

نوپدیدی و جهانگیری آنفلوآنزای A(H1N1) سال ۲۰۰۹

دکتر حسین حاتمی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

الف - مقدمه، تاریخچه و کلیات

۱ - تاریخچه اولین پاندمی آنفلوآنزای A(H1N1) جدید (با منشاء خوکی) در قرن بیست و یکم

در اوایل فروردین‌ماه ۱۳۸۸ (مارس ۲۰۰۹) همه‌گیری آنفلوآنزای جدید A(H1N1) در مکزیک حادث گردید^(۱) و سپس مواردی از بیماری در ایالات متحده و بسیاری از کشورهای دیگر به وقوع پیوست^(۲) و به فاصله ۳۳ سال پس از وقوع آخرین پاندمی قرن بیستم (۱۹۷۶)^(۳) اولین جهانگیری بیماری در قرن بیست و یکم رخ داد و با توسعه دامنه بیماری به چندین قاره در تاریخ ۲۱ خردادماه، فاز ششم پاندمی توسط سازمان جهانی بهداشت، اعلام شد^(۴). این بیماری که در روزهای اول شروع جهانگیری به آنفلوآنزای خوکی معروف گردید^(۱). چیزی نگذشت که به توصیه سازمان جهانی بهداشت، آنفلوآنزای A(H1N1) جدید نامیده شد^(۵) و هرچند با سرعتی بیش از پاندمی‌های قبلی ولی در عین حال با ملایمت هرچه تمامتر و مرگ و میر کمتر از اغلب آنها بخصوص از طریق مسافران خطوط هواپیمایی^(۶)، تا اواخر اردیبهشت ۱۳۸۸، کلیه قاره‌های جهان و از جمله قاره آفریقا را درنوردید^(۷). ضمناً از آنجا که آنفلوآنزای خوکی نام بیماری شناخته‌شده دیگری است که وجود آن از چندین دهه قبل در خوکه‌های نقاط مختلف جهان به اثبات رسیده و ندرتاً در انسان بیماریزا واقع شده و هم‌اکنون هم با حفظ موقعیت قبلی، در آن حیوانات وجود دارد^(۸) ضمن تاکید بر لزوم خودداری از به کار بردن این اصطلاح برای آنفلوآنزای جدید A(H1N1) در این مقدمه اشاره‌ای به تاریخچه آنفلوآنزای خوکی نیز خواهد شد.

۲ - تاریخچه آنفلوآنزای خوکی در خوک‌ها قبل از پاندمی سال ۲۰۰۹

آنفلوآنزای خوکی بیماری حاد و شدیداً مُسری دستگاه تنفس خوک‌ها است که به وسیله یکی از ویروس‌های آنفلوآنزای تایپ A ایجاد میشود. این بیماری هرچند با چهره بالینی حاد و پُرسروصدایی عارض میشود ولی طی طغیان‌های گذشته، مرگ و میر ناشی از آن در خوک‌ها در حدود ۴-۱ درصد بوده است. عامل بیماری از طریق ترشحات تنفسی به طور مستقیم و غیرمستقیم از خوکهایی که دچار عفونت بدون علامت یا بیماری باعلامت هستند به سایر خوک‌ها انتقال می‌یابد. طغیان‌های بیماری در بین خوک‌ها در سراسر سال حادث میشود ولی در مناطق معتدله بروز آن در پاییز و زمستان بیشتر از سایر فصول سال است.

در مجموع، بیماری آنفلوآنزای خوکی جزو بیماری‌های شناخته شده این حیوانات است و حتی در بسیاری از

کشورها به طور معمول خوکها را علیه آنفلوآنزای خوک واکسینه می‌کنند. البته ویروس مورد اشاره به نحو شایعی از ساب تایپ H1N1 است ولی بیماریزایی بعضی از ساب تایپ‌های دیگر نظیر H1N2, H3N1, H3N2 نیز در خوکها به اثبات رسیده است. این حیوانات همچنین ممکن است به ویروس آنفلوآنزای پرندگان، آنفلوآنزای فصلی انسانی و بعضی از موجودات دیگر نیز آلوده و دچار بیماری شوند و حتی قبلاً مشخص شده است که ویروس H3N2 ابتدا از انسان به خوک منتقل شده است که می‌تواند به دلیل بعضی از تشابهات ژنتیکی بین انسان و خوک باشد^(۵) که پدیده شناخته‌شده‌ای است و در پزشکی نیاکان و از جمله در کتاب **دوم قانون در طب ابن سینا** نیز به وضوح به آن اشاره شده است^(۸) وی می‌نویسد: **“خون انسان تماماً با خون خوک متشابه است. چنانکه گوشت انسان و گوشت خوک هیچ تفاوتی با هم ندارند. این شباهت به حدی است که یک وقت قصابی گوشت انسان را به مردم می‌فروخت و چنین می‌نمود که گوشت خوک می‌فروشد. مدت‌ها این راز پوشیده ماند تا این که تصادفاً انگشتان آدمی را در گوشت خوک کدائی یافتند ... کسی که بخواهد آزمایشاتی در باره خون انسان به عمل آورد خون خوک را بیازماید. خون خوک هرچند ناتوان‌تر از خون انسان است اما بسیار شبیه آن است.”** [K2J2GHF4-21](#). ضمناً گاهی ممکن است خوکها دچار عفونت همزمان ناشی از چند سروتایپ ویروس آنفلوآنزا بشوند و شرایطی را فراهم کنند که این ویروسها در بدن آنها به تبادل ژنی پرداخته و سرانجام در اثر جهش‌های احتمالی، منجر به نوپیدایی ویروس جدیدی شوند^(۹).

بنابراین ملاحظه می‌گردد که ویروسی که با شرایط حاکم بر بدن خوکها خو گرفته و تطبیق یافته است به آسانی در خوکها بیماریزا واقع می‌شود. هرچند در طی سالیان گذشته بارها به انسان نیز منتقل شده و مشکل خاصی به بار نیاورده است ولی این بار ویروس مورد اشاره چنان تغییرات ژنتیکی را متحمل شده است که دارای قابلیت سرایت انسان به انسان هم گردیده و تبدیل به یک ویروس تمام عیار انسانی شده و همچون سایر ویروس‌های آنفلوآنزای انسانی، قادر به ایجاد جهانگیری می‌باشد.

