

نوپدیدى و بازچیدى بيمارى‌ها

و

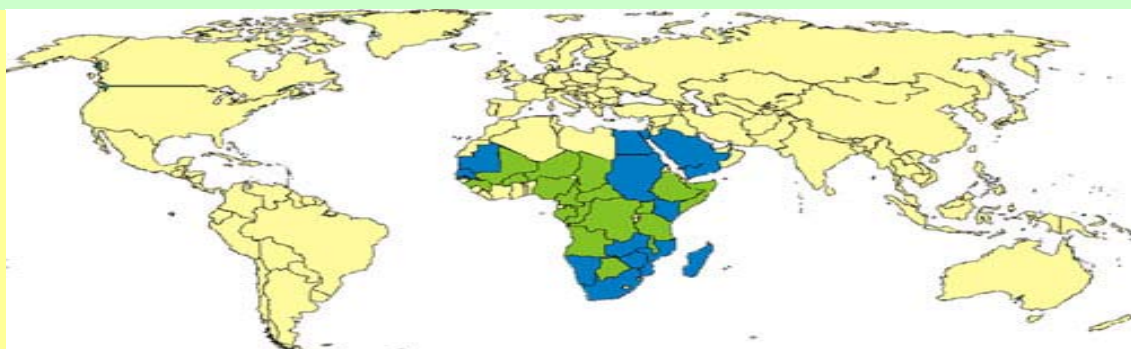
سلامت حرفه‌هاى پزشكى

گفتار بیستم / دکتر مسعود مردانى

تهدید ناشی از تب هموراژیک درّه ريفت در ایران

فهرست مطالب

۴۷۹	مقدمه
۴۷۹	تاریخچه
۴۷۹	انتشار جغرافیایی
۴۸۰	سبب شناسی
۴۸۱	مخزن و چرخه ویروس در طبیعت
۴۸۲	ناقلین و روشهای انتقال
۴۸۲	تظاهرات بیماری در عفونت انسانی
۴۸۳	تظاهرات بیماری در حیوانات اهلی
۴۸۳	علامت آزمایشگاهی و تشخیص بیمار
۴۸۴	درمان
۴۸۴	کنترل و پیشگیری
۴۸۴	منابع



تهدید ناشی از تب هموراژیک دره ریفت در ایران

دکتر مسعود مردانی، دکتر مجید مرجانی

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه

تب خونریزی دهنده دره ریفت عفونت آربوویروسی حیوانات اهلی است که انسان را نیز به طور اتفاقی مبتلا می‌کند و باعث بیماری شدید و مرگ و میر بالا می‌گردد. گزارش اولین مورد ثابت شده تب هموراژیک کریمه کنگو در کشور و موارد ثابت شده بعدی امکان وجود عوامل دیگر ایجاد کننده تب‌های خونریزی دهنده را مطرح نمود. هرچند تا کنون مورد ثابت شده‌ای از تب دره ریفت در کشور گزارش نشده است، به علت اپیدمی بیماری در عربستان و ارتباطات گسترده خصوصا سفرهای زیارتی نگرانی در رابطه با ورود این بیماری به ایران همواره وجود دارد.

