

# بررسی و مقایسه ارتباط میان ابتلای قبلی به آنفولانزای تیپ A یا B با ابتلا به کووید ۱۹ و شدت آن

محمد ورهرام<sup>۱</sup>، سید محمد سیدمهدی<sup>۲</sup>، ترانه یزدانپرست<sup>۳</sup>، نسرين امینیان<sup>۴</sup>، مجید مرجانی<sup>۴</sup>،  
مهدی کاظم پور<sup>۱</sup>، عاطفه عابدینی<sup>۲\*</sup>، سید علیرضا ناجی<sup>۵</sup>

- (۱) مرکز تحقیقات مایکوباکتریولوژی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی تهران، ایران
- (۲) مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی تهران، ایران
- (۳) آزمایشگاه ارزیابی بالینی فرآورده های دارویی، آرایشی و بهداشتی (درمالب) مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جدام دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- (۴) مرکز تحقیقات سل بالینی و اپیدمیولوژی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی تهران، ایران
- (۵) مرکز تحقیقات ویروس شناسی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی تهران، ایران

## چکیده:

بر اساس مطالعات، فعال شدن سیستم ایمنی در برابر هر یک از عفونت‌ها، شاید بتواند از ابتلا به دیگر عفونت‌ها محافظت کند ولی تعامل پاسخ‌های ایمنی بسیار پیچیده است. عفونت هم‌زمان آنفولانزا و کووید ۱۹ نشان داده شده است، ولی در خصوص اثر بازدارندگی احتمالی ابتلا به آنفولانزا بر اساس تیپ آن در ابتلا به کووید ۱۹ هنوز مطالعه‌ای در جمعیت ایرانی صورت نگرفته است. هدف از این مطالعه بررسی و مقایسه ارتباط بین ابتلای قبلی به آنفولانزای تیپ A یا B با ابتلا به کووید ۱۹ و شدت ابتلا به آن می‌باشد. این مطالعه یک مطالعه آینده‌نگر در بیماران مبتلا به آنفولانزای مراجعه کننده به بیمارستان دکتر مسیح دانشوری بود. نوع آنفولانزا (A یا B) به کمک تست PCR تعیین و ثبت می‌شد. به مدت یک سال به طور منظم و ماهانه با داوطلبین تماس گرفته می‌شد و از ایشان در خصوص ابتلا یا عدم ابتلا به کووید ۱۹ سوال می‌شد. نیاز به بستری طی دوره ابتلا به کووید ۱۹ و مرگ و میر احتمالی ثبت می‌شد. میزان ابتلا یا عدم ابتلا به کووید ۱۹، علائم کووید، نیاز به بستری و مرگ و میر ناشی از ابتلا به کووید ۱۹ طی یک سال پس از ابتلا به آنفولانزا ارزیابی و به کمک تست آماری chi-square در دو گروه مبتلا به آنفولانزای A یا B مورد مقایسه قرار گرفت. میزان ابتلا به کرونا در مبتلایان به انواع A و B آنفولانزا تفاوت آماری معناداری نداشت (P-value: 0.078). در بین افرادی که مبتلا به کرونا شده بودند، تفاوت آماری معناداری بین مبتلایان قبلی به انواع آنفولانزای A یا B از نظر علائم بیماری کووید ۱۹ وجود نداشت (P-value: 0.999). همچنین، تفاوت آماری معناداری بین مبتلایان قبلی به انواع آنفولانزای A یا B از نظر نیاز به بستری به علت بیماری کووید ۱۹ وجود نداشت (P-value: 0.315). مرگ به علت کرونا، تفاوت آماری معناداری را بین مبتلایان قبلی به انواع آنفولانزای A یا B نشان نداد (P-value: 0.502). بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، ابتلا به هر یک از انواع آنفولانزای A یا B ظرف یک سال گذشته، با ابتلا به کرونا، علائم آن، نیاز به بستری در اثر کرونا و مرگ و میر به علت کرونا ارتباطی نشان نداد.

