوانان و کودکان بود و از بین علائم بالینی نیز CPK تنها با میالژی ارتباط داشت.

تقدیر و تشکر

از مرکز توسعه تحقیقات بالینی حضرت علی اصغر (ع) جهت همکاری در انجام این مطالعه کمال تشکر را داریم.

References

1. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care*. 2019;23(1):214.
2. Hirve S, Newman LP, Paget J, Azziz-Baumgartner E, Fitzner J, Bhat N, et al. Influenza Seasonality in the Tropics and Subtropics - When to Vaccinate? *PLoS One*. 2016;11(4):e0153003.
3. Yang W, Cummings MJ, Bakamutumaho B, Kayiwa J, Owor N, Namagambo B, et al. Dynamics of influenza in tropical Africa: Temperature, humidity, and co-circulating (sub)types. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(4):446-456.
4. Organization WH. Global influenza strategy 2019-2030. 2019.
5. Kroenke K, Alford DP, Argoff C, Canlas B, Covington E, Frank JW, et al. Challenges with Implementing the Centers for Disease Control and Prevention Opioid Guideline: A Consensus Panel Report. *Pain Med*. 2019;20(4):724-735.
6. Kuiken T, Taubenberger JK. Pathology of human influenza revisited. *Vaccine*. 2008;26(Suppl 4(Suppl 4):D59-66.
7. Fraaij PL, Heikkinen T. Seasonal influenza: the burden of disease in children. *Vaccine*. 2011;29(43):7524-7528.
8. Kiani MA, Ghazanfarpour M, Saeidi M. Influenza: A unique disease. *Int J Pediatr*. 2019;7(4):9349-9354.
9. Cardin SP, Martin JG, Saad-Magalhães C. Clinical and laboratory description of a series of cases of acute viral myositis. *J Pediatr (Rio J)*.

CPK، میالژی بود؛ در بیماران که CPK بالا داشتند، شیوع میالژی ۵۲ درصد بیشتر بود و در مقابل گروه دارای میالژی، شیوع CPK بالا ۱۶ درصد بیشتر بود. در مطالعه‌ی Ferrarini و همکاران نیز از بین ۲۸ کودک مبتلا به آنفلوانزا، در ۲۵ مورد سطح CPK افزایش یافته بود (۳۳). از بین اندکس‌های گلبول‌های خونی نیز، CPK با نوتروپنی و لنفوپنی ارتباط نداشت، ولی با ترومبوسیتوپنی مرتبط بود؛ بدین صورت که در افراد با CPK بالا، شیوع ترومبوسیتوپنی ۱۲/۵ درصد بالاتر از بیماران با CPK نرمال بود. در مطالعه‌ی Ferrarini از بین ۴۱ بیمار کودک به آنفلوانزا، ۱۲ مورد لکوپنی و ۳ مورد ترومبوسیتوپنی گزارش شد (۳۳). CPK با شیوع میوگلوبینوری نیز ارتباط معنی‌داری داشت؛ بدین صورت که در بیماران که میوگلوبینوری داشتند، شیوع CPK بالا، ۳۵ درصد بالاتر از گروه بدون میوگلوبینوری بود و در بیماران با CPK نرمال، شیوع میوگلوبینوری ۵۰ درصد بالاتر از بیماران با CPK بالا بود. این یافته می‌تواند بدین معنی باشد که میوگلوبینوری در حضور CPK نرمال نیز رخ می‌دهد، اما در بیماران که دچار میوگلوبینوری هستند، شیوع افراد با CPK بالا بیشتر از نرمال است. ارتباط شیوع میوگلوبینوری در افراد مبتلا و CPK بالا به احتمال زیاد به ارتباط آسیب‌بافتی و عملکرد و نقش آن‌ها در زمان آسیب‌ریوی مرتبط باشد (۳۶).

نتیجه‌گیری

به طور کلی، علارغم نکات مثبت مطالعه حاضر همچون بررسی گروه‌ها سنی و متغیرهای مورد بررسی، ناقص بودن پرونده‌های پزشکی تشکیل شده و سوابق بیمارستانی بیماران از محدودیت‌های اجرایی مطالعه بود. همچنین، کم بودن تعداد نمونه‌های موجود نیز یکی دیگر از نقایص مطالعه حاضر بود. لذا پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده به صورت آینده‌نگر انجام شوند تا بتوان اطلاعات مورد نیاز را به صورت فعال استخراج نمود و از نواقص موجود در مطالعه کاست.

فازنژیت در کودکان زیر ۵ سال و خلط و تنگی نفس در افراد بالای ۴۰ سال شیوع بالاتری داشت و سایر

2015;91(5):442-447.

10. Sević BJ, Obradović D, Batranović U, Stojanović M, Gmizić SS, Bosković T. Influenza A (H1N1)-past season's wonder flu in Vojvodina. *Vojnosanit Pregl*. 2012;69(11):951-955.

