

کتاب جامع

بهداشت عمومی

فصل ۴ / گفتار ۲۱ / دکتر مصطفی صالحی وزیری، دکتر احسان مصطفوی،

دکتر محمد حسن پوریای ولی، دکتر مهدی فضلعلی پور

پشه‌های آئدس و برخی از بیماری‌های منتقله از طریق آن‌ها

فهرست مطالب

اهداف درس	۲۰۰۱
پشه‌های آئدس:	۲۰۰۱
روش‌های کنترل پشه‌ها:	۲۰۰۴
چالش‌های موثر در افزایش گسترش پشه‌ها:	۲۰۰۵
بیماری‌های منتقله از پشه‌های آئدس	۲۰۰۶
الف- بیماری تب دنگی	۲۰۰۶
ویروس شناسی:	۲۰۰۶
اپیدمیولوژی:	۲۰۰۷
پیشگیری:	۲۰۱۴
ب - تب زرد	۲۰۱۴
ویروس شناسی:	۲۰۱۴
اپیدمیولوژی:	۲۰۱۵
پیشگیری:	۲۰۱۹
ج- زیکا	۲۰۲۰
ویروس شناسی:	۲۰۲۰
اپیدمیولوژی:	۲۰۲۰
پیشگیری:	۲۰۲۵
د- چیکونگونیا	۲۰۲۵
ویروس شناسی:	۲۰۲۵
اپیدمیولوژی:	۲۰۲۶
پیشگیری:	۲۰۲۹
منابع:	۲۰۲۹

پشه‌های آئدس و برخی از بیماری‌های منتقله از طریق آن‌ها Aedes mosquitoes and some diseases transmitted by them

دکتر مصطفی صالحی وزیری*، دکتر احسان مصطفوی**، دکتر محمد حسن پوریای ولی*،
دکتر مهدی فضلعلی پور*

* بخش آربوویروس‌ها و تب‌های خونریزی دهنده ویروسی انستیتو پاستور ایران

** بخش اپیدمیولوژی و آمار زیستی، مرکز تحقیقات بیماری‌های نوپدید و بازپدید، انستیتو پاستور ایران

اهداف درس

انتظار می‌رود فراگیرنده پس از گذراندن این درس بتواند:

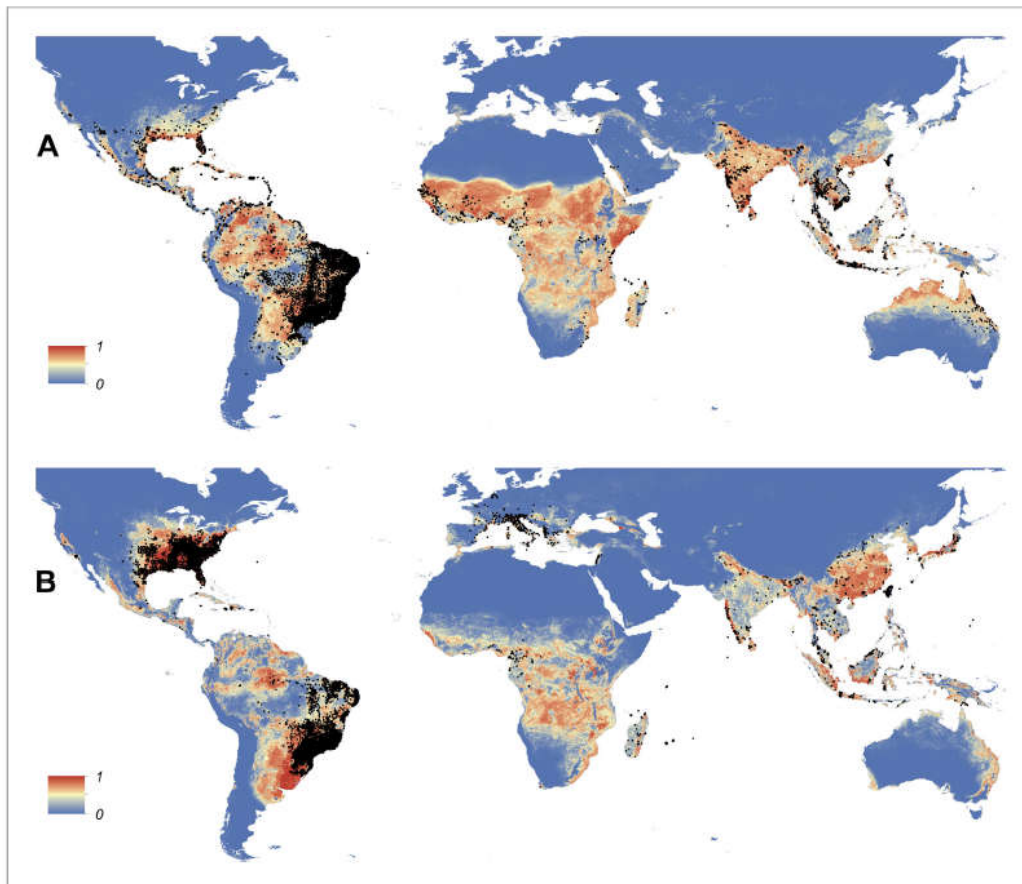
- اهمیت بهداشتی پشه‌های آئدس اجیپتی و آئدس آلبوپیکتوس را بیان کند.
- ویژگی‌های پشه‌های آئدس اجیپتی و آئدس آلبوپیکتوس را فهرست نماید.
- روش‌های کنترل پشه‌های آئدس اجیپتی و آئدس آلبوپیکتوس را شرح دهد.
- مهمترین بیماری‌های منتقله از طریق پشه‌های آئدس اجیپتی و آئدس آلبوپیکتوس را فهرست نماید.
- وضعیت جهانی و منطقه‌ای بیماری‌های تب‌دنگی، تب‌زرد، زیکا و چیکونگونیا را تشریح نماید.
- عوامل موثر بر افزایش بیماری‌های منتقله از طریق پشه‌های آئدس را توضیح دهد.
- چرخه انتقال بیماری‌های تب‌دنگی، تب‌زرد، زیکا و چیکونگونیا را شرح دهد.
- بیماری‌زایی و علائم بالینی بیماری‌های تب‌دنگی، تب‌زرد، زیکا و چیکونگونیا را توضیح دهد.
- روش‌های پیشگیری و درمان بیماری‌های تب‌دنگی، تب‌زرد، زیکا و چیکونگونیا را بیان کند.
- روش‌های تشخیص آزمایشگاهی بیماری‌های تب‌دنگی، تب‌زرد، زیکا و چیکونگونیا را فهرست نماید.

پشه‌های آئدس:

پشه‌ها جزو خانواده حشرات دوبرال به نام کولیسیده^۱ می‌باشند. آنوفل‌ها، کولکس (پشه معمولی) و آئدس‌ها از دسته‌های مهم پشه‌ها هستند. بیش از ۲۸۰۰ گونه پشه در سراسر جهان وجود دارد. بیماری‌های منتقله

^۱ Culicidae

از پشه برای ساکنان برخی مناطق خاص، نگرانی همیشگی محسوب می‌شوند و بیشتر آن‌ها علاج‌ناپذیرند. سالانه ۲-۳ میلیون نفر در سراسر جهان توسط گزش پشه‌ها جان خود را از دست می‌دهند. بیماری‌های عفونی که از طریق حشرات خونخوار سرایت می‌کنند، در حال گسترش در دنیا هستند. تحولات شدید آب و هوایی شرایط را برای آن‌ها آسان‌تر می‌سازد. در این میان پشه‌های جنس آئدس^۲ از نظر انتقال بیماری‌های عفونی نوپدید و بازپدیدی مثل تب دنگی^۳، تب زرد^۴، زیکا و چیکونگونیا^۵، اهمیت زیادی دارند.



شکل ۱. توزیع جغرافیایی پشه‌های آئدس اجیپتی (A) و آئدس آلبوپیکتوس (B).

