

اپیدمیولوژی بالینی و کنترل بیماری‌های مرتبط با

# بیوتروریسم

کتاب اول / گفتار هشتم

اپیدمیولوژی بالینی و کنترل تب‌های هموراژیک ویروسی

## فهرست مطالب

الف - مقدمه و معرفی بیماری	۱۷۳
۱ - تعریف و اهمیت بهداشتی	۱۷۳
۲ - عوامل اتیولوژیک	۱۷۴
ب - اپیدمیولوژی توصیفی و وقوع بیماری	۱۷۵
۱ - دوره نهفتگی	۱۷۵
۲ - سیر طبیعی	۱۷۵
۳ - انتشار جغرافیایی	۱۷۸
۴ - روند زمانی	۱۸۰
۵ - تاثیر سن، جنس، شغل و موقعیت اجتماعی	۱۸۰
۶ - تاثیر عوامل مساعد کننده	۱۸۱
۷ - میزان حمله‌های ثانویه	۱۸۱
۸ - منابع و مخازن و نحوه انتقال و دوره قابلیت سرایت	۱۸۱
ج - پیشگیری و کنترل	۱۸۵
I - پیشگیری اولیه به منظور حفظ سلامتی افراد سالم	۱۸۵
II - پیشگیری ثانویه به منظور بازگرداندن سلامتی افراد بیمار و جلوگیری از عوارض	۱۸۷
III - پیشگیری ثالثیه به منظور جلوگیری از پیشرفت عوارض و زمین گیر شدن بیمار	۱۸۹
IV - سایر اقدامات کنترلی	۱۹۰
منابع	۱۹۱

## اپیدمیولوژی بالینی و کنترل تب های هموراژیک ویروسی با تاکید بر جنبه های پزشکی و بهداشتی بیوتروریسم

دکتر مسعود مردانی

گروه آموزشی بیماری های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### الف - مقدمه و معرفی بیماری

#### ۱ - تعریف و اهمیت بهداشتی

تب های هموراژیک ویروسی، نوعی بیماری عفونی مشترک بین انسان و حیوانات هستند که معمولاً با سندروم بالینی تب، میالژی، ضعف، بی حالی و هموراژی و در بعضی موارد با افت فشار خون، شوک و مرگ، مشخص می شوند. انواع تب های هموراژیک، بسته به عامل ویروسی متفاوت وجود دارد ولی ذکر این نکته حائز اهمیت است که همه تب های خونریزی دهنده به استثنای تب دانگ، قابلیت انتشار توسط افشانه (آئروسول) را دارند که می تواند نقش احتمالی استفاده از این عوامل را در مقاصد نظامی برای ما روشن نماید (۱).

ویروس های عامل تب هموراژیک، معمولاً توسط ناقلین بند پا یا تماس با حیوانات مخزن آلوده به انسان منتقل می شوند Hantaviruse و Arenaviruses با استنشاق فضولات جوندگان که به صورت آئروسول درآمده اند به انسان منتقل می شوند در صورتی که Rift valley Fever و تب هموراژیک کریمه - کنگو (CCHF) می تواند به دنبال تماس با دام های آلوده و کشتار آن ها و به ندرت با استنشاق آئروسول آن ها ایجاد شود. از این دسته ویروس ها می توان از ویروس های مهلک خانواده فیلوویروس ها نام برد که ماربورگ و ابولا نمونه آن محسوب می شوند برای این دسته ویروس ها تاکنون مخزن اصلی مشخص نشده است و انتقال انسان به انسان ممکن است در نتیجه تماس مستقیم با بیماران یا خون و مایعات بدن آن ها ایجاد شود.

در این قسمت اهمیت اپیدمیولوژی بالینی تب های هموراژیک مهم شامل تب زرد (Yellow Fever)، تب دره ریفت (Rift Valley Fever) و تب هموراژیک کریمه کنگو (Crimean Congo - )، تب هموراژیک (Hemorrhagic Fever) و تب لاسا (Lassa Fever) و بیماری ابولا (Ebola) و ماربورگ (Marburg) مورد بررسی قرار می گیرد ولی با عنایت به گزارش موارد جدیدی از تب هموراژیک کنگو کریمه از کشور ایران در این مورد خاص تاکید بیشتری خواهیم نمود. Filovirus ها که حاوی RNA منفرد به قطر ۷۹۰ تا ۹۷۰ نانومتر بوده و ویروس ماربورگ و ابولا از این دسته محسوب می شوند اهم مطالب زیر را می توانید در جدول I مشاهده نمایند (۲).

جدول ۱ - عوامل اتیولوژیک تب های هموراژیک

Disease	Agent	Classification	Properties
Omsk hemorrhagic fever (OHF)	OHF virus	Tick-borne flavivirus	۳۵-۵۰ nm; contains single RNA segment; lipid in envelope
Kyasanur forest disease (KFD)	KFD virus	Tick-borne flavivirus	
Dengue hemorrhagic fever (DHF)	Dengue virus, types 1-4	Mosquito-borne flavivirus	
Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF)	CCHF virus	Family Bunyaviridae, genus Nairovirus	85-100 nm; contains single RNA segments; lipid in envelope
Rift valley fever (RVF)	RVF virus	Family Bunyaviridae, genus phlebovirus	
Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS)	Hantaan, Seoul, and Puumala viruses	Family Bunyaviridae, genus Hantavirus	
Hantavirus pulmonary syndrome (HPS)	Muerto Canyon virus	Family Bunyaviridae, genus Hantavirus	
Argentine hemorrhagic fever (AHF)	Junin virus	Arena virus	۷۵-۲۵۰ nm; pleomorphic; contains host-cell ribosomes and two RNA segments; lipid in envelope
Bolivian hemorrhagic fever (AHF)	Machupo virus	Arena virus	
Venezuelan hemorrhagic fever	Guanarito virus	Arena virus	
Lassa fever (LF)	Lassa virus	Arena virus	
African hemorrhagic fever (AFHF)	Marburg virus and Ebola virus	Filovirus	۷۹۰-۹۷۰ nm bacilliform; single RNA segment; lipid in envelope

۲ - عوامل اتیولوژیک

تب های هموراژیک به چهار دسته ویروس با ژنوم حاوی ریبونوکلیئیک اسید منحصر می شوند. Flavivirus ها ویروس هایی حاوی RNA منفرد با پوشش لیپیدی هستند که عمدتاً توسط کنه یا پشه های ناقل به انسان انتقال می یابند، ویروس دانگ که حاوی چهار تیپ می باشد مهمترین ویروس این دسته است.

Bunyaviridae ها ویروس هایی به قطر ۸۵ تا ۱۰۰ نانومتر حاوی پوشش لیپیدی هستند که از مهمترین ویروس های این خانواده می توان از ویروس CCHF و RVF و ویروس هانتا با سندروم ریوی نام برد.

Arenavirus ها ویروس‌هایی به قطر ۷۵ تا ۲۵۰ نانومتر، پلئومرفیک با پوشش لیپیدی هستند که ویروس لاسا مثال کلاسیک این دسته محسوب می‌شود.

## ب - اپیدمیولوژی توصیفی و وقوع بیماری

### ۱ - دوره نهفتگی

دوره کمون اغلب تب‌های هموراژیک بین ۲ تا ۱۴ روز متغیر است، به عنوان مثال تب هموراژیک کریمه - کنگو دوره کمون ۲ تا ۷ روز دارد، در صورتیکه تب لاسا با دوره نهفتگی ۷ تا ۱۵ روز مشخص می‌شود (۲، ۳).

### ۲ - سیر طبیعی

#### ۱ - تب هموراژیک دانگ :

بعد از یک دوره کمون ۲ تا ۷ روزه اغلب در کودکان و جوانان زیر ۱۴ سال عارض می‌شود. تب به طور ناگهانی شروع شده و به سرعت به ۳۹/۵ تا ۴۱ درجه سانتیگراد رسیده و معمولاً با درد پیشانی یا پشت کاسه چشم همراه می‌باشد و گاهی اوقات درد پشت، مقدم بر تب یا همراه با آن ظاهر می‌گردد. جوش‌های منتشر ماکولر و ناپایدار در پوست ظاهر می‌شود که در خلال ۲۴ تا ۴۸ ساعت اول شروع تب در اثر فشار سفید رنگ می‌شوند. نبض ممکن است کند شده و به فاصله کوتاهی دردهای عضلانی و استخوانی تظاهر می‌یابند در خلال روزهای دوم تا ششم تب، تهوع و استفراغ، لنفادنوپاتی، از دست دادن حس چشایی و بی‌اشتهایی ممکن است ایجاد شود. غالباً پتشی‌های پراکنده در پیشانی و دست و پا موجود بوده خونمردگی‌های خودبخودی ممکن است ظاهر گردیده و خونریزی و کبودی در محل خونگیری از وریدها متداول می‌باشد. سیانوز محیطی و اطراف دهان ممکن است ایجاد شود. تنفس سریع و اغلب به سختی صورت می‌گیرد. نبض ضعیف، سریع و کشیده بوده و صداهای قلبی ضعیف می‌باشند. افت فشار خون و هیپاتومگالی از علایم مهم این مرحله محسوب می‌شوند. بعد از دوره بحرانی ۲۴ تا ۳۶ ساعته دوران نقاهت، در کودکان نسبتاً سریع بوده و بهبودی حاصل می‌گردد. قبل یا در خلال شوک ممکن است درجه حرارت به میزان طبیعی برسد در دوره نقاهت، برادیکاردی و اکستراسیستول بطنی متداول می‌باشد بطور غیر معمول عوارض ضایعه مغزی و ظاهراً ناشی از شوک طولانی یا گاهی اوقات هموراژی داخل جمجمه‌ای باقی می‌ماند در ۱۰ تا ۴۰ درصد بیماران و عمدتاً در ارتباط با دسترسی به بیمارستان در مرحله مناسب و مراقبت‌های شدید و درمان جایگزینی و کمکی، مرگ اتفاق می‌افتد (۴).