واژگان کلیدی: آنفولانزای تیپ A، آنفولانزای تیپ B، کووید ۱۹، شدت کووید ۱۹، مرگ و میر کووید ۱۹

\* نویسنده مسئول:

دکتر عاطفه عابدینی، مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی تهران، ایران. پست الکترونیک: [dr.abedini110@gmail.com](mailto:dr.abedini110@gmail.com)

**مقدمه:**

ناشناخته کووید ۱۹، آنفلوآنزای فصلی را کاهش داده است. [۶] از سویی دیگر، بررسی ارتباط ابتلای قبلی به آنفلوآنزا با ابتلا به کووید ۱۹ و شدت آن نیز حائز اهمیت است.

پاسخ ایمنی محافظتی و ضدویروسی در برابر SARS-CoV2 بر اساس تولید IFN- $\gamma$  و فعال شدن سلول‌های NK و CD8+ است [۷]، همانند آنچه در پاسخ ایمنی در برابر آنفلوآنزا دیده می‌شود. نشان داده شده است که IL-2 تولید شده توسط سلول‌های T خاص آنفلوآنزای نوع A، در پاسخ IFN- $\gamma$  وابسته به سلول T سلول‌های NK، به آنفلوآنزا نقش دارد. در مراحل اولیه عفونت عودکننده ویروسی، ایمنی ذاتی ناشی از NK نسبت به ویروس توسط سلول‌های T از قبل موجود ویژه ویروس، افزایش می‌یابد. آنچه در این بین قابل تامل است، این است که سیتوکین‌ها به طور غیراختصاصی عمل می‌کنند و بنابراین، هر ارگانسیم میکروبی را می‌توانند هم‌زمان در شبکه سیتوکین خود گرفتار کند. [۸]

از مقایسه ایمونوپاتولوژی دو بیماری آنفلوآنزا و کووید ۱۹ چنین استنباط می‌شود که در عفونت شدید این دو بیماری، تولید بیش از حد سیتوکین‌های التهابی ناشی از یک فرآیند پاتولوژیک تیپیک و یکسان در هر دو بیماری است. [۹] اگرچه به نظر می‌رسد فعال شدن سیستم ایمنی در برابر یکی از این عفونت‌ها، می‌تواند از دیگری محافظت کند، تعامل پاسخ‌های ایمنی بسیار پیچیده‌تر است و نتیجه نهایی با بررسی‌های دقیق آزمایشگاهی مشخص می‌شود و همچنان نامشخص است. مطالعات نشان داده‌اند عفونت هم‌زمان آنفلوآنزا و کووید ۱۹ ممکن است در بیماران رخ دهد و علائم مشابهی داشته باشد [۱۰]، ولی در خصوص اثر بازدارندگی احتمالی ابتلا به آنفلوآنزا بر اساس تیپ آن (A یا B) در ابتلا به کووید ۱۹ و شدت آن هنوز مطالعه جامعی به ویژه در جمعیت ایرانی صورت نگرفته است. هدف از این مطالعه بررسی و مقایسه ارتباط بین ابتلای قبلی به آنفلوآنزای تیپ A یا B با ابتلا به کووید ۱۹ و شدت ابتلا به کووید می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:**

این مطالعه در فاصله اسفند ۱۳۹۸ تا اسفند ۱۴۰۰ به عنوان یک مطالعه آینده‌نگر در بیماران مبتلا به

در اواخر سال ۲۰۱۹، یک کرونا ویروس جدید که با عنوان سندروم حاد تنفسی ویروس کرونا (SARS-CoV2) نامگذاری شد، در چین شیوع پیدا کرد. ویروس جدید که به شدت از طریق قطرات تنفسی و تماس مستقیم قابل انتقال بود، به وضعیت همه‌گیر تبدیل شد. آخرین آمار کرونا تا جولای ۲۰۲۲، بیش از ۵۴۶ میلیون مورد تایید شده و بیش از ۶/۳ میلیون مرگ در سراسر جهان را نشان می‌دهد. [۱] با فراگیری بیماری، ویروس به ناچار وارد مناطقی می‌شود که سایر بیماری‌های عفونی، مدت‌ها در آن مناطق بومی بوده‌اند و تعامل با آنها بدون شک، بر هم تاثیر خواهد داشت. [۲]