(منبع: Kraemer et al. eLife 2015;4:e08347. DOI: 10.7554/eLife.08347)

مهمترین پشه‌های آئدس، پشه‌های آئدس اجیپتی^۶ و آئدس آلبوپیکتوس^۷ می‌باشند. این پشه‌ها متعلق به جنس *Aedes* (*Stegomyia*) می‌باشند. منشا پشه آئدس اجیپتی که به آن "پشه تب زرد" نیز گفته می‌شود قاره

^۲ Aedes

^۳ Dengue Fever

^۴ Yellow Fever

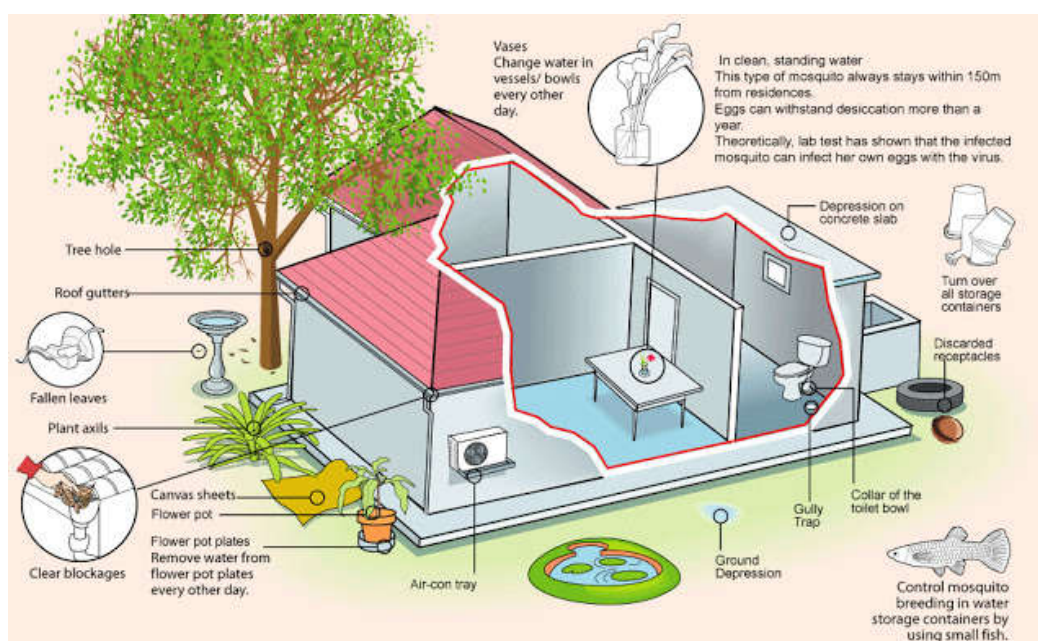
^۵ Chikungunya

^۶ *Aedes aegypti*

^۷ *Aedes albopictus*

آفریقا بوده است و در حال حاضر در تمام قاره‌ها وجود دارد. خواستگاه پشه آئدس آلبوپیکتوس که به "پشه ببر آسیایی"^۸ نیز معروف است آسیا می‌باشد و مشابه پشه آئدس اجیپتی در کشورهای هر ۵ قاره پراکنده شده است (شکل ۱).

پشه آئدس اجیپتی دارای ویژگی‌های منحصر به فردی است که آن را مبدل به یکی از موفق‌ترین ناقلین آربوویروس‌ها^۹ (ویروس‌هایی که از طریق بندپایان منتقل می‌شوند) کرده است. آئدس اجیپتی بیشتر محدود به مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری است. این پشه یک گونه اهلی محسوب می‌شود و تمایل بسیار بالایی به زندگی در زیستگاه‌های انسانی دارد و در وسایل دست ساز بشر از جمله تایلر خودروها، قوطی کنسرو، گلدان و ... تخم گذاری می‌کند. پشه آئدس اجیپتی ماده برای هر دوره تخم گذاری به خونخواری از یک نفر اکتفا نمی‌کند بلکه چندین نفر را مورد گزش قرار می‌دهد؛ بنابراین میزان انتقال آلودگی ویروس توسط این پشه بسیار بالا است. به علاوه این گونه در روز خونخواری می‌کند و بنابراین انسان بیشتر در معرض خطر گزش قرار خواهد گرفت. مهمتر از همه، پشه آئدس اجیپتی تقریباً تنها از انسان خونخواری می‌کند.



شکل ۲. مکانهای تخم گذاری پشه‌های آئدس.

پشه‌های آئدس در آب‌های تمیز و جمع شده در انواع ظروف و حفرات از جمله در برگ‌ها، سوراخ درختان، ناودان، گلدان‌ها، تایلرهای مستعمل، قوطی‌ها و ... تخم گذاری می‌کنند. توصیه می‌شود آب گلدان‌ها هر دو روز یک مرتبه تعویض گردد. برای جلوگیری از جمع شدن آب باران در ظروف، درب آن‌ها بسته شود و یا اینکه وارونه بر روی زمین قرار گیرند. استفاده از ماهی‌های کوچک در مخازن آب غیر شرب می‌تواند باعث کنترل پشه‌ها گردد.

(منبع: <http://denguepatrolskpj.blogspot.com/2015/10/dengue-and-aedes-aegypti-mosquito.html>)

^۸ Asian tiger mosquito

^۹ Arboviruses: Arthropod Borne Viruses

پشه آئدس آلبوپیکتوس هم در زیستگاههای انسانی و هم در حیات وحش پرورش می‌یابد. این گونه علاوه بر مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری در مناطق معتدل نیز مشاهده می‌شود. آئدس آلبوپیکتوس یک پشه مهاجم می‌باشد و بر خلاف آئدس اجیپتی، این گونه هم از انسان‌ها و هم از دیگر گونه‌ها خونخواری می‌کند که این موضوع می‌تواند باعث افزایش انتقال عفونت‌های زئونوز به انسان گردد. تخم این پشه می‌تواند شرایط سرد زمستان را تحمل نماید.

این پشه‌ها معمولاً در ظروف و محفظه‌های حاوی آب تمیز و راکد (مثل سوراخ موجود در درخت‌ها، قوطی‌ها، گلدان‌ها، تیرهای مستعمل و ...) تخم‌گذاری می‌کنند (شکل ۲). تنها پشه جنس ماده برای کسب مواد مورد نیاز برای ایجاد و بلوغ تخم‌های خود به پروتئین نیاز دارد که با خونخواری تامین می‌نماید. هر پشه ماده معمولاً ۲ تا ۳ روز پس از خونخواری می‌تواند حدود ۵۰ تا ۱۰۰ عدد تخم بگذارد. تخم‌گذاری بر روی سطح آب انجام می‌شود و تخم‌ها معمولاً طی ۲ روز به لارو و سپس به سفیره و در نهایت به پشه بالغ تکامل می‌یابند.

روش‌های کنترل پشه‌ها:

با توجه به اینکه علیه اکثر ویروس‌های منتقله از طریق پشه‌ها واکسن موثر و مورد تایید و همچنین داروی ضد ویروسی وجود ندارد در حال حاضر بهترین روش پیشگیری و کنترل این دسته از بیماری‌ها، کنترل ناقلین آن‌ها می‌باشد. کنترل پشه‌ها نیازمند اقدامات چند جانبه از جمله استفاده از ابزارهای مختلف بر علیه پشه‌ها مثل کنترل شیمیایی، کنترل بیولوژیک، کنترل ژنتیکی و در کنار آن مدیریت محیط زیست به منظور کاهش مکان‌های پرورش پشه می‌باشد.

هدف از مدیریت محیط زیست، کاهش جمعیت پشه‌ها و همچنین کاهش مواجهه انسان با پشه با از بین بردن، تغییر و یا جابه جایی مکانهای پرورش پشه می‌باشد. این تغییرات می‌تواند شامل تغییر در سیستم سنتی ذخیره آب (مثل لوله کشی کردن)، تخلیه مکرر آب ظروف مثل گلدان‌ها، مدیریت ذخیره تیرهای مستعمل و محفظه‌های دیگر به نحوی که آب باران در آن‌ها نفوذ نکند، مدیریت زباله‌ها و استفاده از توری در مقابل درب‌ها و پنجره‌ها باشد. کنترل شیمیایی پشه‌ها شامل استفاده از سموم از بین برنده لارو و پشه بالغ نظیر Dichlorodiphenyltrichloroethane، Organophosphates، Carbamates و Pyrethroids می‌باشد. کنترل بیولوژیک شامل استفاده از گونه‌های تغذیه کننده از پشه‌ها، انگل‌ها و گونه‌های رقیب می‌باشد. استفاده از گونه‌هایی که از لارو پشه‌ها تغذیه می‌کنند مثل ماهی‌ها، پشه Toxorhynchites و سنجاچک از جمله این اقدامات است. رها سازی پشه‌های آلوده به باکتری Wolbachia نیز می‌تواند در کاهش میزان آلودگی ویروسی پشه‌ها موثر باشد. آلودگی پشه‌های آئدس با این باکتری منجر به کاهش میزان انتقال ویروس توسط این ناقلین می‌شود. به علاوه میزان باروری پشه‌های آلوده به باکتری Wolbachia نیز کاهش می‌یابد.

اقدامات کنترل ژنتیکی بر اساس کاهش جمعیت پشه‌ها از طریق دستکاری ژنتیکی می‌باشد. در این راستا دو نوع پشه دستکاری شده شامل "پشه‌های دارای ژن کشنده" و "پشه‌های عقیم" تولید شده اند. در مورد گروه اول، نسل بعدی حاصل از آمیزش با پشه‌های نر حامل ژن کشنده قبل از رسیدن به مرحله بلوغ از بین می‌روند. در مورد گروه دوم، آزاد سازی پشه‌های نر عقیم به تعداد زیاد در محیط منجر به ایجاد رقابت با پشه‌های وحشی

بارور شده و میزان تولید مثل موفق را کاهش می‌دهد.