سابقه آنفلوآنزای خوک در انسان و مخاطرات آن قبل از وقوع جهانگیری سال ۲۰۰۹

طغیان آنفلوآنزای خوک زئونوتیک در انسان و موارد تک گیر آن در کسانی که تماس نزدیکی با خوکها دارند گاهی به ندرت اتفاق می‌افتد و همچون آنفلوآنزای فصلی انسانی با چهره عفونت بدون علامت یا علائم شبه آنفلوآنزا و حتی مرگ ناشی از این بیماری ظاهر می‌گردد و آنقدر تظاهرات آن به آنفلوآنزای انسانی شبیه است که بسیاری از موارد آنفلوآنزای خوک در انسان، همواره به حساب آنفلوآنزای انسانی گذاشته می‌شود و بنابراین وسعت انتشار واقعی آن در انسان به وسعت کشورهایی است که دست‌اندر کار پرورش خوک می‌باشند.

براساس گزارش‌های سازمان جهانی بهداشت طی سالهای ۲۰۰۵ و ۲۰۰۷ میلادی نیز وقوع آنفلوآنزای خوک در انسان در ایالات متحده و اسپانیا به اثبات رسیده است. البته آنفلوآنزای خوک در انسان جزو بیماریهای قابل گزارش، طبقه بندی نشده است و لذا انتشار جهانی و توزیع جغرافیایی آن مشخص نیست و تنها مواردی که در آمریکای شمالی، آمریکای جنوبی، اروپا و از جمله انگلستان، سوئد و ایتالیا، آفریقا و بخش‌هایی از شرق آسیا و از جمله چین و ژاپن رخ داده است را ثبت نموده‌اند^(۵).

نحوه ابتلاء انسان به آنفلوآنزای خوکی ژنتیک

انسان معمولاً در تماس مستقیم یا غیرمستقیم با خوک‌ها مبتلا می‌شود ولی گاهی بدون تماس شناخته شده‌ای نیز این بیماری عارض می‌گردد و قدر مسلم آن است که اینگونه ابتلائات همواره در سطح محدودی صورت گرفته و به صورت انفجاری و طغیانی و ایجاد همه‌گیری نبوده است. این بیماری در جوامعی که مصرف گوشت خوک، رایج است از طریق خوردن این نوع گوشتها و سایر فراورده‌های مربوطه که به نحو کاملی پخته شده باشند منتقل نمی‌شود. زیرا ویروس عامل آن در مقابل حرارت، بسیار حساس است و در اثر طبخ غذا و مجاورت با دمای حدود ۱۶۰ درجه سانتیگراد از بین می‌رود^(۱۰).

در سال ۲۰۰۶ یعنی درست سه سال قبل از وقوع جهانگیری آنفلوآنزای A(H1N1) با منشاء خوکی، مقاله جالب توجهی در مجله CID منتشر و ضمن معرفی ۵۰ مورد ثابت شده انسانی بر وقوع پاندمی ناشی از این ویروس تاکید گردیده است. ۳۷ مورد از بیماران را افراد غیرنظامی و ۱۳ نفر را افراد نظامی تشکیل داده، سابقه تماس با خوک در ۶۱٪ آنان وجود داشته و میزان مرگ ناشی از بیماری، ۱۴٪ ذکر شده است^(۱۱).

۳- جنبه‌های تاریخی و ژنتیکی نوپدیدی ویروسهای آنفلوآنزای A(H1N1)

حدود ۹۱ سال قبل یعنی در سال ۱۹۱۸ نوپدیدی ویروس آنفلوآنزای A(H1N1) باعث ایجاد جهانگیری مصیبت‌باری شده است. این ویروس به طور همزمان از طریق پرندگان وارد بدن انسان و خوک گردیده و حتی شواهدی وجود دارد که در آن زمان از انسان به خوک منتقل شده است. در حالی که ویروس آنفلوآنزای خوکی عامل پاندمی فعلی معروف به ویروس آنفلوآنزای با منشاء خوکی (S-OIV) احتمالاً در تماس با خوکها وارد بدن انسان شده است.

یکی از نتایج تاریخچه و سرنوشت درهم آمیخته و به هم گره خورده ویروس خوکی و انسانی این است که ویروس S-OIV دارای سه قطعه ژنی مشترک با ویروس آنفلوآنزای فصلی A(H1N1) و سه قطعه ژنی مشترک با ویروس آنفلوآنزای فصلی A(H3N2) میباشد.

تاریخچه ویروس آنفلوآنزای A(H1N1) با موارد متعدد انتقال بین گونه‌ای ویروس از خوک به انسان، رنگین شده است. هرچند موارد اسپورادیک انتقال ویروس از خوک به انسان به اندازه کافی بیماریزا بوده که باعث ایجاد بیماری بالینی واضحی بشود ولی خیلی به ندرت اینگونه موارد از انسانی که بیماری را از خوک، کسب کرده به اطرافیان وی منتقل گردیده است. به عبارت دیگر هرچند انتقال انسان به انسان و انتشار ویروس جدید مستلزم کسب عفونت اولیه از خوک بوده است ولی کسب عفونت به معنی انتشار بعدی آن و دارا بودن خاصیت حمله ثانویه در بین انسان‌ها نبوده و تا زمانی که ویروس حیوانی، تغییرات ژنتیک لازم را متحمل نشده و قدرت تطابق کامل با بدن انسان را کسب نکرده به طور جدی در بین انسانها منتشر نشده است و تنها یک مورد کاملاً استثنایی در پایگاه نظامی Fort Dix به اثبات رسیده که حتی در آن مورد هم قابلیت سرایت از انسان به انسان در حد خیلی پایینی قرار داشته است^(۱۲، ۴۳).

۴- بقا و پایداری ویروس آنفلوآنزای A(H1N1) از سال ۱۹۱۸ تا کنون

ویروس آنفلوآنزای A(H1N1) که در سال‌های ۱۹-۱۹۱۸ میلادی باعث ایجاد جهانگیری مصیبت‌باری گردیده به مدت بیش از ۹۰ سال به طور مستقیم و غیرمستقیم در بدن انسان و خوک به حیات خود ادامه داده و با انتقال ژنهای خود به ویروس‌های جدید باعث ایجاد پاندمی‌ها و اپیدمی‌های انسانی و حیوانی شده است. به طوری که حتی در ترکیب ویروس A(H1N1) عامل جهانگیری فعلی نیز یکی از دو نوع ویروس غیرمرتبط خوکی را تشکیل میدهد و هستند کسانی که در سال ۱۹۱۸ جزو افرادی بوده‌اند که در معرض پاندمی قرار گرفته و طی این سالها با چند پاندمی و اپیدمی بیماری مواجه گردیده‌اند.