#### II - تب هموراژیک کریمه - کنگو (CCHF)

بعد از دوره کمون دو تا هفت روزه عمدتاً از دو راه نیش کنه و تماس با خون انسان یا حیوان آلوده به ویروس به انسان منتقل می‌شود. بیماری در انسان از یک بیماری حاد تب دار ساده شروع می‌شود که خود محدود شونده بوده و با مختصری خونریزی از بینی تا بیماری شدید خونروی دهنده با درگیری متعدد ارگان‌های بدن و مرگ همراه است. ولی اکثریت موارد این بیماری بطور ناگهانی با سردرد شدید، تب بالا، لرز، میالژی شدید، تهوع و استفراغ، درد مفصلی و درد اپی گاستر آغاز می‌شود. در این مرحله عموماً نبض متناسب با تب بالا نرفته و

برادیکاردی نسبی وجود دارد. کونژونکتیویت، فلاشینگ مختصر صورت و نواحی فوقانی قفسه صدری، هیپرامی فارنکس و پتشی کام نیز شایع است در عده‌ای از این بیماران اسهال آبکی عارض می‌شود. هیپوتانسیون خفیف نیز در این مرحله دیده می‌شود.

۳ تا ۵ روز بعد از مرحله دوم بیماری با ظهور علائم خونریزی آغاز می‌شود در نیمی از بیماران چند ساعت قبل از ورود به مرحله دوم تب بطور موقت قطع می‌شود در این مرحله ماهیت خونریزی دهنده بیماری، با خونریزی از اعضای مختلف مثل بینی، لته، دستگاه گوارش، هماتوری، منومترورژی و ضایعات اکیموتیک پیشرونده پوست و خونروی محل تزریقات، مشهود می‌گردد (۵). این بیماران از تشنگی شدید و درد شدید کمر، دل درد و استفراغ شاکی‌اند. درگیری نرولوژیک با علائم بیقراری و دیزآرتری و گاهی آپاتی و خواب آلودگی نمایان می‌شود. علائم فوکال نرولوژیک، عموماً دیده نمی‌شود ولی ممکن است علائم خفیف درگیری مننژ وجود داشته باشد. چنانچه خونریزی ماسویا عفونت ثانویه ایجاد نشود، برادیکاردی در مرحله دوم واضح تر می‌شود در عده‌ای از بیماران هپاتواسپلنومگالی، تاکی پنه و بثورات غیر هموراژیک نیز دیده می‌شود در عده کمی از بیماران یرقان در هفته دوم بیماری ایجاد می‌شود (۶). درگیری شدید نرولوژیک و خونریزی مغزی و خونریزی شدید و آنمی غیر قابل جبران، ادم ریه و افوزیون پلورال و علائم درگیری کبد و کلیه با پروگنوز بد بیماری همراه است و بیماران بد حال با تابلوی شوک و کلاپس قلب و عروق می‌میرند. چنانچه بیمار از این مراحل جان سالم بدر برد، ناگهان تب، خونریزی و علائم گوارشی بهبود می‌یابند. علائم عروقی شامل هیپرمی، برادیکاردی و هیپوتانسیون، ظرف یک هفته فروکش می‌کنند. در دوران نقاهت ممکن است بیمار دچار ریزش مو گردد. نروپاتی پریفرال و گزروستومی و ضعف عمومی تا مدت‌ها ممکن است بر جای بماند ولی عمدتاً عارضه‌ای بر جای نمی‌گذارد. در عده‌ای از بیماران که فرم غیر هموراژیک بیماری را دارند سیر بیماری خفیف و فقط شامل تب و بی اشتهاپی و برادیکاردی همراه با بثورات غیر اختصاصی است که به دنبال خونریزی از بینی سریعاً بهبود می‌یابند و بیماری آن‌ها پایان می‌پذیرد. در حاملگی، بیماری شدیدتر و توام با خطر بالای مرگ و میر مادر و سقط جنین می‌باشد (۲، ۳، ۶).

### III - تب دره ریفت

دوره نهفتگی بیماری بین ۲ تا ۶ روز است و علائم بیماری در ابتدا شبیه آنفلوآنزا است که با تب، سردرد، درد عضلانی و درد پشت شروع می‌شود بعضی از بیماران همچنین سفتی گردن، حساسیت به نور و استفراغ دارند که ممکن است با مننژیت اشتباه شود (در مراحل اولیه) • این علائم معمولاً ظرف ۴ تا ۷ روز فروکش می‌کند و این موقعی است که پاسخ ایمنی نسبت به عفونت پدیدار شده و با اندازه گیری آنتی بادی‌های IgG و IgM و ناپدید شدن ویروس از جریان خون مشخص می‌شود. نسبت بسیار کمی از بیماران دچار انواع شدیدتر بیماری می‌شوند و معمولاً در این موقع ممکن است تظاهرات بالینی متفاوتی دیده شود. تب و سایر علائمی که شرح داده شد ممکن است همراه با بیماری چشمی باشد که به طور معمول تظاهر آن به صورت ضایعاتی در شبکیه است. وقتی این ضایعات در ماکولای چشم ایجاد می‌شود درجاتی از کاهش بینایی که معمولاً دائمی هستند رخ می‌دهد (۲، ۳، ۶).

تظاهر بالینی دیگر به صورت یک بیماری حاد نرولوژیک مثل آنسفالیت است شروع این دو سندروم یعنی

بیماری چشمی و بیماری عصبی معمولاً یک تا سه هفته بعد از تظاهرات مرحله اول بیماری است. RVF همچنین ممکن است به صورت تب خونریزی دهنده ظاهر شود دو تا چهار روز پس از شروع بیماری، شخص دچار علائم بیماری شدید کبدی می‌شود که با زردی و خونریزی توام است. بیمار ممکن است هماتمز یا ملنا و یا بثوراتی به شکل پورپورا و یا خونریزی لته داشته باشد.

بیماران مبتلا به سندروم هموراژیک RVF ممکن است تا ۱۰ روز ویروس را در خون خود داشته باشند تنها ۰/۵ تا ۲٪ بیماران مبتلا به این سه عارضه و کمتر از ۱٪ آن‌ها دچار منگوانسفالیت یا عارضه خونریزی می‌شوند. اکثریت موارد مرگ در بیمارانی رخ می‌دهد که با عوارض بیماری روبرو هستند. میزان مرگ بیمارانی که خونریزی پیدا کرده‌اند حدوداً ۵۰٪ می‌باشد ولی عارضه چشمی و منگوانسفالیت با مرگ و میر کمتری همراه است. بطور کلی در اپیدمی‌ها میزان مرگ و میر متفاوت بوده ولی حدوداً کمتر از ۱٪ است (۲، ۳، ۷).

#### IV - تب لاسا (Lassa Fever)

اغلب عفونت‌های تب لاسا در آفریقا خفیف یا تحت بالینی هستند ولی موارد شدید و با گرفتاری چند ارگان فقط در ۵ تا ۱۰ درصد موارد دیده می‌شود (۸).

در یک مطالعه مورد - شاهدهی در سیرالئون در بیماران بستری شده مبتلا به تب لاسا علائم زیر دیده شد: درد ناحیه (جناغ) ۷۴٪، گلودرد ۶۰٪، درد پشت ۶۲٪، سرفه ۶۲٪، درد شکم ۵۰٪، استفراغ ۴۹٪، اسهال ۲۶٪، التهاب ملتحمه ۲۵٪، ادم صورت ۱۰٪، پروتئینوری ۴۳٪ و خونریزی مخاطی ۱۷٪ موارد.

گرفتاری CNS همراه با آنسفالوپاتی، آنسفالیت، علائم مننژه و علائم سندروم مخچه تظاهر می‌نماید. علائم بالینی در موارد مرگ آور بیماری معمولاً در هفته دوم بیماری دیده می‌شود و شامل هیپوتانسیون، انقباض عروقی محیطی، کاهش بازده ادراری، ادم صورت و ادم ریوی و در بعضی بیماران آسیت و پلورال افوزیون است. این علائم اغلب با نشانه‌های خفیف خونریزی از سطوح مخاطی که قویاً ضایعه ناشی از نشت مویرگی منتشر را مطرح می‌نماید همراه است.