چالش‌های موثر در افزایش گسترش پشه‌ها:

عوامل مختلفی می‌تواند در تغییر گستره جغرافیایی توزیع پشه‌های آئدس موثر باشد که عبارتند از:

۱- گرم شدن زمین

فاکتورهای آب و هوایی به ویژه درجه حرارت، رطوبت و میزان بارش از عوامل مهم محیطی در پایداری ناقلین می‌باشند. عواملی از قبیل پایداری پشه، سرعت تکثیر و توانایی انتقال ویروس به طور مستقیم می‌تواند تحت تاثیر درجه حرارت قرار گیرد. این ویژگی‌ها رابطه غیر خطی با دما دارند و در دمای بهینه بهترین کارایی مشاهده می‌شود. بنابراین گرم شدن زمین در نواحی سرد منجر به ایجاد درجه حرارت نزدیکتر به دمای بهینه فعالیت پشه و بنابراین افزایش انتقال ویروس می‌گردد و در نواحی که در حال حاضر دمای مناسب برای فعالیت پشه‌ها وجود دارد گرم شدن می‌تواند تاثیر منفی بر فعالیت پشه‌ها داشته باشد.

۲- افزایش شهرنشینی

پشه‌های آئدس در کنار ما و در زیستگاه‌هایی که انسان در ساخت آن‌ها مشارکت دارد زندگی می‌کنند. هر چند تراکم جمعیت انسان بیشتر باشد شرایط برای فراهم شدن انتقال بیماری‌های منتقله از طریق پشه در بین افراد بالاتر خواهد بود. از سال ۱۹۶۰ تا ۲۰۱۴ درصد شهرنشینی از ۳۴ درصد به ۵۴ درصد افزایش یافته است. دو اثر مهم شهرنشینی که می‌تواند باعث افزایش جمعیت پشه‌ها گردد عبارتند از: ۱) افزایش درجه حرارت که می‌تواند باعث تسهیل تکثیر پشه شود و ۲) افزایش تولید زیستگاه‌های مناسب برای پشه. اگرچه شهرسازی اقلیم و زیست گاه را تغییر می‌دهد این تاثیرات در مکان‌های مختلف به ندرت یکسان است. حرارت، رطوبت و تعداد مکان‌های پرورش پشه به شرایط اقتصادی، برنامه‌های کنترلی اجرا شده و نیز به فرهنگ هر منطقه بستگی دارد. با این وجود به طور کلی می‌توان گفت در صورتی که گسترش شهرها بدون برنامه و مدیریت مناسب باشد کاهش بهداشت، کاهش زیرساخت‌های مدیریت آب، عدم مدیریت صحیح فاضلاب و بنابراین افزایش زیستگاه‌های پشه‌ها دور از انتظار نیست.

۳- سوء مدیریت منابع آب

نگهداری نادرست منابع آب می‌تواند منجر به افزایش جمعیت پشه‌ها بشود. اعمال سیاست‌های ذخیره آب باران در مناطق گرمسیری در استرالیا منجر به افزایش استفاده مردم از تانکهای ذخیره آب باران گردید تا کاهش منابع آب را جبران کنند در حالی که به طور ناخواسته این موضوع باعث افزایش زیستگاه‌های پشه‌ها و باعث گسترش پشه آئدس اجبیتی از کوینزلند استرالیا به دیگر نواحی آن گردید. بنابراین در هنگام گسترش ذخایر آب به روش‌های سنتی باید احتمال افزایش زیستگاه‌های پشه را نیز مدنظر قرار داد. این موضوع به ویژه در مناطق گرمسیری که با چالش کم آبی روبرو هستند دارای اهمیت می‌باشد.

۴- افزایش مسافرت‌های بین‌المللی

روند غیر قابل کنترل جهانی شدن تاثیر شگرفی بر روی جابجایی کالا و انسانها در سراسر جهان داشته است و با امکان مسافرت‌های بین‌المللی در مدت زمان اندک احتمال جابه جایی تخم پشه‌ها و به علاوه پشه‌های بالغ به مناطق دور دست به طور قابل توجهی افزایش یافته است.

در مورد پشه‌های آئدس، انتقال تخم و پشه بالغ از طریق تجارت کالاهایی نظیر تایرهای نو و مستعمل و گیاه بامبو از مناطق اندمیک به مناطق غیر آلوده به راحتی امکان پذیر است. به علاوه در جایی که ناقل ویروس از قبل حضور داشته است بازگشت یا مسافرت افرادی که آلوده هستند و ویروس را در خون خود دارند می‌تواند منجر به آلودگی پشه‌ها و اندمیک شدن بیماری در آن منطقه شود. ورود ویروس چیکونگونیا به ایتالیا و ویروس زیکا به برزیل از این طریق بوده است.

۵- مقاومت به حشره کش‌ها

اگر چه حشره کش از مهم‌ترین ابزارهای کنترل ناقلین هستند ولی مقاومت حشرات به آن‌ها شایع بوده و موارد مختلفی از مقاومت حشره کشها گزارش شده است. مکانیسم مقاومت به دلیل بروز موتاسیون ایجاد کننده مقاومت و یا افزایش بیان ژن‌های مهار کننده اثر آفت کش می‌باشد.

۶- تغییر ویروس‌ها

با توجه به اینکه ژنوم ویروس‌هایی که از طریق پشه‌ها انتقال می‌یابد اغلب از جنس RNA می‌باشد، تغییرات ژنتیکی در این ویروس‌ها زیاد می‌باشد. این تغییرات می‌تواند تمایل تکثیر ویروس را در ناقلین و بنابراین گستره جغرافیای ویروس تحت تاثیر قرار بدهد. مثال بارز این موضوع افزایش تمایل تکثیر سوش جهش یافته ویروس چیکونگونیا در پشه‌های آئدس آلبوپیکتوس بوده است. در این سوش تنها تغییر یک آمینواسید در پوشش ویروس به طور قابل توجهی تکثیر آن را در پشه آئدس آلبوپیکتوس افزایش داده است.

بیماری‌های منتقله از پشه‌های آئدس

در این قسمت به مرور بیماری‌های اصلی منتقله از پشه‌های آئدس پرداخته می‌شود:

الف- بیماری تب دنگی

ویروس شناسی:

ویروس دنگی^{۱۰} عضو خانواده فلاوی ویریده^{۱۱} بوده و در جنس فلاوی ویروس^{۱۲} طبقه بندی می‌گردد. این ویروس دارای ۴ سروتیپ به نامهای دنگی-۱، دنگی-۲، دنگی-۳ و دنگی-۴ می‌باشد که هر ۴ ویروس قادر به ایجاد عفونت و بیماری در انسان می‌باشند. عفونت با هر سروتیپ منجر به ایجاد ایمنی مادال عمر در مقابل همان سروتیپ می‌گردد و قادر به ایجاد مصونیت در برابر دیگر سروتیپ‌ها نمی‌باشد. مشابه دیگر فلاوی ویروس‌ها،

¹⁰ Dengue virus

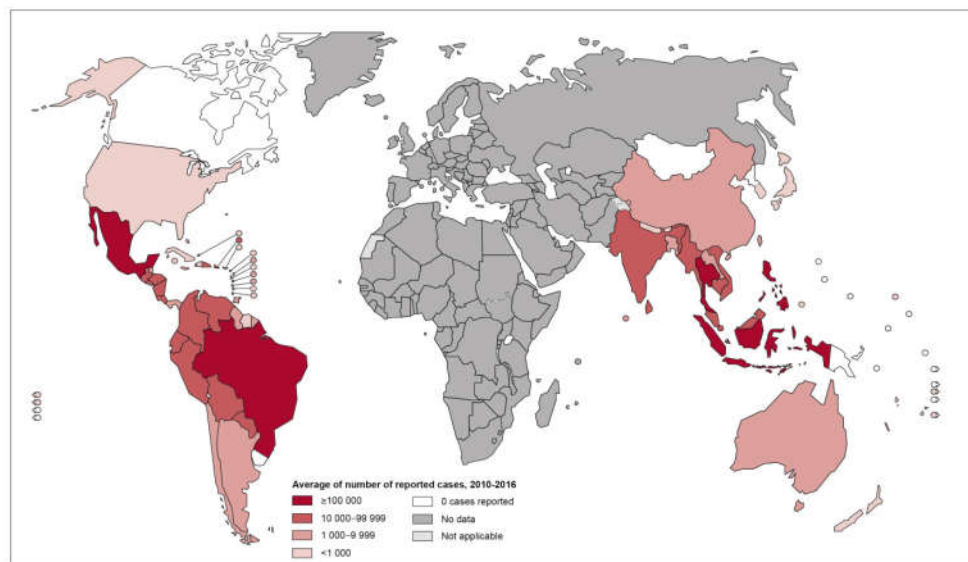
¹¹ Flaviviridae

¹² Flavivirus

ویروس دنگی کروی شکل، پوشش دار^{۱۳}، دارای قطری برابر با ۵۰ نانومتر، دارای کپسید بیست وجهی^{۱۴} و ژنوم RNA تک رشته‌ای با حس مثبت^{۱۵} و به طول تقریبی ۱۱ کیلو باز می‌باشد. ژنوم ویروس یک پلی پروتئین کد می‌کند که شامل ۳ پروتئین ساختاری و ۷ پروتئین غیر ساختاری است. پروتئین‌های ساختاری عبارتند از: کپسید، prM و E. پروتئین کپسید تشکیل دهنده کپسید ویروس می‌باشد و پروتئین‌های E و prM گلیکوپروتئین‌های انولوپ را شکل می‌دهند. گلیکوپروتئین E که در سطح ویروس قرار دارد مسئول اتصال به گیرنده سلول و ورود به آن می‌باشد. پروتئین‌های غیر ساختاری (NS1، NS2A، NS2B، NS3، NS4A، NS4B و NS5) در تکثیر ویروس و مقابله با پاسخ‌های سیستم ایمنی میزبان نقش دارند.