براساس شواهد و استدلال‌های منطقی، در سال ۱۹۱۸ ویروس جدیدی با منشاء احتمالی پرندگان، پا به عرصه وجود گذاشته که دارای مجموعه‌ای از هشت ژن جدید آنفلوآنزا بوده و پس از ایجاد جهانگیری بیماری انسانی از انسان به خوک نیز انتقال یافته و بدینوسیله به حیات طولانی خود در طبیعت ادامه داده و ویروس عامل پاندمی جدید نیز یکی از محصولات ژنتیکی آن به شمار میرود.

به منظور درک بهتر سازوکار بقا و تداوم این ویروس طی یک قرن گذشته می‌توان چنین تصور کرد که ویروس‌های آنفلوآنزای A که طی این دوره زمانی باعث ایجاد جهانگیری‌ها و همه‌گیریهایی شده‌اند ویروس‌های کاملاً جدیدی نبوده بلکه هریک از آنها به منزله یکی از اعضاء ژنتیک (ژنهای هشتگانه) ویروس سال ۱۹۱۸ بوده و در هر مقطعی، یکی از آنها در خط مقدم، قرار گرفته و ظاهراً به شکل ویروس جدیدی جلوه‌گر شده و لذا طی این یک قرن همواره قطعاتی از ژنوم ویروس A(H1N1) در جریان بوده و تکرار بازترتیبی (Reassortment) بی‌پایان و ظهور تعداد زیادی ویروس با خواص نسبتاً جدید همچنان ادامه خواهد یافت.

شایان ذکر است که سازوکارهایی که ویروس آنفلوآنزای پرندگان بوسیله آن از سدهای بین‌گونه‌ای عبور کرده و باعث ایجاد عفونت در انسان و سایر پستانداران میشود و بدینوسیله گونه‌های مبتلا به عنوان میزبان بن‌بست عمل کرده و یا با انتقال انسان به انسان ویروس، موجبات تداوم حیات ویروس را فراهم میکنند، ناشناخته میباشند. علاوه بر آن خواص نظیر عفونت‌زایی، قابلیت سرایت و ویرولانسی ویروس از پیچیدگی خاصی برخوردار بوده بوسیله چندین ژن، هدایت میگردد که هنوز به وضوح شناخته نشده است و همین قدر مشخص شده است که ویروس آنفلوآنزای تایپ A دارای ژنی است که برای یکی از ۱۶ هموآگلوتینین پروتئین سطحی ویروس، و ژن دیگری که برای یکی از ۹ نورآمینیداز پروتئین سطحی، کُد گردیده است. این پروتئین‌ها که به ترتیب باعث تسهیل اتصال و آزادسازی ویروس میگردند نه تنها در ایجاد عفونت در سلول‌های حساس میزبان بلکه در بروز پاسخ ایمنی و کاهش تکثیر ویروس نیز دارای نقش اساسی هستند.

لازم به ذکر است که هرچند از ترکیب ۱۶ هموآگلوتینین و ۹ نورآمینیداز ویروس‌های آنفلوآنزای پرندگان، ممکن است ۱۴۴ نوع ویروس با ویژگیهای نسبتاً متفاوتی تولید شود ولی تاکنون چنین واقعه‌ای رخ نداده و فقط سه ترکیب H1N1, H2N2, H3N2 با بدن انسان تطبیق یافته که خود می‌تواند حاکی از این واقعیت باشد که لازمه موفقیت کامل ویروس جدید، تطابق همه‌جانبه کلیه ژنهای آن است. نیازی که برآورده شدن آن بسیار مشکل می‌باشد.

شیفت آنتی‌ژنی در ویروس H1N1 سال ۱۹۱۸ باعث نوپیدی ویروس H2N2 در سال ۱۹۵۷ و ویروس

H3N2 در سال ۱۹۶۸ گردیده که هر یک باعث ایجاد پاندمی شده‌اند.

با اینکه ویروس H1N1 سال ۱۹۱۸ طی یکصد سال گذشته تدریجا متحول گردیده و از شدت بیماری و مرگ ناشی از آن در پاندمی‌های بعدی کاسته شده است ولی معلوم نیست آیا این روند با همین آهنگ و تا جایی که دیگر نتواند بیماری شدیدی ایجاد کند و یا قادر به بیماریزایی نباشد به پیش می‌رود؟ و یا با تحمل تغییرات ژنتیک وسیع و موتاسیونهای بسیار جدی، ویروس کاملا جدیدی پا به عرصه وجود خواهد گذاشت که هیچیک از افراد جمعیت جهانی در مقابل آن مصونیتی نداشته و همچون ویروس H1N1 سال ۱۹۱۸ بار دیگر فاجعه بزرگی را به بار آورد. واقعیت‌هایی که هیچیک از آنها نباید غیرممکن در نظر گرفته شود^(۱۳).

۶ - فازهای ششگانه وقوع جهانگیری آنفلوآنزا

با توجه به اینکه در مورد فازهای ششگانه پاندمی آنفلوآنزا در جدول ۱ توضیح داده شده است در اینجا نیازی به توضیح بیشتر، احساس نمی‌شود و لذا با استناد به مطالب مندرج در جدول مزبور، اشاره‌ای به فازهای سوم و پنجم می‌نماییم^(۱۴).