بیمارانی که دچار سندروم نشت مویرگی نمی‌شوند ممکن است بقیه عوارض را در هفته دوم و سوم بیماری تجربه کنند. سردسته این عوارض گرفتاری عصب هشتم و کری عصبی است که معمولاً یک طرفه بوده ولی گاهی دو طرفه می‌شود و در بین یک سوم بیماران بستری در بیمارستان تظاهر می‌نماید (۹). حدود ۳ تا ۵ درصد بیماران مذکور دچار پریکاردیت می‌شوند که در عرض ۷ تا ۱۰ روز از بین می‌رود. عوارض غیر شایع شامل اریکیت و اوئیت است. اغلب بیماران بستری با تب لاسا درجاتی از آلوپسی را در زمان نقاهت بیماری تجربه می‌کنند (۳).

## ۷ و VI - ابولا و ماربورگ

بعد از دوره کمون ۵ تا ۱۰ روزه (متوسط ۲ تا ۱۹ روز) بیماری با ظهور ناگهانی تب که همراه میالژی و سردرد است تظاهر می‌یابد. تب همراه تهوع و استفراغ، درد شکم، اسهال، درد قفسه صدری، سرفه و فارنژیت است. علائم شایع بیماری شامل فتوفوبی، لنفادنوپاتی، کونژونکتیویت، یرقان و پانکراتیت است.

علائم سیستم اعصاب مرکزی شامل خواب آلودگی دلیریوم و یا اغما است با پیشرفت بیماری، علائم کاشکسی ظاهر می‌شود. در بیش از نیمی از بیماران علائم خونریزی مثل پتشی و خونریزی مخاطی و اکیموز در اطراف محل تزریق دیده می‌شود. حدود روز پنجم، اغلب بیماران دچار بثورات ماکولوپاپولر می‌شوند که اغلب در ناحیه تنه دیده می‌شود. در هفته دوم، تب کاهش می‌یابد و بهبود می‌یابد ولی در موارد شدید بیماری، شخص بیمار دچار آنوری و نارسایی کبدی و نارسایی چند ارگان می‌شود و با تابلوی شوک و DIC می‌میرد. در دوره نقاهت آرترالژی، ارکیت، هیپاتیت راجعه، میلیت عرضی و اوئیت دیده می‌شود (۳).

## ۳ - انتشار جغرافیایی

### I - وضعیت جهانی و منطقه ای تب های هموراژیک

ویروس دانگ در کشورهای تروپیکال در سرتاسر عالم گسترده است در سال ۱۹۸۰ برای اولین بار وارد کشور آمریکا شد. اخیرا اپیدمی‌هایی در جنوب چین، تایوان و شمال استرالیا داشته است که مویید انتشار این بیماری به نواحی ساب تروپیکال می‌باشد به طور کلی این بیماری در محدوده ۲۵ درجه شمالی و جنوبی خط استوا دیده می‌شود (۲).

ویروس تب هموراژیک کنگو - کریمه (CCHF)، نخستین بار در تاریخ پزشکی در سال ۱۱۱۰ میلادی توسط حکیم عالیقدر سید اسماعیل جرجانی پزشک ایرانی (متوفی به سال ۱۱۳۶ در مرو) در کتاب ذخیره خوارزمشاهی به عنوان یک بیماری خونریزی دهنده از نواحی آسیای میانه و جمهوری تاجیکستان فعلی گزارش و توصیف شد که امروزه معتقدند این بیماری همان تب هموراژیک کنگو - کریمه است. سپس در سال ۱۹۴۵ در شبه جزیره کریمه و بعد در کشور کنگو (زئیر سابق) در سال ۱۹۵۶ وجود این ویروس محرز گردید که با الحاق دو محل ذکر شده نام تب هموراژیک کنگو - کریمه بر آن اطلاق گردید. انتشار جغرافیایی ویروس، بسیار گسترده است در حال حاضر موارد ابتلای فراوان از هند، روسیه، اروپای شرقی، فرانسه، چین، پاکستان، افغانستان، ایران، کلیه کشورهای آسیای میانه، عراق، امارات متحده عربی، یونان، پرتغال و مناطق مختلف قاره آفریقا گزارش شده است (۵).

ویروس تب دره ریفت اولین بار در سال ۱۹۳۰ در کشور کنیا به عنوان یک بیماری ویروسی مشترک بین انسان و حیوان شناخته شد. اپیدمی‌های متعددی در کشورهای آفریقایی منجر به خسارات عمده در جمعیت دامی گردید در سال ۲۰۰۰ میلادی این بیماری برای اولین بار از آفریقا به عربستان سعودی و یمن گسترش یافت که

علاوه بر خسارات دامی، موجب مرگ و میر موارد انسانی نیز گردید (۱۰).

ویروس تب لاسا نخستین بار در لاسای کشور نیجریه در سال ۱۹۶۹ از چندین پرستار آمریکایی جدا شد. این بیماری از کشورهای غرب آفریقا بخصوص سیرالئون، لیبیا و گینه گزارش میشود. مدارک اسپورادیک بیماری از انگلستان، آمریکا، ژاپن، کانادا و حداقل ۴ مورد کشنده وارداتی آن در سال ۲۰۰۰ گزارش شده است (۱۱).

بیماری ویروسی ماربورگ و تب خونریزی دهنده ابولا اولین بار در سال ۱۹۶۷ در زئیر سابق و بدنبال آن در سال ۱۹۶۷ در سودان توسط آلمانها تشخیص داده شد. بعد از آن کمتر از ۱۵۰۰ مورد از مجموع هر دو بیماری براساس مشاهدات بالینی تشخیص و گزارش شده است. در سال ۱۹۹۵ مبلغین ایتالیایی در یک اپیدمی ابولا آلوده شدند (۱۰).

## II - وضعیت تبهای هموراژیک در ایران

غیر از گزارشهای ارایه شده در مورد تب هموراژیک کنگو - کریمه (CCHF) اطلاعات جامعی در مورد بقیه موارد تبهای خونریزی دهنده در ایران نداریم.

در سال ۱۹۷۰ اولین گزارش از سرولوژی مثبت CCHF در ایران از دامهای کشتارگاه تهران توسط چوماکف روسی داده شد (۴). در سال ۱۹۷۵ سعیدی و همکاران شواهد سرولوژیک بیماری را در نمونههای دامی و انسانی منطقه آذربایجان شرقی به اثبات رساندند (۱۲).

شک بالینی مواردی از بیماری برای نخستین بار در ایران از استان چهار محال و بختیاری در بدو امر موجب تشخیص بالینی حداقل ۳ مورد بیماری گردید که با ارسال نمونه خون و سرم این بیماران به آزمایشگاه فرانس سازمان جهانی بهداشت در مرکز ویروس شناسی آفریقای جنوبی موجب تایید آزمایشگاهی دو مورد گردید متأسفانه به علت فوت بیمار مورد اول، ارسال نمونه به خارج از کشور میسر نگردید با تایید آزمایشگاهی موارد ذکر شده و شیوع تب هموراژیک کنگو کریمه در ایران محرز گردید (۱۳ ، ۱۴) دو مورد ثابت شده به دنبال انتشار فرم بیمارستانی CCHF گرفتار بیماری شدند (۱۵) و در سال ۲۰۰۱ میلادی سومین مورد بیمارستانی CCHF در یک پزشک از اصفهان گزارش شد که مجموعاً تا کنون سه مورد قطعی بیماری از نوع بیمارستانی گزارش شده است (۱۶). ولی موارد ابتلای تب هموراژیک کریمه - کنگو از سال ۱۳۷۸ شمسی از اقصی نقاط کشور گزارش گردید به طوری که تا پایان سال ۲۰۰۱ میلادی حداقل ۲۲۰ مورد مشکوک به اداره کل مبارزه با بیماریهای وزارت بهداشت گزارش شد که ۸۱ مورد آن با تایید آزمایشگاهی قطعی در آزمایشگاه انستیتو پاستور سنغال و ایران همراه بوده است. کانونهای عمده آلودگی در ایران در حال حاضر استانهای سیستان و بلوچستان، استان اصفهان و استان گلستان میباشند (۱۷ ، ۱۸).

از آنجا که کلیه موارد مشکوک تب هموراژیک در ایران از نظر تب دانگ، تب لاسا و تب دره ریفت

بررسی شده‌اند هیچگونه مورد مثبتی تاکنون از موارد ذکرشده در ایران گزارش نشده است و به نظر می‌رسد در حال حاضر تنها تب هموراژیک ویروسی مهم در ایران تب هموراژیک کریمه کنگو باشد.

#### ۴ - روند زمانی

تب هموراژیک دانگ از اوایل تابستان تا اواخر پاییز اتفاق می‌افتد ولی اکثریت موارد از ماه‌های مرداد تا آبان ماه دیده می‌شود. تب هموراژیک کریمه کنگو معمولاً از اردیبهشت ماه هر سال با شروع فعالیت کنه‌ها آغاز و با شروع فصل سرما کاهش می‌یابد ولی موارد اسپورادیک آن حتی در فصول سرد سال از نقاط مختلف بخصوص صفحات جنوبی کشور ایران گزارش شده است.

اگر چه تب دره ریفت در اواخر تابستان و پاییز ظاهر می‌شود ولی در مورد تب لاسا و تب هموراژیک ابولا و ماریوگ حداکثر زمان وقوع مشخص نشده است (۲).