اپیدمیولوژی:

تب دنگی^{۱۶} نه تنها به عنوان گسترده ترین بیماری آربوویروسی در جهان مطرح است (شکل ۳) بلکه به عنوان سریعترین بیماری در حال گسترش در بین بیماری‌های آربوویروسی در جهان شناخته می‌شود؛ به طوریکه در طی ۵۰ سال گذشته میزان موارد بروز آن ۳۰ برابر افزایش داشته است. تعداد عفونت با ویروس دنگی ۳۹۰ میلیون مورد در هر سال تخمین زده شده است که از این میزان حدود ۱۰۰ میلیون نفر به بیماری بالینی مبتلا می‌شوند. شکل ۴ آمار سازمان جهانی بهداشت در مورد روند افزایش موارد مشکوک و تایید شده دنگی را از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۵ در جهان نشان می‌دهد.



شکل ۳. نقشه سازمان جهانی بهداشت از توزیع بیماری تب دنگی از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۶.

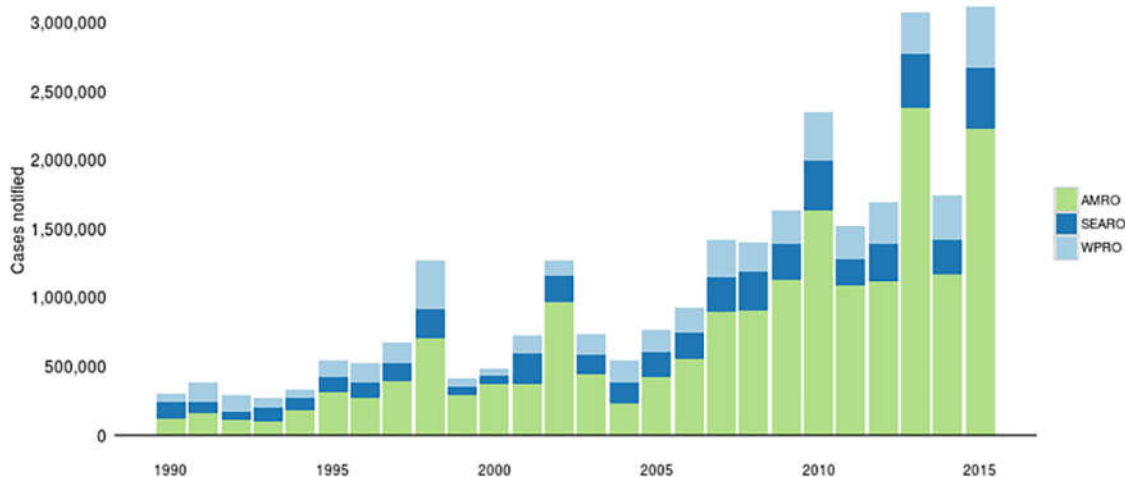
(منبع: <http://www.who.int/denguecontrol/epidemiology/en>)

¹³ Enveloped

¹⁴ Icosahedral capsid

¹⁵ Positive sense Single-Stranded RNA

¹⁶ Dengue Fever



شکل ۴. تعداد موارد بیماری دنگی گزارش شده توسط سازمان جهانی بهداشت در قاره آمریکا (AMRO)، جنوب شرق آسیا (SEARO) و اقیانوس آرام (WPRO) از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۵. (منبع: <http://www.who.int/denguecontrol/epidemiology/en>)

بیشترین موارد بیماری تب دنگی در قاره آسیا رخ می‌دهد. در جنوب شرق آسیا که ناقل اصلی ویروس دنگی (پشه آندس اجیپتی) به طور گسترده حضور دارد انتقال هیپر اندمیک هر ۴ سروتیپ ویروس مشاهده می‌شود. میزان بروز سالانه دنگی در کشورهای تایلند، ویتنام، اندونزی، مالزی و فیلیپین به ترتیب ۶ درصد، ۱۰ درصد، ۱۲ درصد، ۱۸ درصد، و ۲۴ درصد گزارش شده است. در جنوب آسیا از جمله هند نیز گردش هر ۴ سروتیپ به صورت هاپیر اندمیک گزارش شده است. در سال ۲۰۱۲ بیش از ۵۰ هزار مورد بیماری در هند به ثبت رسیده است که تقریباً ۲ برابر نسبت به دهه گذشته افزایش داشته است. در جزایر اقیانوس آرام، ناقل ویروس در اکثر مناطق به صورت بومی وجود دارد و موارد زیادی از بیماری در جزایر این منطقه گزارش شده است. در استرالیا پشه ناقل در قسمت شمال شرقی اندمیک است و ورود ویروس از جزایر مجاور منجر به اپیدمی بیماری در ناحیه کوئینزلند گردیده است.

در آفریقا اگرچه تب دنگی اندمیک است ولی به علت پایش ضعیف بیماری اطلاعات مناسبی در خصوص بار بیماری در دسترس نمی باشد. با این وجود شواهد موجود بیانگر افزایش تعداد طغیان‌ها در این قاره می‌باشند. در اروپا پشه آندس آلبویکتوس در بیشتر مناطق جنوبی این قاره حضور دارد. موارد بومی این بیماری در جنوب فرانسه و کرواسی در سال ۲۰۱۰ گزارش شده است. همچنین در سال ۲۰۱۲ طغیان دنگی در جزیره Madeira متعلق به کشور پرتغال رخ داده است.

این بیماری در نواحی زیادی از آمریکای مرکزی، جنوبی و حوزه دریای کارائیب، اندمیک می‌باشد. در خاورمیانه نیز پشه‌های ناقل بیماری در گردش می‌باشد و طغیانهای دنگی در پاکستان، عربستان سعودی و یمن گزارش شده است. پاکستان نیز در سال ۲۰۱۷ موارد زیادی از این بیماری را گزارش نمود به طوریکه تعداد مبتلایان به تب دانگ در ایالت سند پاکستان فقط در سال ۲۰۱۷، ۳۰۰۰ نفر بوده است. سالانه حدود ۵۰۰۰ بیمار تب دانگ نیز از عربستان سعودی گزارش می‌شود.

در ایران تا کنون مورد بومی بیماری به اثبات نرسیده است ولی با توجه به اندمیک بودن این بیماری در برخی از کشورهای همسایه از جمله پاکستان خطر طغیان بیماری در کشور احساس می‌شود. اولین مورد بیماری در ایران در سال ۱۳۸۷ شناسایی شد که مربوط به یک مسافر از کشور مالزی بود. آن سال به بعد موارد تب دنگی وارده^{۱۷} در مسافران کشورهای جنوب شرق آسیا شناسایی می‌شود. در یک مطالعه سرولوژی نیز حضور آنتی بادی ضد ویروس تب دنگی در ساکنین استان سیستان و بلوچستان نشان داده شده است، با این حال نتایج مثبت سرولوژی نمی‌تواند بیانگر عفونت قطعی تب دنگی باشد و شناسایی ژنوم یا جداسازی ویروس جهت تایید عفونت لازم است. با توجه به شناسایی پشه آئدس آلبوپیکتوس در مناطق محدودی از استان سیستان و بلوچستان در سال‌های ۱۳۸۸ و ۱۳۹۳ و همچنین رفت و آمد ساکنین این منطقه به کشور پاکستان خطر استقرار ویروس تب دنگی در این ناحیه از کشور را باید جدی گرفت. علاوه بر این، سایر مناطق جنوب و جنوب غربی کشور در حاشیه‌های خلیج فارس و دریای عمان، بستر مناسبی را برای رشد و تکثیر این پشه‌ها فراهم آورده است که پایش‌های منظم این مناطق برای بررسی پشه‌های در حال گردش لازم می‌باشد و در دست انجام می‌باشد. به علاوه گسترش پشه‌های آئدس اجیپتی و آلبوپیکتوس به کشورهای ترکیه، ارمنستان و گرجستان می‌تواند یک تهدید قابل توجه از نظر ورود این ناقلین به ایران از شمال غرب کشور و مسافران این کشورها تلقی گردد. لذا پایش مناطق شمال غربی کشور نیز به ویژه مبادی ورودی از این کشورها نیز از اهمیت بسزایی برخوردار است.