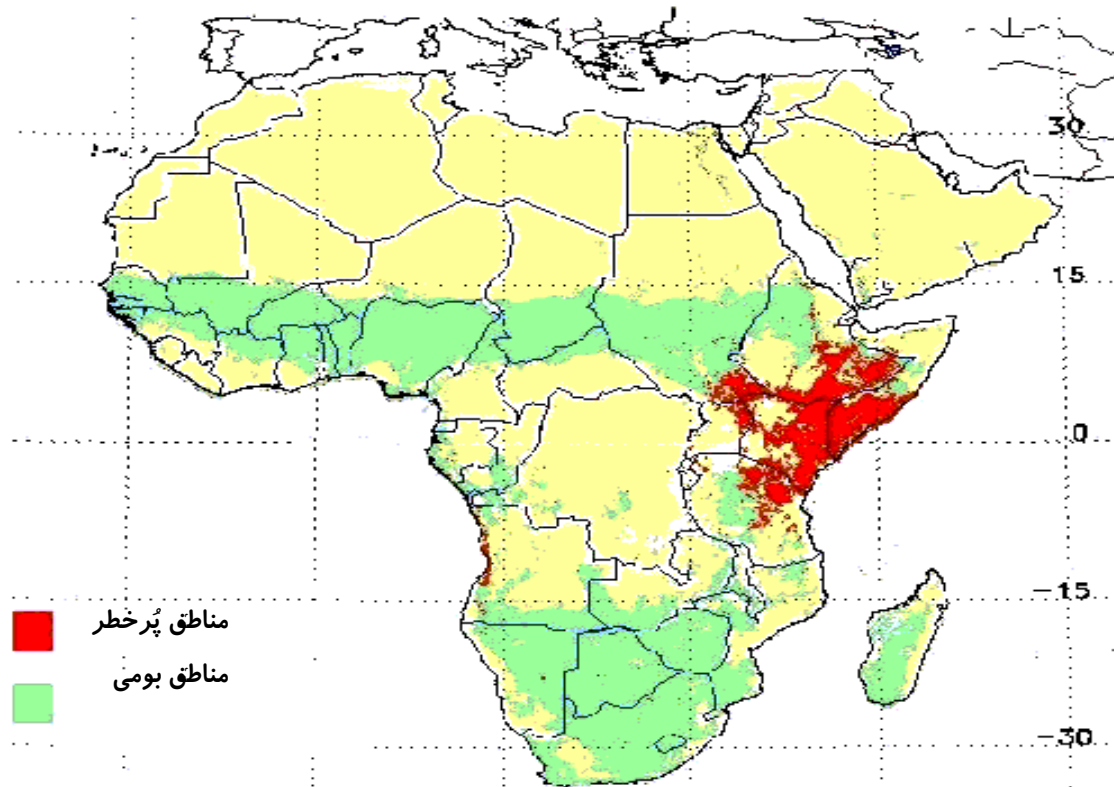
تاریخچه

برای اولین بار توصیف مبسوط بیماری به دنبال همه‌گیری در گوسفندان در ناحیه‌ای در طول دره بزرگ ریفت در کشور کنیا صورت گرفت و به همین مناسبت آن را تب دره ریفت نامیدند. Garnham, Daubney, Hudson در سال ۱۹۳۰ بیماری را دقیقاً شرح داده، مشخص نمودند که عامل آن یک ویروس است (۱). اولین مورد مرگ ناشی از این بیماری در انسان در سال ۱۹۷۷ در آفریقای جنوبی به ثبت رسید (۱) تا قبل از سال ۱۹۷۶ بیماری به نواحی زیر صحرای آفریقا محدود بود، اما با درگیری کشورهای سودان و مصر و ابتلای ۱۸۰۰ نفر و مرگ حدود ۶۰۰ نفر و اتلاف هزاران گاو و گوسفند، بیماری مجدداً مورد توجه قرار گرفت (۲).

انتشار جغرافیایی

این بیماری عمدتاً در نواحی شرقی و جنوبی آفریقا که در آنها تعداد زیادی گوسفند و بز وجود دارد یافت می‌شود، با این وجود در بسیاری از کشورهای آفریقای زیر صحرا و همچنین در ماداگاسکار دیده شده است (۳). در سال‌های ۱۹۵۰ و ۱۹۵۱ همه‌گیری در کنیا باعث اتلاف یک‌صد هزار راس گوسفند گردید. موارد مشابهی از همه‌گیری از سودان، کامرون، جمهوری آفریقای مرکزی، مالی، موریتانی، ماداگاسکار، نیجریه، سنگال، سومالی، آفریقای جنوبی، تانزانیا، زامبیا، زیمبابوه و مصر گزارش شده است (نقشه ۱). اولین همه‌گیری در آفریقای غربی در سال ۱۹۸۷ متعاقب با ساخت سد رودخانه سنگال گزارش گردید.