شیوع آنفلوآنزا همه ساله در ماه‌های سرد سال مشاهده می‌شود. تا به حال، چهار بیماری همه‌گیر آنفلوآنزا گزارش شده است، از جمله H1N1 (۱۹۱۸)، H2N2 (۱۹۵۷)، H3N2 (۱۹۶۷) و همه‌گیری H1N1 در سال ۲۰۰۹. [۳] علاوه بر این، آنفلوآنزای فصلی هر ساله در کشورهای مختلف گزارش می‌شود. از سویی کووید ۱۹ یک عفونت نوظهور با تظاهرات بالینی متفاوت (از سرماخوردگی خفیف تا بیماری سیستمیک) به سرعت منتشر و منجر به نارسایی‌های متعددی گشت. [۱] در طول این همه‌گیری، مسیرهای این دو عفونت به طور اجتناب‌ناپذیری با یکدیگر تلاقی داشتند.

انواع غالب ویروس آنفلوآنزای در گردش، انواع A و B هستند و بیشترین اپیدمی آنفلوآنزا مربوط به نوع A می‌باشد. زیرگروه‌های نوع A اغلب باعث بیماری خفیف و علامت‌دار تنفسی می‌شوند، اما برخی از زیرگروه‌ها مانند H5N1 بسیار بیماری‌زا هستند و میزان مرگ و میر بالاتری دارند. [۴] نشان داده شده که میزان مرگ و میر کووید ۱۹، آنفلوآنزای نوع A و B به ترتیب ۶/۵، ۶ و ۳ درصد بوده است. [۵]

بر اساس مطالعات، فراوانی آنفلوآنزای فصلی ۲۰۱۹-۲۰۲۰ کمتر از حد انتظار بوده است و در مقایسه با سال‌های قبل، آنفلوآنزا زودتر از حد انتظار فروکش کرد. به نظر می‌رسد افزایش درک خطر کووید ۱۹ با این کاهش همراه بوده است و رفتارهای احتیاطی ناشی از درک خطر کووید ۱۹ یا افزایش انزوای ناشی از شیوع

متغیرهای کمی تعیین میانگین و انحراف معیار انجام شد. P-value کمتر از ۰/۰۵ معنادار تلقی شد.

### نتایج:

۱۸۶ بیمار شامل ۸۵ بیمار مونث (۴۵/۷٪) و ۱۰۱ بیمار مذکر (۵۴/۳٪) وارد مطالعه شدند. محدوده سنی بیماران ۱ تا ۸۸ سال با میانگین ۳۳/۹۸ سال و انحراف معیار ۲۵/۰۹ بود. آنفولانزا در ۱۳۴ بیمار (۷۲٪) از نوع A، و در ۵۲ بیمار (۲۸٪) از نوع B گزارش شد. از ۱۸۶ بیماری که دچار آنفولانزا شده بودند، ۶۰ نفر (۳۲/۲۵٪) ظرف مدت یک سال مبتلا به کرونا شدند.

از ۶۰ بیمار مبتلا به کرونا ۳۲ نفر بستری (۵۳/۳۳٪) و ۲۸ نفر (۴۶/۶۶٪) به طور سرپایی درمان شده بودند. ۱۵ نفر از بیماران مبتلا به کرونا (۲۵٪) جان خود را از دست دادند. ظهور علائم مشابه آلرژی، تب و گلودرد در بیمارانی که دچار کووید ۱۹ شده بودند ۳۳/۳٪ (۲۰ بیمار) بود.

از بیماران زن مبتلا به کرونا، ۴۱/۹٪ و از بیماران مرد ۵۴٪ نیاز به بستری پیدا کردند و از این نظر بین دو گروه تفاوت آماری معنادار وجود نداشت (P-value=۰/۰۶۰۶). از بیماران زن مبتلا به کرونا، ۲۳٪ و از بیماران مرد ۲۶/۳٪ فوت کردند و از این نظر تفاوت آماری معنادار بین دو گروه وجود نداشت (P-value=۰/۹۹۹).