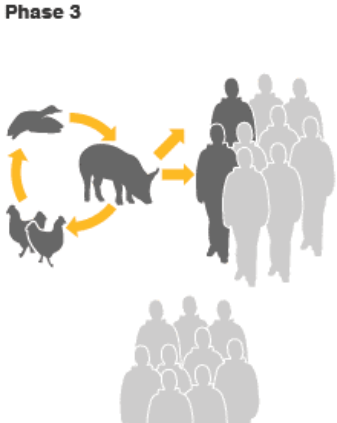
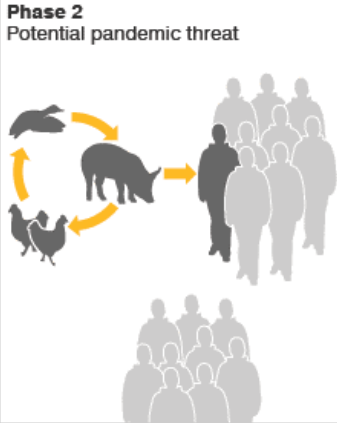
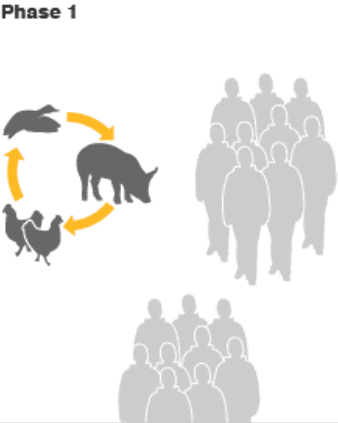
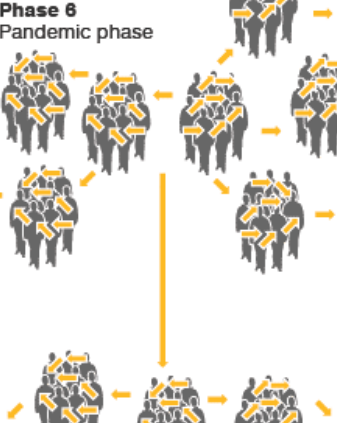
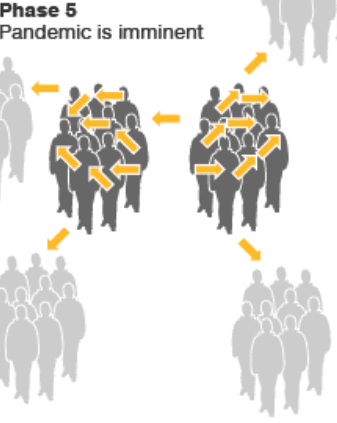

نوپدیدی آنفلوآنزای پرندگان A(H5N1) در سال ۱۹۹۷ در هنگ کنگ و در شرایطی شناسایی شد که ویروس H5N1 که بیماریزایی آن در پرندگان، از چندین سال قبل به اثبات رسیده بود ناگهان دستخوش موتاسیون‌هایی واقع شده باعث ایجاد موارد زیادی از بیماری و مرگ در پرندگان اهلی و وحشی منطقه هنگ کنگ و موجب ابتلاء ۱۸ نفر انسان و مرگ ۶ نفر از آنان گردید^(۱۵) و بنابراین با توجه به تغییر ویرولانسی، به عنوان یک عامل پاتوژن جدید در پرندگان، ظهور کرده (فاز اول)، بیماری شدید و کشنده‌ای را به برخی از گونه‌های پرندگان، تحمیل نموده (فاز دوم) و در تماس نزدیک و تنگاتنگ با پرندگان، به انسان نیز منتقل و بیماریزا واقع شده (فاز سوم) ولی هرگز با بدن انسان به طور کامل، خو نگرفته و قابلیت سرایت انسان به انسان را کسب نکرده و وارد فاز چهارم و فازهای بعدی جهانگیری نشده است و در عین حال که تا اواخر مرداد ۱۳۸۸ باعث به هلاکت رسیدن میلیونها پرنده در سطح جهان و ابتلاء تعداد ۴۵۶ نفر انسان با حدود ۶۰٪ مرگ و میر گردیده^(۱۶) ولی همانگونه که اشاره شد تا بحال متحمل موتاسیون کامل و خوگیری با بدن انسان نشده و ممکن است هرگز به فاز چهارم پاندمی دست نیابد و یا منتظر فرصتی باشد تا مراحل بعدی جهانگیری را نیز طی کند.

از طرفی نوپدیدی و پاندمی ناشی از ویروس آنفلوآنزای A(H1N1) با منشاء خوکی، چنان غافلگیرانه به وقوع پیوست که ظاهرا مراحل بیماریزایی در طبیعت (فاز اول)، بیماریزایی در خوک (فاز دوم)، انتقال از خوک به انسان (فاز سوم)، انتقال محدود از انسان به انسان در مکزیک (فاز چهارم)، طغیانهای محدود انسانی در قاره آمریکا (فاز پنجم) و همه‌گیرهای وسیع در کلیه قاره‌های جهان (فاز ششم) در عرض کمتر از سه ماه به وقوع پیوسته است^(۱۷).

این تصور نادرست، زمانی قوت می‌گیرد که بر این باور باشیم که یک پاندمی باید کاملا خاتمه یابد تا پاندمی دیگری آغاز گردد و به عبارت دیگر آغاز هر پاندمی، مصادف با پایان پاندمی قبلی باشد و حال آنکه اینگونه نیست و همانطور که در بررسی ژنتیکی پاندمی‌های یک قرن گذشته یعنی از سال ۱۹۱۸ تا کنون مشخص شده

است، ظاهرا نقشه وقوع چهار پاندمی ۱۹۱۸ تا ۲۰۰۹ در همان آغاز ورود ویروس A(H1N1) از پرندگان به انسان و از انسان به خوک، طراحی گردیده بوده و به نوبت، هریک از وابستگان ژنتیکی همان ویروس سال ۱۹۱۸، دستخوش تغییراتی واقع شده و مجال خودنمایی، پیدا کرده‌اند^(۱۳).

جدول ۱ - فازهای تشکانه جهانی آنفلوآنزا^(۱۴)

| | | |
|---|--|---|
|  |  |  |
| <p>فاز ۳ - ویروس جدید وارد بدن انسان شده و بیماریزا واقع گردیده ولی هنوز آنقدر تغییر نیافته که از انسان به انسان نیز منتقل شود</p> | <p>فاز ۲ - یکی از ویروسهای موجود در بدن خوک یا پرندگان، دستخوش تغییراتی واقع شده و سلامت انسان را نیز تهدید میکند</p> | <p>فاز ۱ - ویروسهای آنفلوآنزا در بدن حیوانات مخزن، سیر طبیعی خود را طی میکنند و سلامت انسان را تهدید نمیکنند</p> |
|  |  |  |
| <p>فاز ۶ - ویروس جدید به سرعت و در سطح گسترده‌ای در تمام نقاط جهان منتشر میشود و معمولا عده کثیری را مبتلا میکند</p> | <p>فاز ۵ - ویروس جدید در سطح وسیعتری در جوامع انسانی و حداقل در سطح دو کشوراز مناطق مختلف WHO منتشر میشود</p> | <p>فاز ۴ - ویروس جدید با بدن انسان کاملا تطابق یافته و به آسانی ولی در سطح محدودی از انسانها به یکدیگر منتقل میشود</p> |