چرخه انتقال:

پشه‌های جنس آئدس مسئول انتقال ویروس دنگی می‌باشند. آئدس اجیپتی ناقل اصلی ویروس دنگی است. در مناطق گرمسیری این پشه در طول سال فعال بوده و بنابراین بیماری دنگی در تمام فصول مشاهده می‌شود. در مناطق معتدل با توجه به محدودیت فعالیت پشه‌ها انتقال ویروس معمولاً در فصل تابستان رخ می‌دهد. دوره حضور ویروس در خون (ویرمی^{۱۸}) در انسان تا هفته اول پس از آلودگی می‌باشد که در این زمان امکان انتقال ویروس به پشه‌های غیر آلوده در زمان خونخواری از فرد آلوده وجود دارد. پس از یک دوره ۱۰ الی ۱۴ روزه تحت عنوان دوره انکوباسیون خارجی^{۱۹} ویروس در غدد بزاقی پشه ناقل ظاهر می‌شود و پشه می‌تواند ویروس را به فرد دیگر انتقال بدهد. همانطور که قبلاً اشاره شد زیستگاه پشه آئدس اجیپتی در کنار جوامع انسانی می‌باشد و بنابراین یک گونه اهلی تلقی می‌گردد. بیشترین فعالیت خونخواری پشه آئدس اجیپتی صبح زود و نزدیک غروب می‌باشد. در مناطق گرمسیری که مخازن نگهداری آب آشامیدنی وجود دارد، ۱۰ الی ۲۰ پشه ماده آئدس اجیپتی در هر اتاق می‌تواند وجود داشته باشد که ۵ الی ۱۰ درصد از آن‌ها ممکن است به ویروس دنگی آلوده باشند. پشه آئدس اجیپتی برای تکمیل هر وعده خونخواری مورد نیاز برای تخم گذاری، چند نفر را نیش می‌زند که این موضوع منجر به افزایش میزان انتقال ویروس در یک جمعیت می‌گردد.

¹⁷ Imported Case

¹⁸ Viremia

¹⁹ Extrinsic Incubation Period

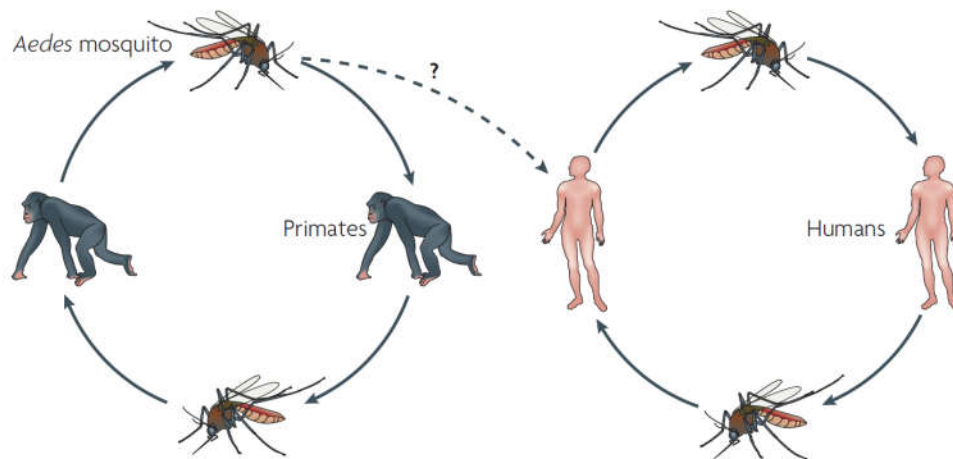
در برخی مناطق، پشه آئدس آلبوپیکتوس به عنوان ناقل ثانویه در انتقال ویروس دنگی بین انسان‌ها نقش دارد.

به طور کلی ویروس دنگی در دو سیکل در طبیعت گردش می‌کند (شکل ۵):

۱- سیکل انزوتیک (Sylvatic). در این سیکل که فقط در جنوب شرق آسیا و غرب آفریقا وجود، ویروس دنگی در بین پرماتها توسط پشه‌های مختلف جنس آئدس انتقال می‌یابد.

۲- سیکل اپیدمیک (Urban). در این چرخه که در تمام مناطق اندمیک مشاهده می‌شود ویروس در بین انسان‌ها توسط پشه آئدس اجیپتی و آلبوپیکتوس منتقل می‌شود.

علاوه بر نیش پشه، ویروس دنگی می‌تواند از طریق تماس با سرسوزن آلوده، پیوند مغز استخوان و انتقال خون نیز به انسان انتقال یابد.



شکل ۵. سیکل‌های گردش ویروس دنگی در طبیعت.

سمت چپ سیکل انزوتیک می‌باشد که ویروس بین پرمات‌ها در گردش است. این سیکل در جنگل‌ها رخ می‌دهد و مسئول انتقال پشه‌های آئدس جنگلی هستند. احتمال انتقال تصادفی ویروس به افرادی که در جنگل‌ها فعالیت دارند وجود دارد. سمت راست سیکل اپیدمیک می‌باشد که در جوامع شهری رخ می‌دهد. در این سیکل ویروس مستقیماً از انسانی به انسان دیگر توسط پشه‌های آئدس اجیپتی و آئدس آلبوپیکتوس انتقال می‌یابد.

(منبع: 528 – 518; 5: Nature reviews Microbiology 2007).

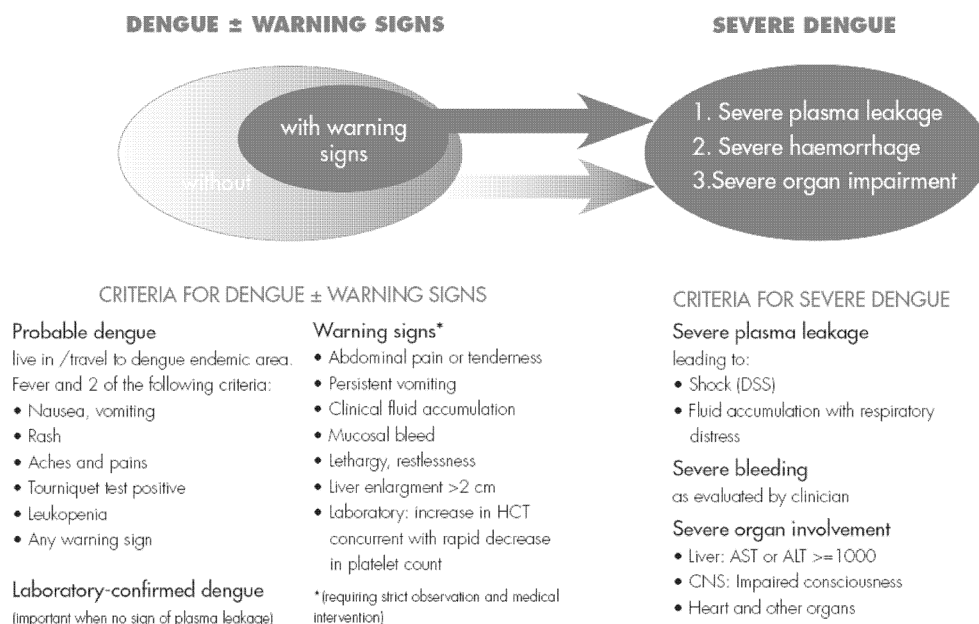
بیماری‌زایی:

اکثر موارد آلودگی با ویروس دنگی منجر به عفونت تحت بالینی می‌گردد که این میزان می‌تواند از ۴۰ تا ۸۰ درصد متغیر باشد. موارد علامت دار قبلاً به سه دسته تب دنگی، تب خونریزی دهنده دنگی^{۲۰} و سندروم شوک دنگی^{۲۱} تقسیم بندی می‌شد. امروزه بیماری بالینی در اثر دنگی به دو فرم کلاسیک دنگی (همراه با یا بدون علائم هشدار

²⁰ Dengue Hemorrhagic Fever

²¹ Dengue Shock Syndrome

دهنده) و دنگی شدید طبقه بندی می‌شود (شکل ۶). طبقه بندی جدید بیانگر این موضوع است که بیماری دنگی بسیار دینامیک بوده و فرم شدید می‌تواند در ادامه یک بیماری اولیه ملایم بروز نماید. سیر بالینی بیماری شامل سه مرحله تب دار^{۲۲}، بحرانی^{۲۳} و بهبودی^{۲۴} است (شکل ۷).