نتایج مقایسه ابتلا به کرونا و ویژگی‌ها بیماری نظیر نیاز یا عدم نیاز به بستری و مرگ و میر در دو گروه مبتلا به آنفولانزای A و B در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. همان طور که در این جدول نشان داده شده است، میزان ابتلا به کرونا در مبتلایان به انواع A و B آنفولانزا تفاوت آماری معناداری نداشت (P-value=۰/۰۷۸).

در بین افرادی که مبتلا به کرونا شده بودند تفاوت آماری معناداری بین مبتلایان قبلی به انواع آنفولانزای A یا B از نظر علائم بیماری کووید ۱۹ وجود نداشت (P-value=۰/۹۹۹). در بین افرادی که مبتلا به کرونا شده بودند نیز تفاوت آماری معناداری بین مبتلایان قبلی به انواع آنفولانزای A یا B از نظر نیاز به بستری به علت بیماری کووید ۱۹ وجود نداشت (P-value=۰/۳۱۵). مرگ به علت کرونا در بین افرادی که مبتلا به کرونا شده بودند، تفاوت آماری معناداری را بین مبتلایان قبلی به انواع آنفولانزای A یا B نشان نداد (P-value=۰/۵۰۲).

آنفولانزا مراجعه کننده به بیمارستان دکتر مسیح دانشوری صورت گرفت. انتخاب نمونه‌ها به روش نمونه‌گیری آسان انجام شد. معیار ورود به مطالعه کلیه بیماران مراجعه کننده به بیمارستان دکتر مسیح دانشوری با تشخیص قطعی آنفولانزا بر اساس تست PCR بود. معیار عدم ورود به مطالعه شامل بیمارانی بود که حاضر به انجام تست PCR نبودند، رضایت به شرکت در مطالعه نداشتند یا دچار بیماری هم‌زمان بودند. پس از اخذ رضایت از داوطلبین و ورود به طرح نمونه‌ها، اطلاعات ایشان از جمله اطلاعات دموگرافیک و روش‌های تماس با ایشان و خانواده ایشان به طور کامل ثبت شد. علاوه بر این نوع آنفولانزا (A یا B) نیز به کمک تست PCR تعیین و ثبت گردید.

یک نفر پرسشگر آموزش دیده جهت اجرای طرح، به مدت یک سال به طور منظم و ماهانه با داوطلبین تماس می‌گرفت و از ایشان در خصوص ابتلا یا عدم ابتلا به کووید ۱۹ سوال می‌کرد و اطلاعات به دست آمده به طور دقیق ثبت می‌شد. این اطلاعات در صورت ابتلا به کرونا شامل علائم مربوطه نظیر علائم مشابه آلرژی، تب و گلودرد نیز بود. علاوه بر این نیاز به بستری طی دوره ابتلا به کووید ۱۹ نیز پرسیده و ثبت می‌شد. مرگ و میر احتمالی بیماران مبتلا به کووید نیز از خانواده ایشان سوال شده و ثبت می‌شد.

جهت تامین هدف مطالعه، میزان ابتلا یا عدم ابتلا به کووید ۱۹، علائم کووید، نیاز به بستری و مرگ و میر ناشی از ابتلا به کووید ۱۹ طی یکسال پس از ابتلا به آنفولانزا ارزیابی و در دو گروه مبتلا به آنفولانزای A یا B مورد مقایسه قرار گرفت.

مطالعه بر اساس اصول اخلاقی معاهده هلسینکی انجام شد. قبل از ورود داوطلبین به طرح، توضیحات کاملی برای ایشان در خصوص نحوه انجام مطالعه داده شد و داوطلبین پس از کسب رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند. شرکت در مطالعه هیچ هزینه اضافه یا اقدامات تهاجمی بر بیماران تحمیل نمی‌کرد.