و به همین دلیل می‌توان ادعا کرد که شروع پاندمی سال ۲۰۰۹ به زمانی باز میگردد که ویروس H1N1 پرندگان که اینک در اثر موتاسیون بسیار شدید و جدی به یک ویروس تمام عیار انسانی تبدیل شده و

پاندمی وحشتناک سال ۱۹۱۸ را به بار آورده است سلامتی خوکها را نیز تهدید میکند (فاز اول)، به سرعت وارد بدن خوکها شده و بیماریزا واقع میگردد (فاز دوم)، چندین سال بعد بیماری آنفلوآنزای خوک باعث بیماری خفیف انسانی میشود (فاز سوم)، و حتی گهگاه از انسان به انسان نیز انتقال می‌یابد (فاز چهارم). ولی انسان هرگز به طور جدی به این وقایع و مراحل، توجه نمی‌کند و به صرف اینکه بیماری حاصله بسیار خفیف و خود محدود شونده است حتی در نظام مراقبتی و گزارش دهی کشورهای متمول جهان نیز قرار نمیگیرد^(۵) و واکنشی برای آن ساخته نمیشود و سرانجام در اوایل فروردین ماه ۱۳۸۸ با تحمل موتاسیون نهایی در مکزیک و بلکه کل قاره آمریکا به سرعت از انسانی به انسانهای دیگر منتقل شده (فاز پنجم)^(۶، ۷) و در عرض ۳-۲ ماه کلیه قاره‌ها را فرا میگیرد (فاز ششم)^(۷). پس با این استدلال، آغاز پاندمی تکامل یافته سال ۱۳۸۸ شمسی به بیش از ۹۰ سال قبل، باز میگردد و طی سه ماهه بهار ۱۳۸۸ فقط فازهای پنجم و ششم را طی میکند نه کلیه فازهای ششگانه را.

واقعیت دیگری که باید به طور جدی مورد بحث قرار گیرد این است که با اوج گرفتن پاندمی جدید، به حیات جهانگیری بیش از چهل ساله قبلی خاتمه داده نشده و طبق شواهد موجود، ویروس‌های آنفلوآنزای فصلی نیز در بسیاری از نقاط جهان و حتی در بعضی از کشورها دوشادوش ویروس نوپدید A(H1N1) به بیماریزایی خود ادامه داده^(۷) و ویروس آنفلوآنزای پرندگان A(H5N1) که آغازگر فاز اول پاندمی مربوطه در سال ۱۹۹۷ در هنگ کنگ بوده است نیز طی فروردین تا اواخر مرداد ۱۳۸۸ (زمان تکمیل این مقاله) ۲۶ مورد جدید انسانی با ۶ مورد مرگ به بار آورده و پاندمی مربوطه همچنان در فاز سوم، متوقف شده است (جدول ۲).

اگر همچنان معتقدیم وقتی ویروس آنفلوآنزای انسانی و حیوانی در کنار یکدیگر قرار گیرند احتمال جهش، بازترتیبی، شیفت آنتی ژنی و نهایتاً نوپدیدی ویروس جدیدی که صفت بیماریزایی و ویرولانسی را از جد حیوانی و صفت قابلیت سرایت را از جد انسانی خود دریافت میکند، وجود دارد پس مبدا از بیماریزایی و حدت ویروس آنفلوآنزای پرندگان A(H5N1) با نزدیک به ۶۰٪ کشندگی غافل شویم و بر این تصور باشیم که پاندمی حاصله در فاز سوم، متوقف گردیده و احتمال وقوع آن پاندمی نگران کننده با مرگ و میر بسیار بالا که شالوده اقتصادی، اجتماعی و بهداشتی کل جهان را برهم خواهد زد منتفی شده است. بلکه لازم است به طور جدی، ضمن ساماندهی پاندمی ناشی از ویروس A(H1N1) وضعیت پاندمی ناشی از ویروس A(H5N1) را نیز کاملاً تحت مراقبت قرار داده و حتی اقدامات کنترلی جاری را تشدید نماییم چرا که تقاطع و تقارن زمانی سه پاندمی آنفلوآنزای فصلی، آنفلوآنزای پرندگان و آنفلوآنزای جدید A(H1N1) در بدن انسان، بیش از هر زمان دیگری ممکن است ویروس H5N1 را در کنار ویروسهای انسانی قرار داده و بر احتمال امتزاج، موتاسیون و بازترتیبی آن بیفزاید.

تعریف موارد

مورد قطعی آنفلوآنزای H1N1 عبارت است از بیمار مبتلا به ناخوشی تنفسی تب دار حاد همراه با مثبت بودن RT-PCR یا کشت نمونه‌های مناسب

مورد محتمل آنفلوآنزای H1N1 عبارت است از بیمار مبتلا به ناخوشی حاد دستگاه تنفس که از نظر آنفلوآنزای A مثبت است ولی آزمون RT-PCR وی از نظر H1 و H3 منفی است.

مورد مشکوک آنفلوآنزای H1N1 عبارت است از بیمار مبتلا به ناخوشی حاد دستگاه تنفسی که:

- ۱ - طی هفت روز قبل از شروع علائم با مورد قطعی آنفلوآنزای H1N1 جدید تماس داشته یا
- ۲ - طی هفت روز قبل از شروع علائم به یکی از مناطقی که مورد قطعی آنفلوآنزای جدید به اثبات رسیده، مسافرت نموده است و یا
- ۳ - ساکن منطقه‌ای است که یک یا چند مورد قطعی آنفلوآنزای جدید رخ داده است.^(۳۳)