به دنبال همه‌گیری سالهای ۱۹۷۶ و ۱۹۷۷ در سودان تب دره ریفت به کشور مصر نیز رسید.



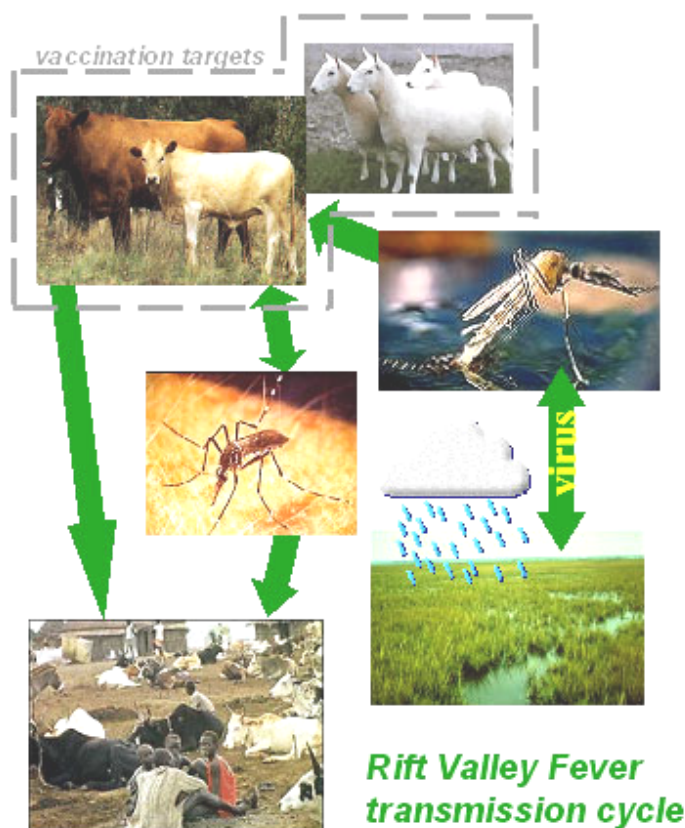
نقشه ۱ - انتشار جغرافیائی تب درّه ریفت

اپیدمی اول مصر در سال ۱۹۷۷ شروع و تا سال ۱۹۷۸ ادامه یافت. اپیدمی دوم در سال ۱۹۹۳ و در دهانه سدّ آسوان رخ داد. ویروس تا قبل از ۱۹۷۷ در مصر وجود نداشته است از سال ۲۰۰۰ یمن و عربستان سعودی نیز جزو کشورهای آلوده محسوب می‌شوند و اولین موارد از همه‌گیری بیماری خارج از قاره آفریقا می‌باشند (۵). این بیماری می‌تواند با ساخت سدها و الگوهای آبخیزداری جدید به سایر مناطق شمالی آفریقا و آسیای جنوب غربی گسترش یابد (۵). در بین کشورهای خاورمیانه، عراق به علت شبکه‌هایی از کانال‌های آبیاری که در آن وجود دارد و زمینه تکثیر جمعیت انبوهی از پشه‌ها را فراهم کند در معرض خطر بیشتری است (۶). در صورت وقوع همه‌گیری در برخی نواحی جهان از جمله مناطق مدیترانه‌ای، ایالات متحده و اروپا به علت داشتن جمعیت وسیع دامی و تجمع زیاد پشه‌های ناقل بیماری کنترل آن بسیار دشوار یا غیرممکن خواهد بود (۷، ۵).