اطلاعات به دست آمده از داوطلبین پس از ثبت در چک لیست‌های کاغذی، وارد نرم افزار آماری SPSS شد. آنالیزهای آماری مربوطه برای متغیرهای کیفی شامل تعیین درصد، crosstab و chi-square و برای

جدول شماره ۱ - نتایج مقایسه ابتلا به کرونا و ویژگی‌های مبتلایان در دو گروه مبتلا به آنفلوآنزای A و B

P-value	مرگ به علت کرونا در مبتلایان به کرونا (۶۰ نفر) N (%)		P-value	نیاز به بستری در مبتلایان به کرونا (۶۰ نفر) N (%)		P-value	علائم مشابه آلرژی، تب و گلودرد در مبتلایان به کرونا (۶۰ نفر) N (%)		P-value	ابتلا به کرونا در مبتلایان به آنفلوآنزا (۱۸۶ نفر) N (%)		نوع آنفلوآنزا
	خیر	بله		خیر	بله		خیر	بله		خیر	بله	
۰/۵۰۳	۳۵ (۰/۷۹/۶)	۹ (۰/۲۰/۴)	۰/۳۱۵	۲۰ (۰/۴۱/۷)	۲۸ (۰/۵۸/۳)	۰/۹۹۹	۳۲ (۰/۶۶/۷)	۱۶ (۰/۳۳/۳)	۰/۰۷۸	۸۶ (۰/۶۴/۲)	۴۸ (۰/۳۵/۱)	A
	۱۰ (۰/۶۲/۵)	۶ (۰/۳۷/۵)		۸ (۰/۶۶/۷)	۴ (۰/۳۳/۳)		۸ (۰/۶۶/۷)	۴ (۰/۳۳/۳)		۴۰ (۰/۸۰)	۱۲ (۰/۲۰)	B
	۴۵	۱۵		۲۸	۳۲		۴۰	۲۰		۱۲۶	۶۰	مجموع

در خصوص ابتلا به آنفلوآنزای نوع A یا B نشان داده شد که تاثیر پیشگیرانه این دو نوع آنفلوآنزا در ابتلا به کرونا تفاوتی نشان نداد. این موضوع موید این مساله است که تفاوت‌هایی که در فعال‌سازی سیستم ایمنی بر علیه این دو نوع آنفلوآنزا وجود دارد تاثیری بر پیشگیری از ابتلا به کووید یا شدت آن ندارد [۱۴]. شدت آنفلوآنزا بسته به انواع و زیر انواع ویروس‌های در گردش ممکن است متفاوت باشد. نشان داده شده که بستری پایین‌تر در بخش مراقبت‌های ویژه با سن  $\leq 75$  سال در همه انواع و زیرگروه‌های آنفلوآنزا و با سن ۶۵ تا ۷۴ سال برای نوع A مرتبط است. در مقابل، گروه‌های سنی ۶۵ تا ۷۴ و  $\leq 75$  سال با افزایش خطر مرگ در همه انواع و زیرگروه‌ها، به ویژه برای نوع B مرتبط بودند. نزدیکترین ارتباط با مرگ را، نقص سیستم ایمنی، به ویژه در بیماران آنفلوآنزای نوع B داشت [۱۵]. با وجود تفاوت‌هایی که در شدت آنفلوآنزای نوع A و B گزارش شده است که می‌تواند منجر به تفاوت در میزان تحریک سیستم ایمنی در انواع آنفلوآنزا باشد، ابتلا به هر یک از انواع آنفلوآنزای A یا B ظرف یک سال گذشته، با ابتلا به کرونا، علائم آن، نیاز به بستری در اثر کرونا و مرگ و میر به علت کرونا در مطالعه ما ارتباطی نشان نداد.