11. Aujla RS, Patel R. Creatine Phosphokinase. *StatPearls* [Internet]. 2020.

12. Ibrahim AM, Manthri S, Soriano PK, Bhatti V, Mamillapalli CK. Rhabdomyolysis Associated with Influenza A Virus Infection. *Cureus*. 2018;10(6):e2786.

13. Chanson JB, Dakayi C, Lannes B, Echaniz-Laguna A. Benign acute myositis in an adult patient. *BMJ Case Rep*. 2018;2018.

14. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Aggarwal R. Approach to asymptomatic creatine kinase elevation. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(1):37-42.

15. Baird MF, Graham SM, Baker JS, Bickerstaff GF. Creatine-kinase- and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. *J Nutr Metab*. 2012;2012:960363.

16. Runnstrom M, Ebied AM, Khoury AP, Reddy R. Influenza-induced rhabdomyolysis. *BMJ Case Rep*. 2018;11(1).

17. Ruf BR, Knuf M. The burden of seasonal and pandemic influenza in infants and children. *Eur J Pediatr*. 2014;173(3):265-276.

18. Moghadami M. A Narrative Review of Influenza: A Seasonal and Pandemic Disease. *Iran J Med Sci*. 2017;42(1):2-13.

19. Soldin SJ, Murthy JN, Agarwalla PK, Ojeifo O, Chea J. Pediatric reference ranges for creatine kinase, CKMB, Troponin I, iron, and cortisol. *Clin Biochem*. 1999;32(1):77-80.

20. Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids*. 2011;40(5):1271-1296.

21. Abdelaty NM. Risk factors and prognostic criteria in 230 patients with influenza A (H1N1) infection. *Egypt J Chest Dis Tuberculosis*. 2013;62(1):1-8.

22. Sertogullarindan B, Ozbay B, Gunini H, Sunnetcioglu A, Arisoy A, Bilgin HM, et al. Clinical and prognostic features of patients with pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus in the intensive care unit. *Afr Health Sci*. 2011;11(2):163-170.

23. Zheng S, Wu J, Yu F, Wang Y, Chen L, Cui D, et al. Elevation of creatine kinase is linked to disease severity and predicts fatal outcomes in H7N9 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(8):e163-e166.

24. Cunha BA, Syed U, Strollo S. Non-specific laboratory test indicators of severity in hospitalized adults with swine influenza (H1N1) pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(12):1583-88.

25. Sević BJ, Obradović D, Batranović U, Stojanović M, Gmizić SS, Bošković T. Influenza A (H1N1)-past season's wonder flu in Vojvodina.

Vojnosanitetski Pregled. Mil Med harma J Serbia. 2012;2(11):69.

26. Cunha B, Syed U, Strollo S. Non-specific laboratory test indicators of severity in hospitalized adults with swine influenza (H1N1) pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(12):1583-1588.

27. Qian F, Gao G, Song Y, Xu Y, Wang A, Wang S, et al. Specific dynamic variations in the peripheral blood lymphocyte subsets in COVID-19 and severe influenza A patients: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):910.

28. Guo Z, Zhang Z, Prajapati M, Li Y. Lymphopenia Caused by Virus Infections and the Mechanisms Beyond. *Viruses*. 2021;13(9).

29. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int*. 2020;44(9):1792-97.

30. Li H, Chen K, Liu M, Xu H, Xu Q. The profile of peripheral blood lymphocyte subsets and serum cytokines in children with 2019 novel coronavirus pneumonia. *J Infect*. 2020;81(1):115-120.

31. Moratto D, Giacomelli M, Chiarini M, Savarè L, Saccani B, Motta M, et al. Immune response in children with COVID-19 is characterized by lower levels of T-cell activation than infected adults. *Eur J Immunol*. 2020;50(9):1412-1414.

32. Mohammad S, Korn K, Schellhaas B, Neurath MF, Goertz RS. Clinical Characteristics of Influenza in Season 2017/2018 in a German Emergency Department: A Retrospective Analysis. *Microbiol Insights*. 2019;12:1178636119890302.

33. Ferrarini A, Lava SA, Simonetti GD, Ramelli GP, Bianchetti MG. Influenzavirus B-associated acute benign myalgia cruris: an outbreak report and review of the literature. *Neuromuscul Disord*. 2014;24(4):342-346.

34. Duanmu N, He Z, Huang X, Fu L, Wang N. Oseltamivir in the treatment of severe type-A H1N1 flu and autoregressive integrated moving average mathematical model analysis of epidemiology. *Results in Physics*. 2020;19:103617.

35. Moreno G, Rodríguez A, Sole-Violán J, Martín-Loeches I, Díaz E, Bodí M, et al. Early oseltamivir treatment improves survival in critically ill patients with influenza pneumonia. *ERJ Open Res*. 2021;7(1).

36. Gupta A, Thorson P, Penmatsa KR, Gupta P. Rhabdomyolysis: Revisited. *Ulster Med J*. 2021;90(2):61-69.