#### ۵ - تاثیر سن، جنس، شغل و موقعیت اجتماعی

تب هموراژیک دانگ، اغلب در کودکان زیر ۱۴ سال دیده می‌شود و انسان تنها مخزن بیماری است و ابتلاء در مناطق شهری و افرادی که به نحوی با ناقل بندپای عامل بیماری یعنی آیدس اجیپتی ( *Aedes aegypti*) در تماس هستند دیده می‌شود.

از آنجا که تب هموراژیک کریمه - کنگو به دنبال تماس با حیوان یا انسان آلوده و یا بعد از گزش کنه آلوده به انسان منتقل می‌شود بیشتر کشاورزان و دامداران و آنهایی که به مقتضای شغلی در تماس با احشام آلوده و انسان آلوده هستند بیشتر گرفتار این بیماری می‌شوند. طبق مطالعه انجام شده توسط سوآن پل در آفریقای جنوبی اکثریت موارد در جنس مذکر و در سنین بعد از بلوغ دیده شده است (۱۹) و اغلب آن‌ها در ارتباط شغلی و یا تماس با دام آلوده گرفتار بیماری شده‌اند.

تب دره ریفت بیشتر در کشاورزان و دامداران و دامپزشکان و کارکنان کشتارگاه‌ها به عنوان یک بیماری شغلی و به دنبال تماس با نیش پشه آلوده به کودکان، سربازان و افراد عادی در اجتماع انتقال می‌یابد.

از تب لاسا به عنوان یکی از عوامل مهم انتقال عفونت‌های بیمارستانی در مواردی که رعایت احتیاطات همه جانبه نشده است می‌توان نام برد. مخزن آن یک جونده از خانواده *Mastomys* می‌باشد که آلوده نمودن آزمایشی این جونده موجب آزاد شدن مادام العمر ویروس از آن شده است (۱۰) در مورد ابولا و ماریوگ، میزبان طبیعی و راه‌های انتقال این نوع عفونت محرز نشده است اگر چه میمون و شامپانزه در بعضی از موارد اپیدمیک به عنوان میزبان اتفاقی شناخته شده‌اند همان نقشی که احتمالاً انسان نیز در این مورد دارد (۱۰).

## ۶ - تاثیر عوامل مساعد کننده

تب هموراژیک دانگ در مناطقی که آیدس اجییتی عمدتا در داخل منازل وجود دارد بیشترین میزان حمله را متوجه افرادی می‌نماید که با صرف وقت بیشتر روزانه در منزل یعنی کودکان در سنین قبل از مدرسه و زنان را گرفتار می‌سازد و عمده ترین موارد دانگ در قشر فقیر شهری اتفاق می‌افتد.

عوامل زمینه ساز شیوع تب هموراژیک کنگو - کریمه زندگی در مناطقی است که در ارتباط با کنه جنس هیالوما می‌باشند افرادی که با این نوع کنه در تماس هستند یا در معرض نیش کنه قرار دارند یا سابقه له شدگی کنه را ذکر می‌کنند بیشتر در معرض ابتلاء هستند. تماس با بافت یا خون آلوده حیوان و یا انسان آلوده از عوامل زمینه ساز ابتلاء به CCHF محسوب می‌شود. نوع بیمارستانی این عفونت اغلب با رعایت احتیاطات همه جانبه به حداقل می‌رسد (۳).

عوامل زمینه ساز شیوع تب دره ریفت عبارتند از: بارش فراوان که سبب ازدیاد و تکثیر جمعیت پشه‌ها می‌شود، تجمع و تراکم بالای جمعیت حیوانی (مثل گاو، گوسفند، شتر و گاو میش)، تماس شغلی در افرادی که با حیوانات سرو کار داند و بالاخره خوابیدن در فضای باز در مناطق آندمیک، در تب لاسا محصولات و فراورده‌های حبوبی و غلات و محل فروش آن‌ها اغلب با ویروس آلوده شده و به عنوان یک منبع مستقیم آلودگی محلی برای انسان‌ها محسوب می‌شوند چه این تماس از طریق استنشاقی باشد و چه از طریق تماس مستقیم و یا ورود ویروس از راه پوست آسیب دیده.

در مورد بیماری ابولا و ماربورگ از آنجا که میزبان ویروس و راه‌های انتقال معلوم نشده است تاثیر عوامل مساعد کننده کاملا شناخته نشده ولی رعایت احتیاطات همه جانبه در شیوع بیمارستانی این نوع عفونت توانسته است زنجیره انتقال را قطع و یا کنترل کند (۱۰).

## ۷ - میزان حمله‌های ثانویه

از انواع تب‌های هموراژیک، انتقال بیمارستانی تب هموراژیک کریمه کنگو و تب لاسا و بیماری ابولا و ماربورگ به خاطر قدرت بالای آلوده کنندگی این ویروس‌ها گزارش شده است به طوریکه اپیدمی‌های متعدد بیمارستانی تب هموراژیک کریمه کنگو از کشورهای پاکستان و آفریقای جنوبی و ایران گزارش گردیده است.

## ۸ - منابع و مخازن و نحوه انتقال و دوره قابلیت سرایت

در مورد تب دانگ، انسان تنها میزبان شناخته شده بیماری محسوب می‌شود و بیماری از راه گزش *Aedes albopictus* و یا *Aedes Aegypti* به انسان انتقال می‌یابد. تب هموراژیک کریمه کنگو در نتیجه نیش کنه آلوده و یا تماس با بافت یا خون آلوده حیوان و یا انسان آلوده منتقل می‌شود. گونه‌های هیالوما قادرند ویروس CCHF را از زمان آلودگی تا آخر عمر حفظ نموده و حتی به طریق ترانس اوریال به نسل بعدی منتقل کنند به این دلیل ریشه کنی و مبارزه با کنه آلوده به زمان زیادی نیاز دارد و اغلب به تنهایی امکان پذیر نیست.

در مورد تب دره ریفت، این بیماری به دلیل تماس انسان با حیوانات بیمار یا لمس لاشه آن‌ها و بویژه در دامپزشکان اتفاق افتاده و معمولا در مناطقی که جمعیت کثیری از گوسفند و گاو پرورش داده می‌شوند شایع می‌گردد زیرا این حیوانات اولین موجوداتی هستند که به ویروس آلوده می‌شوند. بیماری معمولا به وسیله نیش پشه‌ها بویژه *Aedes* به حیوانات منتقل می‌گردد. ویروس معمولا تخم پشه‌های ناقل را نیز آلوده ساخته و پشه متولد شده از تخم‌های آلوده نیز می‌تواند با گزیدن حیواناتی که بر روی آن‌ها تغذیه می‌کند، این حیوانات را به بیماری مبتلا سازد. حیوان آلوده شده بوسیله ویروس، خود به عنوان مخزنی برای انتشار ویروس مطرح بوده و پشه‌هایی که بر روی این قبیل حیوانات تغذیه می‌نمایند به ویروس آلوده شده و آلودگی را به سایر حیوانات منتقل می‌سازند. در تب لاسا میزبان مهره دار جوندگان وحشی مثل *Mastomys* هستند و انتقال توسط استنشاق فضولات جوندگان آلوده و یا به صورت مستقیم از طریق ورود ویروس از راه پوست آسیب دیده می‌باشد (۲). نحوه انتقال و منابع و مخازن بیماری ابولا و ماریبورگ هنوز مشخص نشده است ولی نقش میمون‌ها و شامپانزه‌ها به عنوان میزبان اتفاقی، همانند انسان شناخته شده است (۱۰).

### سیکل زندگی

ویروس‌های عامل تب هموراژیک معمولا توسط ناقلین بند پا و یا تماس با حیوانات مخزن آلوده به انسان منتقل می‌شوند. *Hanta virus* ها و *Arenaviruse* ها با استنشاق فضولات جوندگان که به صورت آئروسول درآمده‌اند به انسان منتقل می‌شوند در صورتی که تب دره ریفت و تب هموراژیک کریمه - کنگو می‌تواند بدنبال تماس با دام‌های آلوده و کشتار آن‌ها و احيانا استنشاق مواد آئروسول آن‌ها ایجاد شود. تاکنون مخزن اصلی فیلوویروس‌ها مشخص نشده است و انتقال انسان به انسان ممکن است در نتیجه تماس مستقیم با بیماران یا خون و مایعات بدن آن‌ها ایجاد شود (۱).

با توجه به اهمیت تب هموراژیک کنگو کریمه سیکل زندگی عامل این بیماری به اختصار شرح داده می‌شود. ناقل و مخزن اصلی ویروس *CCHF* حدود ۲۰ گونه کنه‌های ایکسودیده هستند که جنس هیالوما به خاطر تمایل خاص به انسان از همه مهمتر است. ناقل اصلی بیماری در اروپای شرقی و روسیه هیالوما مارژیناتوم و در جمهوری‌های آسیای میانه و افغانستان و پاکستان و هند، هیالوما آناتولیکوم است. هیالوما مارژیناتوم در مرحله لاروی به جوندگان کوچک، خرگوش‌های صحرایی و پرندگان کوچک می‌چسبد و در تمام مراحل لاروی و لثی از میزبان جدا نمی‌شود سپس انگل بالغ از حیوانات اهلی و انسان خونخواری می‌کند. در مناطق انتشار هیالوما مارژیناتوم جوندگان و دام‌ها در تکثیر ویروس در طبیعت نقش دارند. پرندگان، ویرمیک نمی‌شوند ولی در نقل و انتقال وسیع کنه‌های آلوده نقش دارند. نقش هیالوما مارژیناتوم به خصوص در موارد اپیدمیک *CCHF* مهم است به طوری که اکثر اپیدمی‌ها در اروپای شرقی و روسیه به دنبال افزایش جمعیت کنه‌ها رخ داده است.