تاکنون مطالعاتی در خصوص تاثیر تزریق واکسن آنفلوآنزا بر روی ابتلا به کرونا انجام گرفته است، نتایج این مطالعات در ایران نشان داده که دریافت واکسن آنفلوآنزا نقش محافظتی در برابر ابتلا به کووید ۱۹ نداشت و با

## بحث و نتیجه گیری:

بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، ابتلا به هر یک از انواع آنفلوآنزای A یا B ظرف یک سال گذشته، با ابتلا به کرونا، علائم آن، نیاز به بستری در اثر کرونا و مرگ و میر به علت کرونا ارتباطی نشان نداد. از کلیه بیمارانی که دچار آنفلوآنزا شده بودند، کمتر از یک سوم ظرف مدت یک سال مبتلا به کرونا شدند، که از شیوع کلی کرونا کمتر نبود [۱۱] و حتی بالا بودن درصد مبتلایان می‌تواند به علت بی‌توجهی این افراد به پروتکل‌های پیشگیرانه در خصوص هر دو بیماری آنفلوآنزا و کرونا باشد. ولی در مجموع ابهامات قابل توجهی در مورد میزان اپیدمی کووید ۱۹ در ایران وجود دارد و چندین مطالعه نظارتی و تحقیقات میدانی اپیدمیولوژیک برای کمک به ارائه تخمین‌های قابل اعتمادتر در حال انجام است [۱۲]. از سویی دیگر، شیوع بالای سرمی مثبت کرونا در ایران نشان داده که عفونت بدون علامت بسیار بیشتر از تعداد موارد تایید شده است، [۱۳] از اینرو عملاً در حال حاضر تخمین دقیقی از فراوانی و بروز کرونا در کشور در زمان انجام مطالعه یعنی سال‌های ۱۳۹۹ و ۱۴۰۰ وجود ندارد. به نظر می‌رسد نیاز به بستری و مرگ و میر در افراد دچار کرونا در مطالعه ما (حدود یک چهارم مبتلایان) بالا باشد که این مساله هم با یافته فوق یعنی شیوع بالای سرمی مثبت کرونا در کشور قابل توجیه است، بدین معنی که چنانچه افراد سرم مثبت فاقد علامت را هم وارد مطالعه می‌کردیم این درصد کاهش می‌یافت.

اخیر دارای محدودیت‌هایی از جمله بالا نبودن حجم نمونه و محدود بودن به یک مرکز می‌باشد. بهتر است چنین مطالعاتی با حجم نمونه گسترده‌تر و به صورت چندمرکزی انجام پذیرد.

نتایج این مطالعه در مجموع رابطه‌ای بین ابتلای قبلی به آنفولانزا و انواع آن با ابتلا به کووید ۱۹ و شدت آن نشان داد. پیشنهاد می‌شود که پژوهش‌های آتی با حجم نمونه بیشتر و گسترده‌تر در سطح کشوری انجام پذیرد.

#### منابع:

- 1) World Health Organization. Covid-19 weekly epidemiological update. edition 96, 15 June 2022.
- 2) Latreille E, Lee WL. Interactions of influenza and SARS-CoV-2 with the lung endothelium: similarities, differences, and implications for therapy. *Viruses*. 2021;161:(2)13.
- 3) Kash JC, Taubenberger JK. The role of viral, host, and secondary bacterial factors in influenza pathogenesis. *The American Journal of Pathology*. 2015;185(6):1528-1536.
- 4) da Costa VG, Moreli ML, Saivish MV. The emergence of SARS, MERS and novel SARS-2 coronaviruses in the 21st century. *Archives of Virology*. 2020;165(7):1517-1526.
- 5) Pormohammad A, Ghorbani S, Khatami A, et al. Comparison of influenza type A and B with Covid-19: A global systematic review and meta-analysis on clinical, laboratory and radiographic findings. *Reviews in Medical Virology*. 2021;31(3):e2179.
- 6) Zipfel CM, Bansal S. Assessing the interactions between Covid-19 and influenza in the United States. *medRxiv*. 2020:2020.03.30.20047993.
- 7) Li M, Guo W, Dong Y, et al. Elevated exhaustion levels of NK and CD8+ T cells as indicators for progression and prognosis of Covid-19 disease. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:580237.
- 8) He X-S, Draghi M, Mahmood K, et al. T cell-dependent production of IFN- $\gamma$  by NK cells in response to influenza A virus. *The Journal of Clinical Investigation*. 2004;114(12):1812-1819.
- 9) Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and Covid-19: cytokine storm—the common denominator and the lessons to be learned. *Clinical Immunology*. 2021;223:108652.
- 10) Konala VM, Adapa S, Gayam V, et al. Co-infection with Influenza A and Covid-19.