جدول ۲ - موارد قطعی آنفلوآنزای پرندگان H5N1 در انسان، سالهای ۸۸-۱۳۷۶ (۱۶)

| نام کشور | سال ۲۰۰۳ | | سال ۲۰۰۴ | | سال ۲۰۰۵ | | سال ۲۰۰۶ | | سال ۲۰۰۷ | | سال ۲۰۰۸ | | سال ۲۰۰۹ | | کلیه موارد | |
|---|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|------------|-----|
| | بیماری | مرگ | بیماری | مرگ | بیماری | مرگ | بیماری | مرگ | بیماری | مرگ | بیماری | مرگ | بیماری | مرگ | | |
| اندونزی | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 | 24 | 37 | 42 | 45 | 55 | 13 | 20 | 0 | 0 | 115 | 141 |
| ویتنام | 3 | 3 | 20 | 29 | 0 | 0 | 19 | 61 | 0 | 0 | 4 | 4 | 5 | 6 | 56 | 111 |
| مصر | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 | 0 | 0 | 8 | 9 | 25 | 10 | 27 |
| چین | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 8 | 5 | 8 | 13 | 5 | 8 | 3 | 5 | 8 | 13 | 25 |
| تایلند | 0 | 0 | 12 | 17 | 0 | 0 | 3 | 3 | 2 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 17 | 25 |
| ترکیه | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 12 |
| آذربایجان | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 8 |
| کامبوج | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 4 | 4 | 0 | 0 | 7 | 8 |
| عراق | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| پاکستان | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| لائوس | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| بنگلادش | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| جیبوتی | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| میانمار | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| نیجریه | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| جمع | 4 | 4 | 32 | 46 | 43 | 98 | 115 | 79 | 88 | 59 | 44 | 33 | 41 | 12 | 262 | 438 |
| جمع کل موارد در صورتی که ۱۸ مورد بیماری انسانی و ۶ مورد مرگ ناشی از آن به موارد فوق، افزوده شود | | | | | | | | | | | | | | | 268 | 456 |

یادآور میشود که باید ۱۸ مورد انسانی سال ۱۹۹۷ هنگ کنگ با ۶ مورد مرگ ناشی از آن را نیز به جمع موارد مندرج در جدول فوق بیفزاییم و این واقعیت را نیز به خاطر داشته باشیم که بسیاری از کشورها به دلایل عدیده‌ای از گزارش موارد ثابت شده بیماری در انسان و حتی در پرندگان نیز خودداری نموده و در عین حال

۷ - جدول ۳ - مقایسه پیش‌بینی‌ها و واقعیت‌های مرتبط با پاندمی جدید آنفلوآنزا

| پیش‌بینی‌های سال ۲۰۰۳ ^(۳) | واقعیت‌های سال ۲۰۰۹ |
|---|--|
| ویروس پاندمی جدید نیز همچون پاندمی‌های قبلی ممکن است در منطقه جنوب شرقی آسیا ظهور کند | ویروس A(H1N1) جدید موسوم به ویروس آنفلوآنزای خوکی، در قاره آمریکا ظهور نمود ^(۴،۱) |
| ویرولانسی خود را از ویروس A(H5N1) پرندگان، کسب خواهند نمود. | ژنوم ویروس جدید، ترکیبی از ویروس آنفلوآنزای پرندگان، آنفلوآنزای خوکی و آنفلوآنزای انسانی است ^(۱۸) |
| با وقوع تغییرات ژنتیک و بازترتیبی لازم، و دریافت قابلیت سرایت از انسان به انسان از یکی از ویروس‌های انسانی، به سرعت در سراسر جهان، منتشر و چندین موج همه‌گیری حادث میگردد | همانگونه که پیش‌بینی کرده‌اند پاندمی جدید در سایه شهرنشینی و افزایش میزان و سرعت جابجایی انسانها و سایر نموده‌های جهانی شدن، با سرعتی بیش از پاندمی‌های مشابه، منتشر شده است ^(۶) |
| عده کثیری از مردم جهان در سنین مختلف دچار بیماری خواهند شد | با گذشت حدود چهار ماه فقط حدود یکصدهزار نفر دچار این بیماری شده‌اند که رقم بسیار پایینی است و هنوز موج‌های بعدی نیز به وقوع نپیوسته است ^(۱۹) |
| شالوده فعالیت‌های اجتماعی و اقتصادی در بسیاری از کشورها از هم خواهد گسیخت | با توجه به حدت پایین ویروس H1N1 و در دسترس بودن دارو و تجهیزات لازم مشکلات اجتماعی - اقتصادی مهمی برای هیچیک از کشورها به وجود نیامده است |
| بعضی از گروه‌های سنی، متحمل میزان مرگ بالایی خواهند شد | تاکنون کمترین میزان مرگ ممکن (کمتر از نیم درصد) در گروه‌های سنی مختلف رخ داده است ^(۱۹) |
| وسعت گرفتاری سالمندان، بستگی به تماس قبلی آنان با ویروس‌های آنفلوآنزای مشابه ویروس پاندمی دارد. | پیش‌بینی کاملاً واقع‌بینانه‌ای است و لذا با توجه به تماس قبلی سالمندان با ویروس‌های پاندمی ۱۹۱۸، ۱۹۷۶ و ... میزان موارد و مخاطرات ناشی از بیماری جدید در سالمندان، به مراتب کمتر از سایر سنین است |
| عمق فاجعه به قدری زیاد خواهد بود که حتی کشورهای توسعه‌یافته، قادر به رفع نیازهای فوری سیستم بهداشتی - درمانی نخواهند بود | با توجه به حدت پایین ویروس H1N1 و دارو و تجهیزات لازم نه تنها کشورهای صنعتی پیشرفته بلکه سایر کشورها نیز به خوبی از عهده ساماندهی آن برآمده‌اند |
| یک‌سوم کلیه نیروها کارایی خود را از دست میدهند | خوشبختانه تا کنون چنین اتفاق شومی رخ نداده است |
| آنچه که تعیین‌کننده واقعی خواهد بود عبارت است از: ویرولانسی و قابلیت سرایت ویروس پاندمی و میزان حساسیت جامعه جهانی در مقابل ویروس جدید | این واقعی‌ترین پیش‌گویی است. و لذا با توجه به پایین بودن ویرولانسی و مقاومت نسبی بعضی از گروه‌های سنی و بویژه افراد ۶۰ ساله و بالاتر، پاندمی فعلی به سبکترین و خفیف‌ترین شکل ممکن، حادث گردیده است |

اقدامات کنترلی لازم جهت محدودسازی بیماری در جمعیت پرندگان را انجام داده‌اند و لذا عدم گزارش‌دهی آن به معنی عاری بودن آن کشورها از ویروس مزبور، نمی‌باشد.