هیالوما آناتولیکوم به جوندگان علاقه ندارد و انگل احشام است و در نتیجه در مناطق شرقی خزر و جمهوری‌های آسیای میانه تکثیر ویروس در طبیعت از طریق گله‌های بز و گوسفند و شتر و گاو صورت می‌گیرد انتقال این کنه توسط پرندگان صورت نمی‌گیرد و انتقال ویروس به نسل بعدی نیز در این نوع کنه رخ نمی‌دهد به

دلیل همین اختلافات بین کنه‌های ناقل بیماری در جنوب روسیه و اروپای شرقی گاه به گاه فرم اپیدمی‌های محدود در اواخر بهار و تابستان منطبق با ازدیاد جمعیت کنه‌ها دیده می‌شود در حالی که در خاورمیانه و آسیای میانه و نواحی شرقی خزر بیماری به طور اسپورادیک و غیر فصلی بین چوپانان و کسانی رخ می‌دهد که با احشام، سروکار دارند. انتقال بیماری به انسان از طریق گزش کنه آلوده و بخصوص هنگام له شدن کنه و موقع جدا کردن آن صورت می‌گیرد.

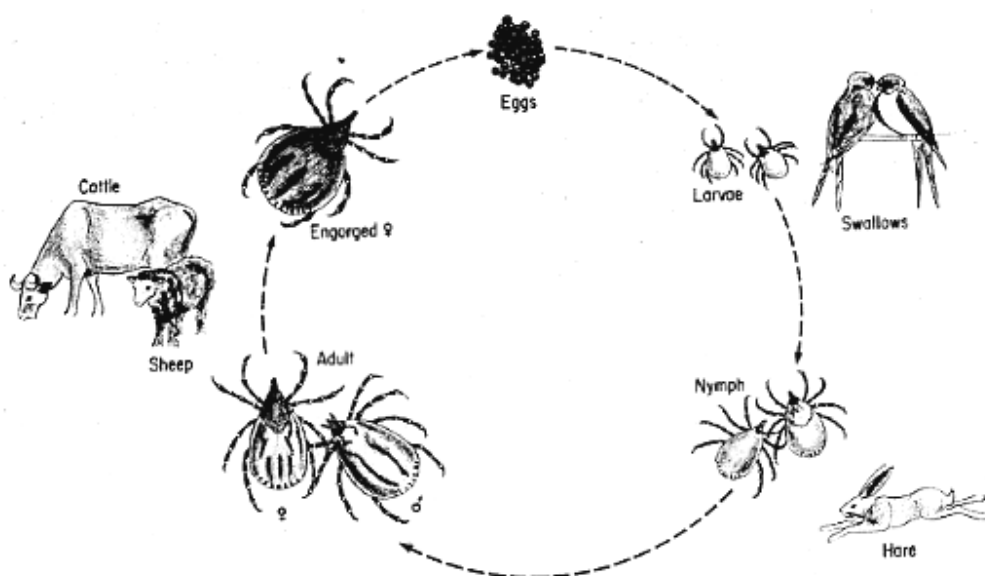
تماس با خون و ترشحات احشام ویرمیک نیز باعث انتقال بیماری می‌شود. در مواردی انتقال بدنبال دست زدن به گوشت تازه حیوان مبتلا دیده شده است. بیماری قابلیت انتشار به افراد خانواده و بخصوص پرسنل پزشکی را دارد به طور تیپیک، بیماری با خونروی شدید با تشخیص نامعلوم به بیمارستان می‌آید و پرسنل پزشکی بدون آگاهی از بیماری و بدون هیچگونه احتیاط در اعمال جراحی و عملیات احیاء و ۰۰۰ با خون و ترشحات بیمار تماس می‌یابند و ۳ تا ۷ روز بعد بین پرسنل پزشکی و افراد نزدیک خانواده بیمار مواردی از تب هموراژیک با مرگ و میر بالا دیده می‌شود و حتی موارد ثالثیه هم ممکن است در خانواده‌های این افراد با مرگ و میر کمتر دیده شود. چرخه زندگی و سیکل بیماری تب هموراژیک کریمه کنگو را در شکل ۱ می‌توان دید:

### نقش ویروس‌های تب هموراژیک در بیوتروریسم

همانطور که قبلاً ذکر شد انتقال تب‌های هموراژیک، بسته به نوع عامل ویروسی مسئول، تفاوت‌هایی دارد ولی نکته مهم اینست که همه تب‌های خونریزی دهنده به جز ویروس دانگ قابلیت انتشار توسط آئروسول را دارند که می‌توان از آن‌ها در مقاصد نظامی و سلاح‌های بیولوژیک، استفاده نمود. نکته مهم دیگر این است که در مورد اکثر تب‌های هموراژیک به جز ویروس عامل تب زرد (Yellow fever) واکسن قابل قبولی در دسترس نمی‌باشد که اهمیت این موضوع در بحث پیشگیری و کنترل مطرح است و نظامیان، اغلب بر علیه تب زرد به صورت روتین واکسینه می‌شوند.

ویروس‌های ایجاد کننده تب‌های هموراژیک موجب مریدیتی بالا و در بعضی افراد مرگ و میر می‌شود. بعضی از این ویروس‌ها مشابه ویروس آنفلوآنزا می‌باشند که می‌توان در کشت سلولی به میزان بالایی آن‌ها را تکثیر داد و لذا می‌توان از آن‌ها به صورت تسلیحات بیولوژیک، استفاده کرد. فیلوویروس‌ها به خاطر قدرت آلوده کنندگی بالا همراه با مرگ و میر فراوان و قدرت تهیه آن به صورت آئروسول، نقش اساسی در تهیه سموم بیولوژیک دارند. روس‌ها روی فیلوویروس‌ها به عنوان عوامل بیولوژیک که می‌تواند در جنگ‌های میکروبی، مورد استفاده واقع شوند آزمایش‌هایی انجام داده‌اند ولی ظاهراً از اواسط سال‌های ۱۹۹۰ به علت بار مالی فراوان، تهیه آنرا مسکوت گذاشته‌اند. آن‌ها آئروسول تهیه شده از این ویروس را موفقیت آمیز، ارزیابی کرده‌اند. ویروس ماربورگ را می‌توان در گلیسیرین ۱۰٪ تثبیت نمود و این میزان غیر فعال شدن ویروس را مشابه ویروس آنفلوآنزا می‌نماید که می‌توان از راه آئروسول به دیگران انتقال یابد. فیلوویروس‌ها خطرناک‌ترین ویروس‌هایی هستند که در جنگ بیولوژیک می‌توان از آن‌ها استفاده کرد زیرا نداشتن واکسن محافظتی موثر و درمان مناسب می‌تواند منجر به مرگ و میر بالایی بشود.

محققین روسی استفاده از CCHF را به عنوان یک سلاح بیولوژیک مورد ارزیابی قرار داده‌اند ولی آن را هنوز به صورت عملی مورد استفاده قرار نداده‌اند. اصولاً حساسیت گروه ویروس‌های خانواده Bunyaviridae ها به حرارت، خشکی و اشعه ماوراء بنفش، آن‌ها را کاندیدی ارجح برای تهیه سموم بیولوژیک، قرار نمی‌دهد اگر چه نمی‌توان از نقش درمانی داروی ضد ویروس ریباویرین در درمان این دسته از ویروس‌ها و امیدهایی که به درمان این بیماران در دل‌ها است صرف نظر کرد.



شکل ۱ - چرخه زندگی راه‌های انتقال تب هموراژیک کریمه - کنگو

هانتا ویروس‌ها به علت عدم تکثیر سریع در کشت سلولی تهدیدی جهت تهیه سلاح میکروبی نمی‌باشند اگر چه میزان مرگ و میر ناشی از این عفونت‌ها در تب‌های هموراژیک بین ۶۰ تا ۷۰ درصد می‌باشد.

Flaviviridae ها به خصوص دو نوع Omsk Hemorrhagic Fever و Kyasanur Forest Disease که در واقع منتقله توسط کنه محسوب می‌شوند به ندرت به عنوان سموم بیولوژیک در نظر گرفته می‌شوند و نوع عفونت منتقله توسط پشه که همان تب هموراژیک از نوع دانگ می‌باشد اصولاً انتقال آن توسط آئروسول صورت نمی‌گیرد. تنها ویروس مسئول تب هموراژیک که خوشبختانه واکسن موثری در دسترس دارد ویروس تب زرد یا Yellow fever است که کلیه نظامیانی که قرار است در خارج از موطن خود در مناطق آندمیک این بیماری زندگی کنند اجباراً بر علیه تب زرد واکسینه می‌شوند به طور خلاصه می‌توان ذکر نمود با عنایت به هزینه فراوان - تکنولوژی سطح بالا برای تهیه آئروسول ویروس‌های تب هموراژیک، خطر فراوان کار کردن با این ویروس‌ها و نیاز به آزمایشگاه تحقیقاتی با سطح ۴BSL، بیوتروریست‌ها استفاده از مواد بیولوژیک دیگر مثل سیاه زخم و آبله را ارجح می‌دانند و به طور کلی در حال حاضر به جز فیلو ویروس‌ها بقیه ویروس‌های

ایجاد کننده تب هموراژیک، کاندید ایده آلی جهت اعمال بیوتوروریستی محسوب نمی شوند.