شکل ۶. طبقه بندی بیماری دنگی به ۲ فرم کلاسیک (که می‌تواند همراه با و یا بدون علائم هشدار دهنده پیشرفت به سمت فرم شدید باشد) و فرم شدید

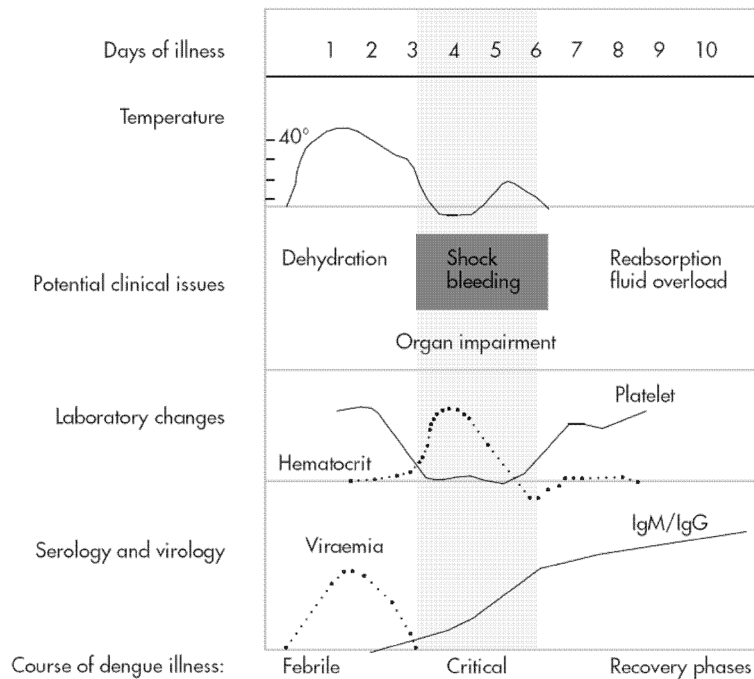
WHO Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control - New (منبع: ۲۰۰۹)
(edition 2009)

فاز تب‌دار پس از یک دوره کمون ۲ تا ۱۰ روزه همراه با شروع ناگهانی تب و علائم غیر اختصاصی دیگر از جمله لرز، درد عضلات و مفاصل، درد کره چشم، درد شکم، خستگی، راش ماکولوپاپولار، حالت تهوع و استفراغ بروز می‌یابد. در این مرحله ممکن است تظاهرات خونریزی دهنده ملایم از جمله راش پتشی، خونریزی از بینی و لثه مشاهده شود. بررسی‌های آزمایشگاهی در این زمان می‌تواند کاهش پیشرونده گلبول‌های سفید را نشان بدهد. افتراق فرم کلاسیک دنگی در این مرحله از فرم شدید مشکل می‌باشد. بدین منظور باید بروز علائم هشدار دهنده پیشرفت به سمت فرم شدید مورد پایش قرار گیرد.

²² Febrile

²³ Critical

²⁴ Recovery



شکل ۷. سیر بالینی بیماری دنگی که شامل ۳ مرحله تبار، بحرانی و بهبودی است.

(منبع: WHO Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control - New edition 2009)

فاز بحرانی در زمانی که تب کاهش می‌یابد و در روز سوم تا هفتم بیماری رخ می‌دهد. در این مرحله نفوذپذیری مویرگ‌ها همراه با افزایش میزان هماتوکریت ممکن است مشاهده گردد. این علائم نشان دهنده شروع فاز بحرانی است. نشت پلاسما معمولاً بین ۲۴ الی ۴۸ ساعت طول می‌کشد و کاهش پیش‌رونده گلبول‌های سفید و به دنبال آن کاهش سریع پلاکت اتفاق می‌افتد. در این زمان در صورتیکه نفوذپذیری عروق افزایش نیابد بیمار وارد فاز بهبودی خواهد شد، در حالیکه در افرادی که این روند ادامه پیدا کند شرایط بالینی به سمت خونریزی و شوک پیشرفت می‌نماید. به طور معمول میزان مرگ در اثر بیماری دنگی کمتر از ۱ درصد می‌باشد ولی در صورتی که موارد شدید بیماری تحت درمان قرار نگیرند این رقم می‌تواند تا ۲۰ درصد افزایش یابد.

تشخیص:

علائم بالینی تب دنگی با دایره وسیعی از بیماری‌های عفونی از جمله انفلوانزا، مالاریا، سرخچه، زیکا و چیکونگونیا همپوشانی دارد و بنابراین تشخیص قطعی بیماری نیازمند تایید آزمایشگاهی است. تشخیص آزمایشگاهی بسته به زمان تهیه نمونه می‌تواند متفاوت باشد. حضور ویروس در خون (ویرومی) را می‌توان از ۱ الی ۲ روز قبل از بروز علائم تا حدود ۱ هفته پس از بروز بیماری با استفاده از جداسازی ویروس، شناسایی آنتی ژن و شناسایی ژنوم اثبات نمود. جداسازی ویروس با توجه به زمان بر بودن، نیاز به تجهیزات و مهارت بالا، در تشخیص روتین آزمایشگاهی کاربرد ندارد. شناسایی ژنوم ویروس با استفاده از روش RT-PCR علاوه بر تشخیص قطعی می‌تواند در تعیین سروتایپ ویروس کمک کننده باشد. شناسایی ژنوم ویروس در نمونه‌های خون

(سرم یا پلاسما)، بزاق و ادرار امکان پذیر است. شناسایی آنتی ژن NS1 در خون تا ۹ روز پس از بروز تب قابل انجام است. در حال حاضر روش‌های شناسایی همزمان آنتی ژن NS1 و آنتی بادی IgM در دسترس می‌باشد. آنتی بادی IgM از روز سوم تا پنجم پس از بروز علائم بالینی تا ۱ الی ۲ ماه بعد از آن در خون قابل ردیابی است. آنتی بادی IgG از هفته اول پس از بروز علائم قابل ردیابی است. آنتی بادی IgG می‌تواند به مدت چندین سال وحتى تا پایان عمر پایدار بماند. تشخیص سرولوژی دنگی بر اساس شناسایی IgM در نمونه فاز حاد و یا افزایش ۴ برابر تیتراژ آنتی بادی IgG در دو نمونه فاز حاد و نقاهت می‌باشد. با عنایت به وجود تشابه آنتی ژنی و ویروس دنگی با دیگر فلاوی ویروس‌ها مثل زیکا، موارد مثبت سرولوژی باید توسط تست خنثی سازی ویروس مورد تایید قرار بگیرند.

در حال حاضر بخش آربو ویروس‌ها و تب‌های خونریزی دهنده ویروسی انستیتو پاستور ایران، به عنوان آزمایشگاه رفرانس کشوری، تشخیص آزمایشگاهی نمونه‌های مشکوک را در کشور انجام می‌دهد.

درمان:

درمان موثر ضد ویروسی بر علیه دنگی وجود ندارد و درمان حمایتی تنها رویکرد برای مدیریت بیماران می‌باشد. بر اساس راهنمای سازمان جهانی بهداشت بررسی اولیه شامل تاریخچه بیماری و شمارش سلول‌های خونی برای مشخص نمودن مرحله بیماری، تعیین وجود علائم هشدار دهنده و وضعیت همودینامیک بیمار باید انجام شود. بیماران باید به صورت روزانه پایش شوند تا خطر ورود به فاز بحرانی رفع گردد. درمان بیماران بدون عوارض جدی شامل درمان حمایتی از جمله استراحت، تجویز مایعات، تب بر و مسکن می‌باشد. شایان ذکر است به دلیل خطر خونریزی و احتمال بروز سندروم Rey از تجویز آسپیرین و دیگر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs²⁵) باید خودداری نمود. درمان در بیمارانی که دارای علائم هشدار دهنده هستند و آنهایی که بیماری زمینه‌ای دارند متفاوت می‌باشد. این گروه باید بستری شده و مدیریت مایعات برای آن‌ها صورت گیرد. بیمارانی که دارای علائم نشت پلاسما، خونریزی یا آسیب ارگان هستند باید به صورت اورژانسی تحت درمان قرار گیرند. برای آن‌ها احیاء مایعات به صورت داخل وریدی ضروری است. شایان ذکر است در زمان مدیریت مایعات باید احتمال fluid overload را نیز در نظر داشت و از بروز آن جلوگیری نمود.

تاثیر داروهای کورتیکواستروئیدی، کلروکین، Lovastatin و Belapiravir (که یک مهار کننده پلیمراز ویروس است) در کارآزمایی‌های بالینی تایید نشده است. با این وجود تلاش‌های جدی برای تولید داروهای ضد ویروس دنگی در دست انجام است. اکثر ترکیبات ضد ویروسی تولید شده در شرایط Invitro دارای اثرات ضد ویروسی بوده اند ولی تنها چند مورد در مدل‌های حیوانی نیز کارایی داشته اند. بهترین داروی کاندید شده NITD-0008 بوده است که آن هم به علت سمیت بافتی تولید آن خاتمه یافته است.