سبب شناسی

ویروس تب درّه ریفت یک RNA ویروس از خانواده بونیا ویریده (Bunyaviridae) و از جنس فلیو

ویروس‌ها و دارای پوشینه (Envelope) می‌باشد. ویروس‌های این خانواده کروی و قطر ۹۰ تا ۱۰۰ نانومتر دارند. RNA ویروس احتمالا تک رشته‌ای است (۴،۸) و شامل سه قطعه (L و M و S) می‌باشد. این ویروس به حلال‌های لیپید حساس است. ضمنا گلبول‌های قرمز گوسفند را آگلوتینه می‌کند (۱).
 ویروس Zinga سویه‌ای از ویروس است که در غرب آفریقا و در بوتسوانا و موزامبیک وجود دارد، ولی باعث همه‌گیری‌های دامی نمی‌شود و با تست خنثی سازی (Neutralization Test) مشخص شده که همان ویروس RVF می‌باشد (۵).



شکل ۱ - سیکل زندگی ویروس تب درّه ریفت

مخزن و چرخه ویروس در طبیعت

مخازن ذکر شده در سیکل enzootic در منطقه زیر صحرای آفریقا گونه‌های پشه از دو زیر جنس (subgenera) از جنس آئدس خصوصا *Aedes mcintoshii* هستند که ویروس را به تخم خود انتقال می‌دهند. انتقال Transovarial باعث می‌شود ویروس در طبیعت پایدار بماند (۸،۹). تخم‌ها در شرایط خشک زنده مانده در فصول پرآب و بارانی به پشه‌های بالغ تبدیل می‌شوند و عفونت را به حیواناتی که از خون آن‌ها تغذیه می‌کنند انتقال می‌دهند. پشه‌های غیرآلوده که در زمان ویرمی، حیوان آلوده را نیش بزنند آلوده شده باعث تداوم

چرخه زندگی ویروس و تکثیر و انتقال آن می گردند (۱۰).

ناقلین و روش های انتقال

تقریباً ۲۳ نوع پشه ناقل بیماری شناخته شده اند که از آن جمله می توان از آئدس تارسالیس (Aedes Tarsalis)، آئدس اجیپتی (A. Aegypti)، آئدس آفریکانوس (A. Africanus)، آئدس کابالوس (A. Caballus)، کولکس تیلری (Culex Theileri) کولکس پی پینس (C. pipiens)، ارتماپودیتس کیناکو ویتاتوس (Eretmapodites Quinaquevitatus)، مانسونیا آفریکانا (Mansonia Africana) و آنوفل کوستانی (Anopheles Coustani)، به عنوان ناقلین احتمالی ویروس RVF نام برد. بدون تردید، بندپایان ناقل اصلی بیماری هستند (۱) و گاز گرفتن یا انتقال از راه شیر نیز ممکن است در عفونت حیوانات نقش داشته باشد (۹). روش اصلی انتقال بیماری به انسان تماس با نسوج حیوانی آلوده در خلال کشتار، تهیه مواد غذایی، تشریح یا در حین بررسی های آزمایشگاهی است. در اپیدمی مصر، انتقال توسط بندپایان روش اصلی ایجاد عفونت در انسان ها بوده ولی تماس با گوشت آلوده و تا حد کمتری آئروسول ها نیز در انتقال ویروس به انسان نقش داشته اند (۱). پس از گلیکولیز بی هوازی بعد از مرگ، ویروس به سرعت غیرفعال می شود لذا گوشت سلاخی شده، آلوده کننده نمی باشد (۱۱) و بر خلاف CCHF اپیدمی های بیمارستانی گزارش نشده است.

تظاهرات بیماری در عفونت انسانی

دوره کمون بیماری در انسان ۶-۲ روز و معمولاً شروع علائم ناگهانی است. بیماری در انسان چهار تظاهر بالینی متفاوت دارد:

- ۱- در عمده موارد با تب، دردهای عضلانی و علائم غیراختصاصی تظاهر می کند
- ۲- در گروه کوچکی از بیماران تب خونریزی دهنده خصوصاً با درگیری کبدی بروز می نماید
- ۳- در ۱۰٪ موارد که بیماری از سایر جهات خفیف تر است تظاهرات چشمی ثانویه به واسکولیت در شبکیه رخ می دهد
- ۴- در کمتر از ۱/۲۰۰ موارد، آنسفالیت بروز می کند.