## ج - پیشگیری و کنترل

### ۱ - پیشگیری اولیه به منظور حفظ سلامتی افراد سالم

در حال حاضر برای هیچکدام از ویروس های عامل ایجاد کننده تب خونریزی دهنده به جز تب زرد واکسن قابل قبول و در دسترس نداریم. برای بعضی از این بیماری ها واکسن هایی در حال بررسی و تحقیق است که در مورد آن صحبت خواهد شد (۱).

عامل تب زرد، تنها ویروس ایجاد کننده تب هموراژیک است که واجد یک واکسن ضعیف شده ۱۷ دالتونی با ایمنی حدود ۹۵٪ می باشد که به نظر می رسد با تلقیح زیر پوستی ۰/۵ میلی لیتر آن ایمنی طولانی مدت و یا حتی تا آخر عمر ایجاد نماید. از آنجا که این واکسن در جنین جوجه تولید می شود آلرژی به تخم مرغ و یا ژلاتین می تواند موجب واکنش آنافیلاکسی به میزان یک در ۱۱۶۰۰۰ دوز شود.

شدیدترین عارضه این واکسن آنسفالیت بوده که در بیش از نیمی از شیرخواران زیر ۴ ماه دیده شده است به همین علت است که این واکسن در سنین زیر ۴ ماه منع مصرف دارد و در شیرخواران ۴ ماهه تا نه ماهه که در خطر بالای ابتلاء هستند تحت شرایط خاصی قابل تزریق است.

توصیه می شود این واکسن در ۳۵ کشور آفریقایی جزو برنامه توسعه ایمن سازی قرار داده شود. خطر تجویز واکسن در حاملگی مشخص نشده است. در یک مورد وجود آنتی بادی IgM ضد ویروسی در خون بند ناف که موید عفونت مادرزادی است با هیچ گونه نقایص عفونی در نوزاد همراه نبوده است (۳).

در مطالعات محدود انجام شده واکسن تب زرد در زنان حامله، افراد HIV مثبت بدون علامت و شیرخواران HIV مثبت با کاهش ایجاد سطح ایمنی همراه بوده است.

مسافری که قصد عزیمت به کشورهای آفریقایی را دارند می بایست براساس قوانین بین المللی هر ماه یک بار اقدام به تزریق واکسن نمایند. این واکسن را می توان همزمان با واکسن های سرخک، واکسن فلج اطفال خوراکی واکسن هیپاتیت A و B، پلی ساکارید مننگوکوک، واکسن خوراکی یا عضلانی تیفوئید و یا واکسن وبا مصرف نمود. تجویز همزمان کلروکین یا گاماگلوبولین (Immune Serum globulin) با واکسن تب زرد منعی ندارد.

در مورد پیشگیری و کنترل تب دانگ همانند تب زرد در ارتباط مستقیم با کنترل عامل بیماری یعنی آیدس اجیپتی (aedes aegypti) می باشد. در مناطق گرم و حاره به خصوص در مکان هایی که مجبور هستند نسبت به ذخیره آب آشامیدنی اقدام نمایند پوشش مناسب ظرف های مخصوص ذخیره سازی که با ممانعت از تخم

گذاری توانسته است موجب کنترل ناقل بیماری شود، این مسئله بخصوص در تب دانگ و تب زرد از عوامل پیشگیری به منظور حفظ سلامت افراد سالم محسوب می‌شود. سیستم گزارشی جدی و موثری برای کنترل تب دانگ توصیه شده است (۴).

### اقدامات اپیدمییک در موارد تب دانگ

WHO راهنمایی‌هایی برای کاربرد حشره‌کش‌ها جهت نابودی پشه‌های بالغ ارائه نموده است. بر اساس اطلاعات اپیدمیولوژی و حشره شناسی اندازه ناحیه سمپاشی پشه‌های بالغ بایستی تعیین و سپس اقدام شود.

### ریشه کنی تب دانگ

در اوایل قرن بیستم، با استفاده از تکنیک‌های ارائه شده بوسیله بنیاد راکفلر در برنامه وسیع جهانی جهت تب زرد شهری و کنترل آیدس اجیپتی به طور موفقیت آمیزی از کشورها و تمام قاره‌ها ریشه کن گردید ولی متأسفانه با گذشت زمان، این پشه در بیشتر نواحی آلوده سابق استقرار یافت. کنترل پشه با برنامه‌های ریشه کنی با دست یابی به دو هدف کاهش کانون‌های زادوولد پشه و کاربرد لاروکش‌ها و دیگری سمپاشی دقیق هوایی با حشره کش‌ها امکان پذیر است (۴).

### آموزش بهداشت

هدف از آموزش بهداشت، آگاهی جامعه از نقش پشه به عنوان ناقل تب هموراژیک دانگ، توصیف عادت نیش زدن پشه در خلال روز، زادوولد در مخازن آب خانگی و تهییج مردم در کاهش منابع تکثیر پشه از طریق تخلیه آب ظروف به طور منظم است. استفاده از آب لوله کشی به عوض ذخیره آب مورد تاکید خواهد بود.

### پیشگیری از CCHF

در مورد پیشگیری از ابتلای به CCHF کنترل مناسب کنه، جلوگیری و ممانعت از تغذیه کنه از انسان و اجتناب از تماس پوست انسان با کنه‌های بالقوه آلوده و مایعات بدن آن‌ها، از اقدامات اساسی در انسان محسوب می‌گردد برای افرادی با مخاطره شدید عفونت در آزمایشگاه‌ها واکسن سودمند خواهد بود افرادی که در پرستاری و درمان بیماران CCHF دخالت دارند می‌بایستی احتیاطات لازمه را در مقابل آلودگی از طریق ترشحات خونی و احتمالاً آئروسول را به عمل آورند. در اولین نشانی از شیوع بیماری، بایستی برنامه‌های آموزشی و آگاهی عموم برای پیشگیری از CCHF به اجرا در آید.

### واکسن CCHF

روس‌ها روی واکسن CCHF در سال‌های ۱۹۷۰ و اثرات ایمنی آن کارهایی انجام داده‌اند ولی **وازیلنکو** ۵۸۳ داوطلب را در بلغارستان واکسینه نمود و بعد از دوز یادآور واکسن آنتی بادی در مقابل ویروس CCHF را در ۹۶/۶٪ (آزمایش CF) و ۸۲/۱ درصد (آزمایش AGDP) نشان داد تا کنون واکسن کاملاً موثر و قابل قبولی برای تب هموراژیک کنگو - کریمه ساخته نشده است.

### پیشگیری و کنترل تب دره ریفت

پیشگیری بیماری از طریق واکسیناسیون حیوانات در نواحی آندمیک و در نواحی مجاور کانون‌های اپی‌زوتیک امکان پذیر خواهد بود همچنین کنترل هر مورد شیوع بایستی ریشه کنی آرتروپودها و محدودیت نقل و انتقال حیوانات (اهلی، وحشی و دست آموز) و انسان از ناحیه آلوده را شامل گردد. در خلال جمع آوری و نقل و انتقال و بررسی نمونه‌های نسجی احتمالاً آلوده بایستی احتیاط بسیار زیادی بکار گرفته شود. آموزش کارکنان دامپزشکی، پزشکی در بهداشت عمومی در باره ویروس RVF ضروری است. واکسن موثر بیماری تب دره ریفت در انسان ساخته نشده است.

### پیشگیری و کنترل تب لاسا

از آنجا که در عفونت‌های مزمن تب لاسای چونندگان، گونه Mastomys در غرب آفریقا شایع است و انتقال به انسان با آئروسول و تماس با این چونندگان یا مصرف آن‌ها دیده شده است کنترل چونندگان می‌تواند در پیشگیری موثر باشد. این عفونت می‌تواند موجب ایجاد عفونت بیمارستانی شدید شود و لذا رعایت احتیاطات همه جانبه در موارد بیماران بستری در بیمارستان الزامی است.

### پیشگیری و کنترل تب ابولا و ماربورگ

با عنایت به عدم روشن شدن راه‌های انتقال و مخزن در این دو نوع عفونت فیلوویروسی، راه‌های پیشگیری و کنترل نیز دقیقاً مشخص نمی‌باشد اگرچه در اپیدمی سال ۱۹۹۵ در آفریقا به کارگیری استریلیزاسیون دقیق و کنترل و احتیاطات همه جانبه در برخورد با موارد بستری در بیمارستان توانسته است به نحو چشم گیری از اشاعه بیماری در اطرافیان و پرسنل پزشکی بکاهد. واکسن موثری در حال حاضر در دسترس نیست (۳).