²⁵ Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)

پیشگیری:

کنترل ناقل یکی از ضروریات پیشگیری و کنترل بیماری دنگی می‌باشد. جلوگیری از انتقال دنگی از طریق کنترل یا حذف پشه آئدس اجیپتی در برخی مناطق که اقدامات کنترلی و پیشگیرانه را به طور اساسی و مداوم انجام داده بودند موفقیت آمیز بوده است. با این وجود در نتیجه کاهش برنامه‌های کنترلی بروز مجدد بیماری در آن نواحی رخ داده است. بر اساس یک مدلسازی حد آستانه تراکم آئدس اجیپتی برای انتقال ویروس به انسان در هر زیستگاه ۰/۵ تا ۱/۵ پشه برای هر نفر می‌باشد که بیانگر مشکل جدی در پیشگیری بیماری از طریق روش‌های کنترل ناقل است. متأسفانه اسپری آفت کش‌ها به دلیل عدم دسترسی موثر به زیستگاه‌های پشه کارایی مناسبی در کنترل اپیدمی‌های دنگی نداشته است. روش‌های جدید کنترل پشه ناقل مثل، آزادسازی پشه‌های آلوده به باکتری *Wolbachia*، رها سازی پشه‌های دستکاری ژنتیکی شده در مقیاس‌های کوچک در فیلد تاثیرات امیدوار کننده‌ای داشته اند، با این وجود بررسی آن‌ها در مقیاس وسیع هنوز صورت نگرفته است.

موثر ترین راه کنترل دنگی استفاده از یک واکسن ایمن، کارا و مقرون به صرفه در مقیاس وسیع بر علیه هر ۴ سروتیپ ویروس است. با این وجود چالش‌های جدی برای تولید واکسن با ویژگی‌های فوق مطرح می‌باشد که عبارتند از: توانایی واکسن در ایمنی زایی علیه هر ۴ سروتیپ ویروس، احتمال مستعد ساختن افراد به بروز فرم شدید دنگی در صورت مواجهه بعدی با ویروس، فقدان دانش کافی در مورد پاتوفیزیولوژی عفونت دنگی و عدم وجود مدل حیوانی مناسب. در حال حاضر یک واکسن زنده تضعیف شده چهار ظرفیتی به نام *Dengvaxia®* (CYD-TDV) توسط شرکت *Sanofi Pasteur* تولید شده است و در کارآزمایی‌های بالینی ۲ و ۳ در کودکان آسیایی و آمریکای جنوبی مورد ارزیابی قرار گرفته است. این واکسن که در سه دوز و در فواصل ۰، ۶ و ۱۶ ماه تجویز می‌شود حاوی ویروس واکسن تب زرد است که گلیکوپروتئین سطحی آن با گلیکوپروتئین‌های سطحی هر ۴ سروتیپ ویروس دنگی جایگزین شده است. کارایی این واکسن در آسیا ۵۷ درصد و در آمریکای جنوبی ۶۱ درصد برآورد شده است. واکسن *Dengvaxia®* در حال حاضر در چندین کشور اندمیک شامل برزیل، السالوادور، مکزیک و فیلیپین مجوز گرفته است.

ب - تب زرد

ویروس شناسی:

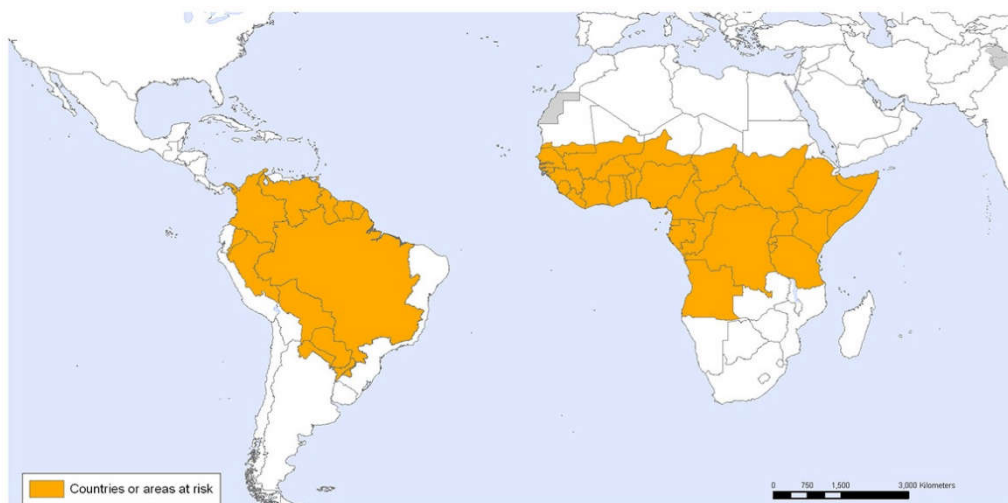
ویروس تب زرد عضو پروتوتایپ^{۲۶} خانواده فلاوی ویریده می‌باشد. نام این خانواده برگرفته از واژه لاتین فلاووس به معنی زرد که تداعی کننده رنگ زرد بیماران مبتلا به این بیماری است می‌باشد. این ویروس دارای قطری حدود ۵۰ نانومتر، پوشش دار، دارای ژنوم RNA تک رشته‌ای سنس مثبت می‌باشد و در سیتوپلاسم سلول آلوده تکثیر می‌کند. این ویروس تنها دارای یک سروتایپ بوده و واکسن آن قادر به ایجاد ایمنی محافظت کننده در برابر تمام سوش‌ها می‌باشد. در سطح نوکلئوتید، ویروس تب زرد را می‌توان به هفت ژنوتایپ طبقه‌بندی کرد: دو ژنوتایپ در آمریکای جنوبی (SA1 و SA2) و ۵ ژنوتایپ در آفریقا (NA1، NA2، EA2، EA1) و ژنوتایپ

²⁶ Prototype

آنگولا).

اپیدمیولوژی:

بیماری تب زرد در نواحی گرمسیری آفریقا و آمریکای جنوبی اندمیک می‌باشد (شکل ۸). تصور می‌شود منشأ این بیماری از آفریقا بوده و از طریق تجارت بردگان در قرن ۱۷ به قاره آمریکا منتقل شده است. اولین اپیدمی تب زرد در قاره آمریکا به سال ۱۶۴۸ برمیگردد. در قرن‌های ۱۸ و ۱۹ تب زرد در آمریکا جان صدها هزار نفر را گرفت به طوری که در اپیدمی فیلادلفیا در سال ۱۷۹۳ تقریباً ۱۰ درصد جمعیت شهر در اثر تب زرد جان خود را از دست دادند. اگرچه بیماری تب زرد در قاره آمریکا در نتیجه واکسیناسیون گسترده و برنامه‌های کاهش ناقل در اواسط قرن بیستم به طور موفقیت آمیزی کنترل گردید بازگشت مجدد این بیماری در اواخر قرن بیستم مشاهده شد و در بین سالهای ۱۹۸۵ تا ۲۰۱۲ تعداد موارد بیماری و مرگ و میر ناشی از آن در قاره آمریکا به ترتیب ۴۰۶۶ و ۲۳۵۱ مورد گزارش شده است (مرگ و میر ۵۸ درصد).



شکل ۸. مناطق در معرض خطر طغیانهای بیماری تب زرد.

(منبع: سازمان جهانی بهداشت)

تخمین زده می‌شود حدود ۲۰۰,۰۰۰ مورد بیماری تب زرد در هر سال رخ می‌دهد که ۹۰ درصد موارد بیماری در جهان مربوط به کشورهای آفریقایی است. در قاره آفریقا در بین سالهای ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۲ تعداد ۱۵۰ طغیان در ۲۶ کشور آفریقایی به سازمان جهانی بهداشت گزارش شده است. اگرچه مطالعات میدانی نشان داده‌اند که رقم واقعی می‌تواند بسیار بیشتر باشد. شایان ذکر است به علت آنکه بیماری معمولاً در مناطق دور افتاده که شناسایی طغیانها با تاخیر همراه است و تشخیص آزمایشگاهی محدود می‌باشد، رخ می‌دهد، تنها بخش کوچکی از موارد بیماری شناسایی و گزارش می‌شوند.