در مجموع تنها یک درصد افراد آلوده شده علامت دار می شوند. شکل اولیه بیماری، خود محدود و افتراق آن از سایر بیماری های ویروسی مناطق حاره دشوار است (۱۴، ۱). در شکل خونریزی دهنده در خلال روزهای دوم تا پنجم پس از شروع تب به طور ناگهانی پتشی، زردی صلبیه و افت فشار خون بروز می کند. تظاهرات خونریزی دهنده شامل خونریزی از بینی، استفراغ خونی، ملنا و خونریزی داخل مغزی است. بیشتر از ۵۰٪ بیماران در این مرحله می میرند. نکروز وسیع کبدی در کنار آنوری و شوک و آسیب عروق محیطی ممکن است عامل اصلی مرگ باشد. تشخیص های افتراقی، شامل تب های خونریزی دهنده ویروسی به خصوص تب زرد، ابولا (Ebola)، دانگ (Dangue)، ماربورگ (Marburg) و تب لاسا (Lassa Fever) می باشد. در شکل چشمی بیماری طی یک تا سه هفته از شروع بیماری اختلال بینایی رخ می دهد و در معاینه ته چشم خونریزی و آگزودای شمی - کتانی (Cotton- Wool) روی ماکولا، ادم و گاهی جدا شدن شبکیه (Retinal Detachment) (۵)

مشاهده می‌گردد. در نصف کسانی که درگیر عوارض چشمی می‌شوند کاهش بینایی، دائمی است (۱۴). درگیری CNS طی یک تا سه هفته پس از شروع تب (۱۰) رخ داده به صورت علائم تحرکی مننژ، توهم، گیجی، سردرد شدید و کاهش هوشیاری تظاهر می‌کند. ممکن است در این مرحله بیمار مجدداً تب دار شود، اغلب بیماری شدید و گاه کشنده است و باقی ماندن عوارض نرولوژیک، شایع می‌باشد. علت آن تهاجم ویروس به CNS می‌باشد (۸). سقط جنین در انسان گزارش نشده است (۱۵) نکروز میوکارد در موارد تجربی در حیوانات گزارش شده و در انسان نیز ممکن است رخ دهد ولی شواهد آن ناچیز است (۱).

تظاهرات بیماری در حیوانات اهلی

حساس ترین حیوانات بره‌ها، گوساله‌ها و بزغاله‌ها هستند (۱) دوره کمون بیماری بسیار کوتاه و حدود ۱۲ تا ۱۸ ساعت می‌باشد. علائم بیماری شامل بی حالی، بی اشتها، استفراغ، عدم تعادل، تب، ترشحات چرکی موکوسی از بینی و اسهال است. در حیوانات بالغ، علائم بیماری خفیف تر است. در موارد شدید بیماری ملنا و ترشحات حاوی خون از بینی حیوان مشاهده می‌گردد. در میش‌ها و گاوهای باردار سقط جنین شایع است و ممکن است تنها علامت بیماری باشد. میزان کشندگی در حیوانات مختلف متفاوت است طی دو تا شش روز پس از آلودگی یک گله گوسفند، ۹۰ تا ۱۰۰٪ بره‌های زیر ۷ روزه و ۲۰ تا ۶۰٪ بره‌ها و گوسفندان بزرگتر مرده و ۹۵ تا ۱۰۰٪ میش‌های باردار دچار سقط می‌شوند (۱، ۹، ۱۲) برخی بررسی‌ها نشان داده که ویروس در حیوانات اهلی تراژون است (۱۳).