شدت بیماری نیز رابطه نداشت و نمی‌توان بر اساس وضعیت واکسیناسیون آنفولانزای بیماران درباره پیش‌آگهی کووید ۱۹ در آنها اظهار نظر کرد [۱۶]. نتایج برخی از این مطالعات در سایر کشورها نیز نشان داد که استفاده جهانی واکسن آنفولانزا، به ویژه در گروه‌های در معرض خطر ایده‌آل است و ممکن است باعث ایجاد مصونیت گله‌ای شود و در نتیجه از کسانی که واکسن در آنها بی اثر است هم محافظت کند. علاوه بر این، کاهش پذیرش در بیمارستان‌ها باعث کاهش بار کاری بیمارستان‌ها می‌شود و این امکان را می‌دهد که بهتر با عوارض کووید ۱۹ مقابله کنند، ولی در خصوص تاثیر مستقیم واکسن آنفولانزا در پیشگیری از کرونا یافته‌ای به دست نیامد [۱۷]. اما مطالعه دیگری خطر مرگ کمتری را در مدت ۶۰ روز در بیماران واکسینه شده با واکسن آنفولانزا که به کرونا مبتلا شده بودند، نسبت به بیماران واکسینه نشده نشان داد، این مطالعه نشان داد که واکسیناسیون آنفولانزا می‌تواند مرگ و میر ناشی از کووید ۱۹ را کاهش دهد [۱۸]. مطالعه دیگری نشان داد واکسیناسیون آنفولانزا با کاهش تست مثبت کرونا و بهبود نتایج بالینی مرتبط است و باید برای کاهش بار کووید ۱۹، واکسیناسیون آنفولانزا ترویج شود [۱۹]. نتایج مطالعه ما، رابطه‌ای بین ابتلا به آنفولانزا ظرف یک سال گذشته، با ابتلا به کرونا، علائم آن، نیاز به بستری در اثر کرونا و مرگ و میر به علت کرونا نشان نداد. از آنجا که در برخی کشورها تزریق واکسن آنفولانزا اثر کاهشی در ابتلا و شدت کووید ۱۹ داشت انتظار می‌رفت که ابتلا به آنفولانزا نیز اثر مشابهی را نشان دهد و شاید عدم حصول این نتیجه به دلیل حجم نمونه پایین و تک مرکزی بودن مطالعه باشد.

همین طور مطالعاتی در خصوص هم‌زمانی ابتلا به کووید ۱۹ و آنفولانزا وجود دارد که نشان می‌دهد عفونت هم‌زمان کووید ۱۹ و آنفولانزا نادر است ولی ممکن است مطالعات غربالگری موارد بیشتری را گزارش کنند و این احتمال وجود دارد که عفونت هم‌زمان تشخیص داده نشده و دست کم گرفته شود [۲۰].

نقطه قوت مطالعه در این است که اولین مطالعه‌ای است که ارتباط بین ابتلای قبلی به آنفولانزا و به ویژه انواع آن را با ابتلا به کووید ۱۹ بررسی می‌کند. با این حال مطالعه