۸ - مکانیسم وقوع همه‌گیری‌ها و جهانگیری‌های آنفلوآنزا

تغییرپذیری ویروس آنفلوآنزا

مطالعات سرمی، نشان داده است که ویروس آنفلوآنزا موتانت‌های آنتی‌ژنی فراوانی دارد و بررسی تغییرات آنتی‌ژنی، توجیه‌کننده وجود استعداد ایجاد همه‌گیری به وسیله ویروس مورد بحث می‌باشد زیرا با تغییرات تدریجی یا ناگهانی که متحمل می‌شود در مقاطع زمانی مختلف، مجدداً افراد جامعه، نسبت به آن حساس می‌گردند و زمینه برای وقوع یک همه‌گیری یا جهانگیری، فراهم می‌شود.

تغییرات آنتی‌ژنی، تنها در پروتئین‌های N (نورآمینیداز) و H (هموآگلوتینین) ویروس آنفلوآنزا رخ می‌دهد و اهمیت H بیشتر از N است زیرا H بیشتر از N دستخوش اینگونه تغییرات، واقع می‌شود و ضمناً آنتی‌بادی ضد H باعث خنثی کردن ویروس نیز می‌گردد. شایان ذکر است که به تغییرات آنتی‌ژنی ویروس آنفلوآنزا "دریافت آنتی‌ژنی" (تغییرات جزئی) و "شیفت آنتی‌ژنی" (تغییرات گسترده) اطلاق می‌شود.

دریافت آنتی‌ژنی (Antigenic drift)

به تغییرات جزئی و نسبتاً کوچکی که همه ساله و یا هرچند سال یک بار در ویروس آنفلوآنزای تایپ A رخ می‌دهد دریافت آنتی‌ژنی گفته می‌شود و هر ساب تایپی به وسیله هموآگلوتینین و نورآمینیداز مربوطه نامگذاری می‌گردد. تاکنون در ویروس‌های آنفلوآنزای انسانی، ۳ هموآگلوتینین H1 و H2 و H3 و ۲ نورآمینیداز N1 و N2 شناخته شده است. هر سوش ویروس به وسیله محل و سال مشتق شدن آن از ساب تایپ ویروس، مشخص می‌گردد مثلاً منظور از H3N2 / ۷۷ تکزاس / A ویروس آنفلوآنزای تایپ A و ساب تایپ H3N2 است که برای اولین بار در سال ۱۹۷۷ در تکزاس یافت شده است.

به طور کلی پذیرفته شده است که دریافت آنتی‌ژنی، ناشی از جهش‌هایی است که در قطعات RNA کُد شده برای هموآگلوتینین یا نورآمینیداز (با شیوع بیشتری برای هموآگلوتینین) رخ داده و منجر به تغییر در یک یا چند اسیدآمینینه در ساختمان پروتئینی می‌شود و لذا تغییرات مختصری در خاصیت آنتی‌ژنی ویروس بوجود می‌آید. این ویروس که دستخوش تغییرات جزئی واقع شده نسبت به ویروس قبلی جهت انتقال فرد به فرد، مناسب‌تر می‌باشد زیرا مقاومت نسبت به آن کمتر از ویروس قبلی است (انتخاب ایمونولوژیک).

شیفت آنتی‌ژنی (Antigenic shift)

جهانگیری‌ها یا پاندمی‌های بزرگ آنفلوآنزا معمولاً ناشی از شیفت آنتی‌ژنی این ویروس می‌باشد. طی شیفت آنتی‌ژنی، تغییرات ویروسی، خیلی شدیدتر از تغییرات ناشی از دریافت آنتی‌ژنی است و لذا معمولاً مصنوعیتی علیه ویروس جدید در بین افراد جامعه وجود نخواهد داشت مگر در موارد استثنایی. شایان ذکر است که ممکن است هیچ گونه ارتباط سرولوژیکی بین هموآگلوتینین و نورآمینیداز ویروس جدید و قدیم وجود نداشته و یا ارتباط اندکی وجود داشته باشد و لذا ویروس جدید، با اسم دیگری نامیده می‌شود. از طرفی ممکن است ویروس جدید، یکی از ویروس‌هایی باشد که چندین سال قبل نیز وجود داشته و سالخورده‌گان جامعه که قبلاً با آن مواجه شده‌اند

در مقابل پاندمی جدید ناشی از ظهور مجدد آن مصون باشند. مثلاً مصونیت افراد ≥ 60 ساله در مقابل ویروس A(H1N1) در سال ۱۹۷۷ که طبق جدول ۴ بار دیگر در سال ۱۹۱۸ نیز عامل جهانگیری گسترده‌ای بوده است و یا مقاومت خیلی بالای همین گروه سنی در مقابل ویروس عامل پاندمی سال ۲۰۰۹^(۲۰).

جدول ۴ - ارتباط ساب تایپ‌های مختلف ویروس آنفلوآنزای تایپ A با پاندمی این بیماری

| سال وقوع | نامگذاری | شدت |
|----------|----------|-------|
| ۱۸۸۹ | H3N2 | شدید |
| ۱۹۰۱ | H3N8 | متوسط |
| ۱۹۱۸ | H1N1 | شدید |
| ۱۹۵۷ | H2N2 | شدید |
| ۱۹۶۸ | H3N2 | متوسط |
| ۱۹۷۷ | H1N1 | خفیف |

ویروس آنفلوآنزا ویژگی دیگری نیز دارد که در خور تعمق بهداشت عمومی است. به طوری که ویروس‌های تایپ A و از جمله ساب تایپ‌های موجود در بین گونه‌های مختلف حیوانات، قادر به تبادل ژنی، ممزوج شدن و ترتیب مجدد ژنتیک با یکدیگر می‌باشند که نهایتاً به شیفت آنتی‌ژنی و تولید یک ساب تایپ کاملاً متفاوت با هر دو ویروس ممزوج شده، منجر شده و پاندمی جدیدی را آغاز می‌کند و بدیهی است که ویروس جدید به منظور کسب قابلیت سرایت از انسانی به انسان دیگر و تداوم در بین جوامع انسانی، لازم است به تبادل ژنی و دریافت ژن از ویروس آنفلوآنزای انسانی نیز بپردازد. که آنهم در صورت ورود همزمان ویروس‌های انسانی و نوع پرندگان، در بدن انسان‌ها (مثلاً کارکنان مرغداری‌ها) ممکن است تحقق پیدا کند^(۲۱).