## II - پیشگیری ثانویه به منظور بازگرداندن سلامتی افراد بیمار و جلوگیری از عوارض

### الف - تشخیص

تشخیص سریع عفونت‌های مسئول در تب‌های خونریزی دهنده در مواردی که درمان دارویی مناسبی در دسترس می‌باشد می‌تواند موجب حفظ حیات بیمار گردد و علاوه بر آن تشخیص سریع و جداسازی این نوع بیماران از انتشار ثانویه بیماری به اطرافیان بیمار و پرسنل پزشکی نیز به نحو چشمگیری می‌کاهد.

در اغلب موارد تب‌های هموراژیک ویروسی بیماری با علائم غیر اختصاصی و شبیه اکثر عفونت‌های ویروسی ظاهر می‌شود و سپس بیمار دچار نشانه‌های افزایش خونریزی از ارگان‌های مختلف شده و در مراحل پیشرفته بیماری در صورتی که بهبودی حاصل نشود با عوارضی شبیه نارسایی یک یا چند ارگان با تابلوی DIC و شوک فوت می‌نماید.

علائم اختصاصی که می‌تواند در تشخیص بالینی انواع تب‌های خونریزی دهنده راه‌گشا باشد مختصراً

ذکر می‌شود (۲)

تب هموراژیک دانگ : تب، بثورات، خونریزی، هپاتیت، شوک، ترومبوسیتوپنی و لکوسیتوز. تب هموراژیک کریمه - کنگو: تب، برادیکاردی، خونریزی، هپاتیت، شوک، ترومبوسیتوپنی، لکوپنی. تب دره ریفت: تب، خونریزی، هپاتیت، آنسفالیت، رتینوپاتی و ترومبوسیتوپنی. تب لاسا: تب، برادیکاردی، خونریزی، شوک، هپاتیت، بثورات، کری، ترومبوسیتوپنی. تب ابولا و ماربورگ: برادیکاردی، خونریزی، شوک، هپاتیت، بثورات، آنسفالوپاتی، ترومبوسیتوپنی.

### تشخیص آزمایشگاهی تب های هموراژیک

نمونه هایی که برای تایید آزمایشگاهی می بایست به آزمایشگاه رفرانس ارسال شود شامل خون، مایع شستشوی گلو، ادرار و بافت های بعد از مرگ بیماران به خصوص کبد است (۱۰).

تایید آزمایشگاهی تب های هموراژیک براساس یافته های میکروسکوپ الکترونی، جداسازی ویروس و فشار دادن آنتی ژن و آنتی بادی ضد ویروس به روش های سرولوژیک با بالا رفتن IgG یا IgM اختصاصی امکان پذیر است.

روش های سرولوژیک متعددی شامل الیزا، ایمونوفلورسانس، رادیوایمنوآسی و وسترن بلات در حال حاضر در آزمایشگاه های اختصاصی در دسترس است.

در مورد تب هموراژیک کنگو کریمه علاوه بر روش های ذکر شده در سال های اخیر در آفریقای جنوبی از روش RTPCR، با موفقیت چشم گیری استفاده شده است.

یک روش ایمونوهیستوکمیکال، اخیرا برای شناخت ویروس ابولا در نمونه بیوپسی پوست که در فرمالین فیکس شده باشد ابداع شده است که کاملا ساده حساس و ایمن برای تشخیص است (۲۰).

نکته قابل توجه این است که کلیه آزمایشگاه های اختصاصی تشخیص ویروس های تب هموراژیک می بایستی از امکان ایمنی زیستی سطح چهار (BSL۴) برخوردار باشند.

بقیه تست های آزمایشگاهی تکمیلی شامل فرمول شمارش خون که موید آنمی یا لکوپنی یا لکوسیتوز، ترومبوسیتوپنی و Hemoconcentration بوده به اضافه تست های LFT شامل افزایش ALT و AST و بیلی روبین همراه با پروتئینوری در کامل ادرار می توانند به تشخیص کمک کنند.

### ب - اقدامات درمانی در تب های هموراژیک

درمان اغلب تب های هموراژیک، کنسرواتیو می باشد. کمبود امکانات و تسهیلات مانیتورینگ و مراقبت های ویژه می تواند در سرانجام بیماران تاثیر به سزایی داشته باشد درمان دارویی تب لاسا با ریباویرین مخصوصا اگر با روزهای نخست بیماری و تشخیص زودرس همراه باشد تاثیر چشمگیری در بهبودی بیماران

داشته است (۲۱).

در رابطه با درمان تب هموراژیک کریمه - کنگو تا کنون مطالعه کنترل شده‌ای در مورد تاثیر ریباویرین، انجام نشده است ولی علی رغم اینکه درمان وریدی در موارد شدید و خونریزی دهنده توصیه می‌شود ولی درمان با ریباویرین خوراکی با پیش آگهی بهتری در بیماران همراه است (۲۲، ۱۷).

ریباویرین در درمان عفونت‌های ابولا و ماربورگ بی تاثیر است.

نتایج تجویز ایمونوگلوبولین به حیوانات آزمایشگاهی که با ویروس ابولا آلوده شده بودند متأسفانه مایوس کننده بوده است همانطور که نتایج استفاده از انترفرون نتیجه‌ای نداشته است.

در یک مطالعه کوچک غیر کنترل شده تجویز خون بیمارانی که از ابولا جان سالم به در برده‌اند توانسته است مرگ و میر را در ۸ بیمار ترانسفوزیون شده به نحو چشم‌گیری کاهش دهد (Case fatality rate = ۱۷,۵٪) که در قیاس با مرگ و میر معمول این بیماران که حدود ۸۰٪ می‌باشد یک نوع موفقیت محسوب می‌شود (۳۱).

مطالعات اخیر محرز نموده است که ترکیبات آنالوگ نوکلئوزیدی می‌تواند از تکثیر ویروس ابولا ممانعت نماید. یکی از این ترکیبات کربوکسیلیک ۳ - دی آدنوزین می‌باشد که ۲ روز بعد از آلودگی آزمایشگاهی موش در درمان ابولا در الگوهای آزمایشگاهی، موثر بوده است. این نخستین ترکیب دارویی است که می‌تواند حداقل حیوانات آلوده به ویروس ابولا را در برابر اثرات کشنده و مخرب ویروس ابولا حفظ نماید. به نظر می‌رسد کارهای تحقیقاتی فراوانی برای ابداع روش‌های درمانی در عفونت‌های کشنده فیلوویروسی (Filoviruses) مورد نیاز است (۱۰).

### III - پیشگیری ثالثیه به منظور جلوگیری از پیشرفت عوارض و زمین گیر شدن بیمار

اکثر بیماران در تب هموراژیک کنگو - کریمه در طی ۳ تا ۶ هفته بعد از شروع بیماری بهبودی می‌یابند. دوره نقاهت برخی از بیماران با ضعف طولانی مشخص، نبض نوسان دار، و گاهی اوقات ریزش کامل مو (که در عرض ۴ تا ۵ ماه بعد ترمیم می‌شود) و مونو یا پلی آرتریت مشخص می‌شود. گزروستومی (خشکی دهان) ضعف بینایی و شنوایی و از یاد بردن خاطره از عوارض نادرتر محسوب می‌شود. این عوارض با گذشت زمان و حداکثر تا یک سال بهبودی می‌یابند.

در مبتلایان به تب دره ریفت کوری که عارضه غیر متداولی است ایجاد می‌شود (۱٪) اگرچه کاهش قدرت بینایی بین ۱ تا ۱۰٪ گزارش شده است کوری ناشی از تب دره ریفت علاج ناپذیر است. بقیه عوارض انسانی تب دره ریفت شامل سیروز کبدی، آسیب مغزی (آنسفالیت)، عوارض غیر لکه‌ای شبکیه، سقط جنین با ناقص‌الخلقه بودن جنین می‌باشند (۴).

تب لاسا با عارضه کاهش شنوایی و گاهی کری همراه است که این می‌تواند نشانه‌ای از بیماری و یا عارضه تب هموراژیک لاسا باشد.

در مورد تب هموراژیک ماربورگ اووئیت یک طرفه چشم ذکر شده است که توانسته‌اند ویروس را تا یک هفته بعد از بیماری چشم از اتاق قدامی چشم جدا نمایند که این موضوع با هشتاد و هفتمین روز از شروع بیماری مطابقت داشته است. در بیمار دیگری که مبتلا به تب ابولا بوده است ویروس ابولا را از نمونه سواب ملتحمه جدا نموده‌اند که نشانه‌ای از عوارض چشمی در این دو بیماری است (۱۰). جهت درمان عوارض ذکر شده اقدام خاصی در حال حاضر در دسترس نمی‌باشد.

## IV - سایر اقدامات کنترلی

### اقدامات کنترلی طی طغیان‌ها، همه‌گیری‌ها و شیوع بیماری‌ستانی تب‌های هموراژیک:

سازمان جهانی بهداشت در مواقع شیوع و یا همه‌گیری تب‌های هموراژیک در مناطق مختلف جهان راهکارهایی ارائه می‌نماید که اهم آن‌ها ذکر خواهد شد در صورتی که یکی از انواع تب‌های هموراژیک در یک منطقه شیوع پیدا نمود توصیه می‌شود:

۱ - ابتدا یک گزارش کامل از شرح حال و چگونگی شیوع بیماری در منطقه شامل مکان، زمان و شغل افراد (از نظر شیوع بیماری‌ستانی یا اکتسابی بودن) تهیه شود و در صورت امکان از بیماران مشابه قبلی در صورتی که زنده هستند نمونه خون تهیه شود.