- European Journal of Case Reports in Internal Medicine. 2020;(5)7:001656.
- 11) Nikpouraghdam M, Farahani AJ, Alishiri G, et al. Epidemiological characteristics of coronavirus disease 2019 (Covid-19) patients in IRAN: A single center study. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127:104378.
  - 12) Tuite AR, Bogoch II, Sherbo R, Watts A, Fisman D, Khan K. Estimation of coronavirus disease 2019 (Covid-19) burden and potential for international dissemination of infection from Iran. *Annals of Internal Medicine*. 2020;172(10):699-701.
  - 13) Shakiba M, Nazari SSH, Mehrabian F, Rezvani SM, Ghasempour Z, Heidarzadeh A. Seroprevalence of Covid-19 virus infection in Guilan province, Iran. *MedRxiv*. 2020.
  - 14) Carolan LA, Rockman S, Borg K, et al. Characterization of the localized immune response in the respiratory tract of ferrets following infection with influenza A and B viruses. *Journal of Virology*. 2016; 90(6):2838–2848.
  - 15) Martínez A, Soldevila N, Romero-Tamarit A, et al. Risk factors associated with severe outcomes in adult hospitalized patients according to influenza type and subtype. *PloS One*. 2019;14(1):e0210353.
  - 16) Malekzadeh R, Heydari K, Moosazadeh M, Assadi T. Incidence and severity of Covid-19 in hospital staff and their relationship with influenza vaccination in Mazandaran Province, 2020. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2021;31(199):12-19.
  - 17) Grech V, Borg M. Influenza vaccination in the Covid-19 era. *Early Human Development*. 2020;148:105116.
  - 18) Candelli M, Pignataro G, Torelli E, et al. Effect of influenza vaccine on Covid-19 mortality: a retrospective study. *Internal and Emergency Medicine*. 2021;16(7):1849-1855.
  - 19) Conlon A, Ashur C, Washer L, Eagle KA, Bowman MAH. Impact of the influenza vaccine on Covid-19 infection rates and severity. *American Journal of Infection Control*. 2021;49(6):694-700.
  - 20) Ozaras R, Cirpin R, Duran A, et al. Influenza and COVID-19 coinfection: report of six cases and review of the literature. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(11):2657-2665.



نظر

# The Study of Association and Comparison Between Previous Infection with Type A or B Influenza and COVID-19 infection and Its Severity

Mohammad Varahram<sup>1</sup>, Seyed Mohammad Seyed Mehdi<sup>2</sup>, Taraneh Yazdanparast<sup>3</sup>, Nasrin Aminian<sup>2</sup>, Majid Marjani<sup>4</sup>, Mehdi Kazempour<sup>1</sup>, Atefeh Abedini<sup>2\*</sup>, Seyed Alireza Nadji<sup>5</sup>

- 1) Mycobacteriology Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 2) Chronic Respiratory Diseases Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 3) Clinical Evaluation Laboratory of Pharmaceutical, Cosmetic and Health Products (Dermalab), Center for Education and Research on Skin Diseases and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 4) Clinical Tuberculosis and Epidemiology Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 5) Virology Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

## Abstract:

The activation of the immune system against any infection may protect against other ones, but the interaction of immune responses is very complex. The co-infection of influenza and covid-19 has been shown, however, no study has been conducted in the Iranian population regarding the possible preventive effect of influenza, according to its types, on the covid-19 infection. The purpose of this study was to compare the relationship between previous influenza types A or B infection and Covid-19 infection & severity.

It was a prospective study in patients with influenza referred to Dr. Masih Daneshvari Hospital. The type of influenza (A or B) was determined by PCR test and recorded. Volunteers were contacted regularly and monthly for a year and were asked about whether or not they were infected with Covid-19. The need for hospitalization and mortality were recorded, too. Covid-19 infection, symptoms, need for hospitalization and mortality within one year after influenza were compared between two groups with flu A or B, using chi-square statistical test. There was no statistically significant difference in the rate of Covid-19 infection in patients with A and B types of influenza (P-value: 0.078). Among the people who were infected with Covid-19, there was no statistically significant difference between those previously infected with influenza types A or B in terms of the symptoms of Covid-19 disease (P-value: 0.999). Also, there was no statistically significant difference between them in terms of the need for hospitalization due to Covid-19 disease (P-value: 0.315). Death due to Covid-19, did not show a statistically significant difference, too (P-value: 0.502). According to the results of this study, any type of influenza A or B infection within the last year, did not show any relationship with Covid-19 infection, its symptoms, the need for hospitalization, and death.

**Keywords:** Influenza type A, Influenza type B, Covid-19, Severity of Covid-19, mortality of Covid-19

## \* Corresponding Author:

Atefeh Abedini. Chronic Respiratory Diseases Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. E-mail address: [dr.abedini110@gmail.com](mailto:dr.abedini110@gmail.com)