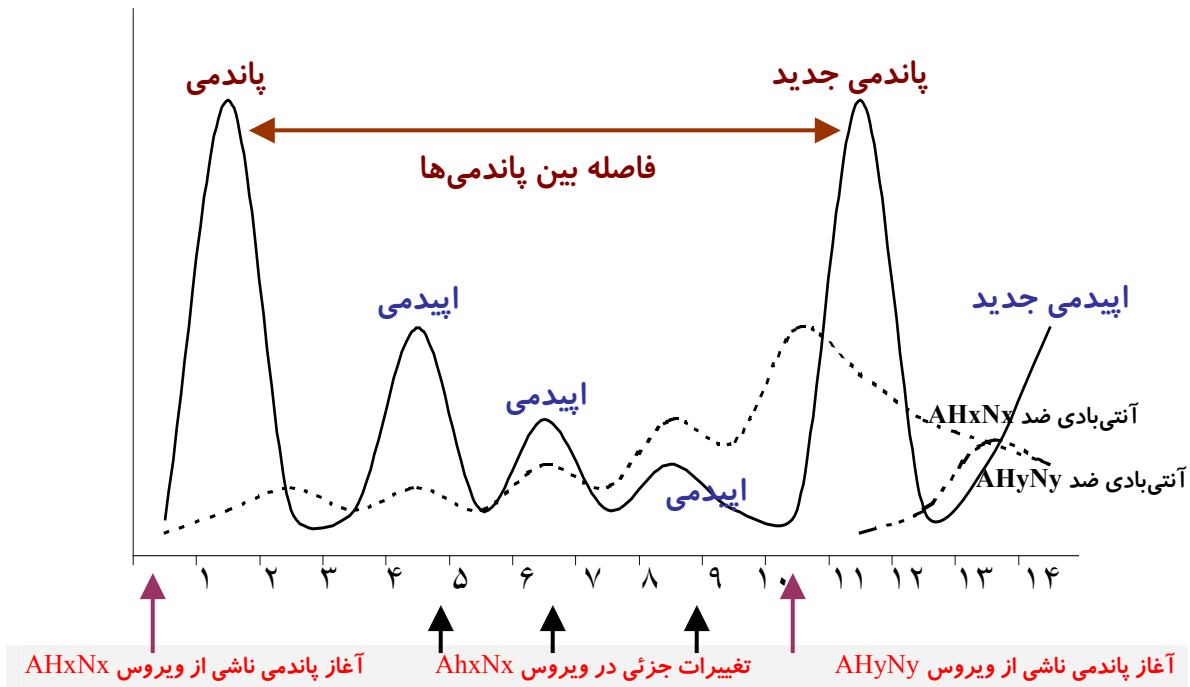
در مجموع، نگرانی محافل بهداشتی در سطح جهان، صرفاً ناشی از تلف شدن میلیون‌ها پرنده یا ابتلاء قطعی کمتر از ۴۰۰ نفر انسان طی چند سال گذشته و حتی ادامه طولانی مدت این روند، نمی‌باشد! بلکه نگرانی اصلی این است که ممکن است به علت تبادلات ژنتیک ویروس شدیداً بیماریزای پرندگان (H5N1) با ویروس آنفلوآنزای تایپ A انسانی، شیفت آنتی‌ژنی به مفهومی که توضیح داده شد، رخ دهد و در سایه آن صفت بیماریزایی و کشندگی شدید از ویروس پرندگان و صفت قابلیت سرایت شدید انسان به انسان از ویروس انسانی به ویروس نوپدید، منتقل شود و ویروس جدید با ویژگی‌های بیماریزایی و کشندگی شدید و در عین حال، قابلیت سرایت بسیار زیاد، جایگزین ویروس انسانی فعلی شود و با ایجاد جهانگیری بی‌سابقه‌ای در عرض کمتر از سه ماه در کلیه نقاط جهان، منتشر و عده کثیری را به هلاکت رساند.

و مبادا با وقوع همه‌گیری آنفلوآنزای A(H1N1) سال ۲۰۰۹
نگرانی ناشی از پیشرفت پاندمی آنفلوآنزای A(H5N1) برطرف شود

مکانیسم احتمالی روند همه‌گیری

وقتی در اثر شیفت آنتی‌ژنی، یک ویروس جدید که آن را در اینجا A(HxNx) می‌نامیم وارد جامعه‌ای شود که فاقد آنتی‌بادی برعلیه آن هستند پاندمی آنفلوآنزا رخ خواهد داد (نمودار ۱). ولی به تدریج با تولید آنتی‌بادی بر علیه ویروس جدید، میزان مصونیت جامعه در مقابل آن افزایش می‌یابد و شرایطی را فراهم می‌کند که ساب تایپ اولیه دیگر قادر به بیماریزایی نمی‌باشد. اما ویروس نیز تسلیم چنین شرایطی نمی‌شود و تغییرات آنتی‌ژنی مختصری در آن ایجاد میشود که دریافت آنتی‌ژنی نامیده می‌شود و میزان ایمنی نسبت به آن کمتر از سوش اصلی می‌باشد و بازم در سال‌های بعد اپیدمی‌های مکرری به وسیله سوش‌هایی که دستخوش دریافت آنتی‌ژنی واقع

شده‌اند رخ می‌دهد و پس از ۱۰-۳۰ سال (در پاندمی جدید، بیش از ۴۰ سال) که از چرخش این ویروس گذشت ایمنی جامعه نسبت به تمامی ساب تایپ‌های تغییر یافته آن به میزان چشمگیری افزایش می‌یابد و شرایط، جهت انتشار ویروس کاملاً جدید و وقوع جهانگیری بعدی فراهم می‌گردد.



نمودار ۱ - مکانیسم روند همه‌گیری و جهانگیری آنفلوآنزا براساس دریافت و شیفت آنتی‌ژنی

چنین ویروسی از بازترتیبی یا ترتیب مجدد ژنتیک (Genetic Reassortment) سرچشمه می‌گیرد و بنابراین ویروس جدید یک آنتی‌ژن جدید H یا N و یا هر دو را کسب می‌نماید به طوری که به نحو چشمگیری با ساب تایپ A(HxNx) کاملاً تفاوت دارد و لذا به A(HyNy) تبدیل می‌شود و وقتی چنین ویروسی به جریان بیفتد پاندمی بعدی رخ داده و روند قبلی تکرار خواهد شد. ارتباط ساب تایپ‌های مختلف ویروس آنفلوآنزای تایپ A با پاندمی آنفلوآنزا در قرن گذشته در جدول ۴، نشان داده شده است.^(۲۲)