علائم آزمایشگاهی و تشخیص بیمار

در نوع خفیف بیماری شمارش سلول‌های خونی، تجزیه ادرار و سطوح آنزیم‌های کبدی طبیعی است. ممکن است در ابتدای بیماری لکوسیتوز وجود داشته باشد که به دنبال آن لکوپنی توام با گرانولوسیتوپنی و افزایش سلول‌های باند، رخ می‌دهد. ترومبوسیتوپنی در شکل شدید بیماری شایع است. ۷۵٪ بیماران در شروع بیماری، ویرمیک هستند. در مرحله سندرم هموراژیک نیز اغلب بیماران ویرمیک می‌باشند ولی در مرحله آنسفالیت و رتینیت، ویروس در خون وجود ندارد و در صورت بروز آنسفالیت، بررسی مایع مغزی نخاعی نشان دهنده قند طبیعی، پلئوسیتوز خفیف لنفوسیتی و افزایش جزئی پروتئین می‌باشد (۱، ۷، ۹، ۱۴). روش‌های اصلی تشخیص بیماری شامل بررسی IgM اختصاصی ویروس، کشت و RT-PCR می‌باشد (۱۶) وقتی مواردی از بیماری به صورت تب و سه عارضه خونریزی، آنسفالیت و کوری در تعدادی از افراد جامعه رخ دهد خصوصاً اگر همزمان یا متعاقب همه‌گیری در گوسفندان و گاوها باشد تشخیص RVF و بررسی‌های بیشتر ضروری است. آنتی‌بادی‌های خنثی کننده، اختصاصی بوده و هیچ واکنش متقاطع ندارند (۵).

برعکس بررسی با آنتی بادی فلورسنت واکنش متقاطع زیادی دارد و تست ممانعت از هماگلوتیناسیون نیز در صورت مثبت بودن به تایید بیشتری نیاز دارد (۷) لذا روش ارجح، بررسی وجود آنتی بادی‌های خنثی کننده است. شایان ذکر است که IgM را در فاز حاد و IgG را در مرحله حاد و نقاهت با روش الیزا می‌توان شناسایی

کرد و در جریان آنسفالیت، سطوح بالارونده IgM در سرم و CSF ارزش تشخیصی دارد (۷).
RT-PCR در مراحل اولیه بیماری هم حساسیت بالایی دارد و هم اختصاصی است و ترکیب نتایج آن با IgM در ۱۰۰٪ موارد با ایزولاسیون ویروس مطابقت می‌کند (۱۷).

درمان

هیچ روش ثابت شده‌ای جهت درمان وجود ندارد. درمان حمایتی بسیار مهم است. در فرم خونریزی دهنده بیماری ترانسفوزیون پلاکت و FFP ممکن است مفید باشد (۱۴). درمان با هپارین توصیه نمی‌شود. استفاده از کورتیکواستروئیدها در موارد رتینیت و آنسفالیت، مطرح شده ولی توصیه نمی‌گردد چرا که کاهش و سرکوب پاسخ ایمنی خصوصا در آنسفالیت ممکن است مضر باشد (۷).
مطالعات انجام شده روی میمون‌ها و موش‌های آزمایشگاهی و سایر حیوانات، نتایج امیدوارکننده‌ای از درمان با ریبویرین نشان داده است ولی در آنسفالیت و رتینیت، تاثیری ندارد (۱۱، ۹، ۱). همچنین انترفرون و استفاده از پلاسمای دوره نقاهت افراد مبتلا شده (آنتی بادی پاسیو) در موارد تجربی مؤثر بوده است ولی اطلاعی از سودمندی آن‌ها در عفونت انسانی در دسترس نمی‌باشد (۳).