۲ - در مناطق درگیر، اقدام به تقویت سیستم *Surveillance* نمایند. گزارش سریع موارد بیماری با عنایت به اپیدمیولوژی بیماری انجام شده به عنوان مثال در مورد تب هموراژیک کریمه - کنگو بروز موارد جدید هر سال از ماه اردیبهشت که زمان شروع تحرک کنه‌هاست آغاز خواهد شد که توجه به این مسئله حائز اهمیت است.

۳ - برای کلیه پرسنل و پرستاران در آن منطقه دوره‌های آموزشی بگذاریم و روی مسایل تشخیص - تکنیک‌های محافظتی پرستاری و درمان با ریبویرین تاکید بیشتری نماییم.

۴ - مطمئن شویم انبارهای موجود از نظر دارو و تجهیزات در حد نیاز احتمالی می‌باشد و بخصوص در مورد شیوع تب‌های هموراژیک لاسا، کریمه - کنگو و تب دره رفیت از میزان ذخیره دارویی ریبویرین مطمئن شویم.

۵ - در صورتی که در منطقه درگیر، آزمایشگاه رفرانس تب‌های هموراژیک در دسترس نیست می‌توانید با تماس با آزمایشگاه‌های رفرانس در دنیا مثل آزمایشگاه ملی انستیتو ویروس شناسی آفریقای جنوبی تقاضای تست‌های سرولوژیک تشخیصی نمود. باید توجه داشت که روش‌های سرولوژی در تشخیص زودرس موارد کشنده تب‌های هموراژیک، ارزش کمی دارد زیرا آزاد شدن آنتی بادی‌ها معمولاً از هفته دوم بیماری آغاز می‌شود. ضمناً از آنجا که اکثریت موارد تب‌های هموراژیک از عوامل با سطح حفاظتی بالا (BSL۴) محسوب می‌شوند کار با این ویروس‌ها

نیاز به آزمایشگاه اختصاصی با شرایط خاص است. از ویروس های مهم این گروه می توان از تب کنگو - کریمه، تب لاسا و ابولا و ماریبورگ نام برد (۵).

### اقدامات کنترلی در موارد شیوع بیمارستانی تب های هموراژیک

از انواع تب های هموراژیک تب لاسا، تب هموراژیک کریمه - کنگو، تب ابولا و ماریبورگ و به میزان کمتری تب دره ریفت قدرت انتقال به کارکنان بیمارستان و اطرافیان را دارند.

در موارد عفونت بیمارستانی تب های هموراژیک، معمولا تمام کارکنان پزشکی شامل پزشکان و پرستاران، بهیاران و کمک بهیاران پرسنل خدماتی علاوه بر دیگر بیماران و خانواده آن ها در معرض خطر ابتلاء به دنبال تماس قرار دارند.

ویروس معمولا بدنال تماس مستقیم و یا تماس های غیر حفاظت شده مثل دست های بدون دستکش از یک بیمار مبتلا به تب هموراژیک یا از جسد یک بیمار که از این بیماری فوت نموده است به افراد سالم و پرسنل پزشکی انتقال پیدا می کند.

ضمنا جابجا نمودن ترشحات بدن بیماران ویرمیک و آلوده بخصوص در صورتی که از اقدامات حفاظتی استفاده نشده باشد و یا حداقل تماس با خون یا فراورده های آن در کار باشد می تواند خطر ابتلاء را بالا ببرد.

وسایل و تجهیزات پزشکی آلوده نیز می توانند خطرآفرین باشند و بالاخره در صورتی که یکی از پرسنل پزشکی به صورت اتفاقی مورد اصابت سرسوزن قرار گیرد خطر ابتلاء بالا می رود. اگر چه کلیه ترشحات این بیماران می بایست با احتیاط حمل شود ولی تماس با خون و یا فراورده های خونی و یا تماس با بافت آلوده انسان و یا حیوان آلوده می تواند خطرآفرین باشد. در موارد خفیف بیماری شخص بیمار خود می تواند موجب انتقال ویروس به افراد جامعه شود.

نکته قابل ذکر این است که در موارد اصابت سرسوزن در برخورد با بیمار مبتلا به تب هموراژیک کریمه - کنگو کمپروپوفیلاکسی با ریباویرین به میزان ۲۰۰ میلی گرم دو بار در روز برای ۵ روز توصیه می شود.

مهمترین و تنها حربه جهت مقابله با موارد تب هموراژیک بیمارستانی، رعایت اکید احتیاطات همه جانبه (Standard Precaution) در برخورد با بیماران است.

### منابع:

۱ - مردانی مسعود، نقش ویروس های تب هموراژیک در بیوتورویسم، کتاب خلاصه مقالات سمینار و بازآموزی بیوتورویسم و راهکارهای بهداشتی و درمانی مقابله آن سال ۱۳۸۰ - صفحه ۹۸-۹۱

2) Paul D. Hoeprieh , M. Colin Jordan, Infectious Disease, Fifth edition Lippincott Company, 1994.

- 3) Mandell, Douglas, Bennett; Principles and practice of Infectious Diseases fifth edition 2000, PP, 1849-1861.
- 4) S.B. Halstead, Dengue and dengue hemorrhagic fever in CRC hand book series in Zoonoses (3)-Translated by Dr Zowghi volum1, Page 679.
- 5) WHO /Fact sheet No 208: Crimean - Congo - hemorrhagic fever, December 1998.
- 6) John G. Barlot hemorrhagic fever in: Cecil text book of medicine, 2000, PP 1840-48.
- 7) C.J peters, Shenf R. Zaki Overview of viral hemorrhagic fever in Tropical infectious Disease, 1995. PP 1182-1190.
- 8) Mc Cormick JB , Walker DB , King Ij. , et al. Lassa virus hepatitis: A :study of fatal Lassa fever in humans. Am J Trop Med Hyg. 1986; 35 401.
- 9) Cummins D, Mc cormick JB , Bennett D , et al Acute sensori neural deafness in Lassa fever. JAMA. 1990; 264: 2093-2096.
- 10) Margaretha Isaacson, Viral Hemorrhagic fever Hazard for travelers in Africa. Clinical Infectious Dis. 2001; 33: 1707-3.
- 11) World Health Organization. Outbreak news. Lassa fever, imported Case, Netherlands. Weekly Epidemiol. Rec 2000; 73 (33): 265-72.
- 12) Saidi S. Casals, I and Faghih, M.A; Crimean Hemorrhagic Fever-Congo (CCF-C) Virus antibodies in man, and in domestic and small mammals, in Iran, Am. J. Tropic. Med. Hyg; 1975; 24, 353.
- 13) مردانی مسعود شیوع تب هموراژیک کریمه - کنگو در ایران، مجله بیماری های عفونی و گرمسیری ایران شماره ۱۱ سال چهارم ۱۳۷۸ صفحه ۲۲-۱۹.
- 14) Mardani M. An outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Islamic Repnteiu of Iran 1999. clinical Infectious Disease, 2000; 31, 315.
- 15) Mardani M. Nosocomial Crimean Congo Hemorrhagic fever in Iran(1999 - 2000) Clinical Microbiology and infection volume 7, supp 1, 2201 page 213.

۱۶ - مردانی مسعود تب هموراژیک کریمه - کنگو بیمارستانی در ایران، کنگره بیماری های عفونی و گرمسیری ایران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بانک اطلاعات رایانه ای کنگره ها، ویرایش ششم، سال ۱۳۸۰، صفحه ۳۱.

17) Mardani. M. Clinical Feature and outcome analysis of 90 cases of Crimean - Congo hemorrhagic fever in Iran. *Clinical infectious disease*, 2001; 33: Number, 7, PP 1157.

۱۸ - مردانی مسعود علایم کلینیکی و عاقبت ۱۳۵ بیمار تب هموراژیک کنگو- کریمه در ایران سال ۱۳۸۰- ۱۳۷۸، دومین کنگره ملی بهداشت عمومی و طب پیشگیری، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه سال ۱۳۸۰ بانک اطلاعات رایانه‌ای کنگره‌ها - ویرایش ششم صفحه ۱۶۷.

19) R. Swanepoel , A.J. Shepherd, P.A Leman et al , Epidemiologic and clinical Features of crimean-Congo hemorrhagic Fever in southern Africa, *Am. J. Trop. Med. Hyg* 1987; 36 PP. 120-132.

20) Zaki SR, Shieh WJ, Greer Pw, et al. A noval immunohistochemical assay for the detection of Ebola virus in skin: implication for diagnosis, spread and Surveillance of Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1999; 179 (Supl.): 236-47.

21) McCormick JB, King I J, Webb PA, et al. Lassa fever effective Therapy with Ribavirin. *N Engl j Med* 1986; 314: 20-6 .

22) Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, et al. Crimean-Congo hemorrhagic :fever treated with oral Ribavirin. *Lancet* 1995; 340 (8973) 472-5.