کنترل و پیشگیری

کسانیکه با حیوانات سروکار دارند باید از تماس با خون یا بافت حیواناتی که ممکن است آلوده باشند خودداری کنند. کارکنان سیستم بهداشتی باید در تماس با افراد مبتلا احتیاط‌های همه جانبه (استاندارد) را خصوصا در تماس با نمونه‌های آزمایشگاهی و ترشحات بدن بیمار رعایت کنند و از دستکش و لباس‌های مناسب و محافظت کننده استفاده نمایند. کلیه آزمایشگاه‌های اختصاصی تشخیص ویروس‌های تب‌های هموراژیک باید از امکانات ایمنی زیستی (Biosafety) سطح چهار برخوردار باشند (۱۸).
دو نوع واکسن غیرفعال و ضعیف شده برعلیه RVF وجود دارد. واکسن غیرفعال در حیوانات اثر محافظتی خوبی ایجاد می‌کند ولی باید در چند نوبت تزریق شود. واکسن ضعیف شده تک دوز بوده و ایمنی مادام العمر می‌دهد ولی باعث سقط و تراژونیستی در حیوانات حامله می‌گردد (۳). در انسان نیز واکسن غیرفعال شده با فرمالین در دست بررسی است و در موارد به کار رفته نتایج موفقیت آمیزی داشته است ولی هنوز مجوز نگرفته و لازم است تحقیقات بیشتری روی آن صورت گیرد لذا به صورت تجاری در دسترس نمی‌باشد. معذک استفاده از آن برای کسانیکه در آزمایشگاه کار می‌کنند و دامپزشکانی که در منطقه زیر صحرای آفریقا حضور دارند توصیه شده است (۱۱).

منابع

- 1) steele J.H., CRC handbook series in zoonoses
- 2) MMWR, Morbidity & Mortality weekly report, 1994, Sep 30, 43 (38) 693 – 700
- 3) CDC, Diseases information, Viral Hemorrhagic fevers, fact sheets,

Rift valley fever (CDC website)

- 4) Harper. T. K., TKH Virology Notes, RVF. Copyright 2000
 - 5) Cook G.C. Manson's Tropical disease, 1996, WB Saunders, P 635-7 & P 759 – 60
 - 6) Recknagel ch., Iraq : UN, Experts detail threat of RVF, www. rFerl.org
 - 7) Belsh R.B., Text book of human virology ed., 1991, Mosby.P591-4
 - 8) Mandel G,L., Bennett J.E. Dolin R., Principles and Practice of Infectious diseases, 5th ed. 2000, Churchill living stone, P 1849-53
 - 9) Strickland G.T, Hunter's Tropical Medicine, 8th ed., WB Saunders, P 253- 5
 - 10) WHO, Fact sheet, Rift Valley fever, Dec 1998, NO 207, WHO website
 - 11) Braunwald EU., Fauci A.S., Kasper D.L., et all ; Harrison's Principles of internal Medicine. 2001, McGraw-Hill, V (1), P 1162 –3
- ۱۲- به روان آکا، بوریس زیفرس؛ ترجمه دکتر اسماعیل ذوقی؛ زنونوزها، بیماری‌های قابل انتقال مشترک انسان و حیوانات؛ واحد انتشارات بخش فرهنگی دفتر مرکزی جهاد دانشگاهی، چاپ اول، ۱۳۶۸، ص ۸-۵۴۴
- 13) Oberst R.D., Viruses as tratogens ; Veterinary clinical north American food animal practice ; 1993 Mar. 9 (1) : 23- 31
 - 14) Goldman L. Bennett J.C. , Cecil Textbook of Medicine. 21st ed, 2000, P : 852
 - 15) Zookerman A.G., Banat Vala J.E, Pattison J.R. ; Principle & Practice of Clinical virology, 4 th.ed, Wiley ; 2000, P : 516 – 7 & P : 520 – 535
 - 16) Knipe D.M., Howkey P.M. ; Fields Virology ; Lippincott Williams and Wilkins ; Vol (1), 2001, P 526
 - 17) sall A.A. Macond E.A. ; Sene O.K.; et all ; Use of RT-PCR in early diagnosis of RVF ; Clinical Diagnosis Lab. Immunology; 2002 May ; 9(3). 713 – 5
- ۱۸- مردانی، مسعود، شیوع تب هموراژیک کریمه کنگو در ایران، مجله بیماری‌های عفونی و گرمسیری ایران، سال چهارم ۱۳۷۱، شماره ۱۱، ص ۱۹-۲۲