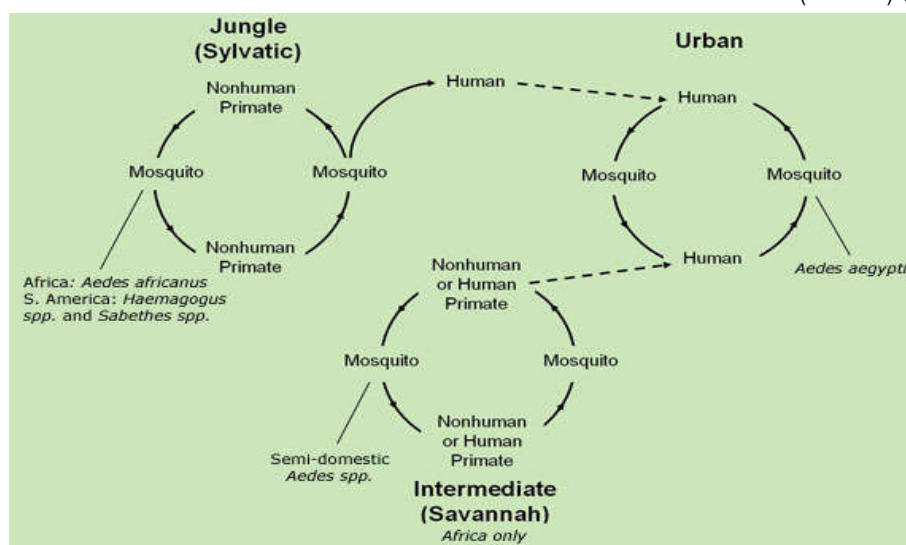
نتایج مدل سازی اخیر بیانگر این واقعیت است که تب زرد سالیانه می‌تواند ۱/۸ میلیون نفر را در آفریقا

آلوده کند که منجر به ۱۸۰ هزار مورد بیماری و ۷۸ هزار مرگ خواهد شد. اگرچه ریشه کنی این بیماری به علت وجود مخازن آن در حیات وحش عملاً غیرممکن است برنامه واکسیناسیون منظم و گسترده می‌تواند تاثیر قابل توجهی در کاهش موارد بیماری داشته باشد. در این راستا تلاش‌های چشمگیری برای واکسیناسیون صورت گرفته است ولی بر اساس آمارهای سازمان جهانی بهداشت و یونیسف (صندوق کودکان ملل متحد) میزان پوشش واکسیناسیون در سال ۲۰۱۴ در قاره آفریقا تنها ۴۱ درصد بوده است.

تاکنون موردی از بیماری بومی تب زرد در آسیا به ثبت نرسیده است. با این حال در صورت ورود ویروس تب زرد به این قاره اثرات مخربی ناگوار قابل پیش بینی است؛ زیرا هیچ سابقه ایمنی در جمعیت این قاره وجود ندارد در حالیکه ناقل اصلی آن یعنی پشه آئدس اجیپتی به طور گسترده در برخی از کشورها آسیایی وجود دارد. شایان ذکر است بسیاری از کارگران آسیایی در کشورهای اندمیک آفریقا مشغول به کار می‌باشند و می‌تواند ویروس را به هنگام بازگشت به کشور خود وارد نمایند. در سال ۲۰۱۶ تعداد ۱۱ کارگر چینی که از کشور آنگولا به چین برگشته بودند به تب زرد مبتلا شدند. این موضوع بیانگر وجود خطر بالقوه ورود ویروس به کشورهای آسیایی آلوده به پشه آئدس و اندمیک شدن بیماری در آن نواحی می‌باشد.

چرخه انتقال:

تب زرد یک بیماری زئونوز می‌باشد و ویروس عامل آن از طریق نیش پشه‌های آلوده از جنس آئدس (در آفریقا) یا هماگوگوس (در آمریکای جنوبی) به انسان انتقال می‌یابد. پشه‌ها خود از طریق خونخواری از میزبان (پریمات‌ها یا انسان) که ویروس را در خون خود دارند آلوده می‌شوند. در طبیعت ویروس تب زرد در سه سیکل متفاوت می‌تواند به انسان انتقال یابد که عبارتند از: سیکل جنگلی (Jungle)، سیکل ساوانا (Intermediate) و سیکل شهری (Urban).



شکل ۹. سیکل‌های سه گانه گردش ویروس تب زرد در طبیعت.

(منبع: <https://www.cdc.gov/yellowfever/transmission/index.html>)

همانطور که از نام آن مشخص است سیکل جنگلی در مناطق جنگلی رخ می‌دهد. در این سیکل ویروس بین پرمات‌ها و پشه‌های جنس آئدس در آفریقا و یا هماگوگوس در آمریکا در گردش می‌باشد. انسانهایی که در جنگل فعالیت دارند با گزش پشه ویروس را دریافت میکنند. در این سیکل ویروس از میمون توسط پشه‌ها به انسان انتقال می‌یابد. در سیکل ساوانا که فقط در قاره آفریقا مشاهده می‌شود انتقال ویروس از پشه‌های جنس آئدس به انسانهایی که در حاشیه جنگل‌ها سکونت یا فعالیت دارند رخ می‌دهد. در این سیکل ویروس توسط پشه‌ها از میمون به انسان و یا از انسان به انسان انتقال می‌یابد. در سیکل شهری، ویروس توسط پشه آئدس اجیپتی از انسان به انسان انتقال می‌یابد.

بیماری‌زایی:

هر پشه آلوده می‌تواند بین هزار تا صد هزار ذره ویروس را در زمان خونخواری وارد بدن میزبان نماید. ویروس پس از ورود در محل تلقیح تکثیر می‌نماید و توسط لnf به غدد لنفاوی و سپس به خون به انتقال می‌یابد. اصلی‌ترین سلول‌های هدف ویروس مونوسیت‌ها و ماکروفاژها و اصلی‌ترین ارگانهای هدف کبد و طحال می‌باشند.

آلودگی به ویروس تب زرد می‌تواند منجر به عفونت تحت بالینی، بیماری غیر اختصاصی بدون یرقان و بیماری شدید همراه با یرقان (فرم کلاسیک تب زرد) گردد. اگر چه بیماری تب زرد در همه گروه‌های سنی مشاهده می‌شود ولی شدت بیماری در افراد مسن بالاتر است. فرم کلاسیک تب زرد شامل سه دوره بالینی آلودگی^{۲۷}، بهبودی^{۲۸} و مسمومیت^{۲۹} است.

دوره آلودگی سه تا چهار روز طول می‌کشد و همراه با علائم غیر اختصاصی از جمله شروع ناگهانی تب، درد عضلات، سردرد، ترس از نور، بی‌حالی، بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، بی‌قراری و گیجی می‌باشد. به علت غیر اختصاصی بودن علائم، افتراق تب زرد از دیگر عفونت‌های حاد مشکل می‌باشد. در این دوره به علت این که ویروس در خون وجود دارد فرد آلوده می‌تواند منبعی از ویروس برای پشه‌های غیرآلوده بوده و عفونت را در طی خونخواری پشه به آن‌ها منتقل نماید. کاهش گلبول‌های سفید همراه با نوتروپنی نسبی و افزایش آنزیم‌های کبدی از جمله ویژگی‌های آزمایشگاهی این دوره می‌باشد.

دوره بهبودی پس از دوره عفونت مشاهده می‌شود و تا ۴۸ ساعت می‌تواند به طول بیانجامد. در این دوره تب و علائم بالینی از بین می‌رود و بیماران فرم غیر اختصاصی در این فاز بهبودی کامل می‌یابد. ولی حدود ۱۵ درصد از افراد بیمار به فاز سوم یا دوره مسمومیت وارد می‌شوند. مسمومیت در روز سوم تا ششم پس از بروز علائم بالینی و با بازگشت علائمی نظیر تب، تهوع، استفراغ، درد اپی گاستریک، یرقان، بی‌حالی، اولیگوریا، نشانه Faget (تب به همراه برادی کاردی) و ضعف رخ می‌دهد. از دیگر ویژگی‌های بالینی این دوره درد کبد، شوک و کما می‌باشد. تظاهرات خونریزی از جمله پتشی، اکیموز، خونریزی از بینی، خونریزی از محل تزریق و

²⁷ Infection

²⁸ Remission

²⁹ Intoxication

خونریزی از لثه، خونریزی از رحم، ملنا و coffee ground hematemesis می‌تواند مشاهده شود. ویرمی در این مرحله خاتمه می‌یابد و آنتی بادی‌های ضد ویروس در خون قابل شناسایی هستند. در این مرحله ممکن است فعالیت ارگانهای مختلف از جمله کبد، کلیه و سیستم قلبی عروقی دچار اختلال گردد که در اثر تولید مقادیر زیاد سایتوکاین‌های التهابی در پاسخ به عفونت می‌باشد. اختلال کبد در تب زرد با بقیه هپاتیت‌های ویروسی متفاوت است. در این بیماری میزان AST از ALT بیشتر افزایش می‌یابد و علت آن آسیب میوکارد و ماهیچه‌های اسکلتی توسط ویروس است. شایان ذکر است میزان افزایش آنزیم‌های AST و ALT با شدت بیماری رابطه مستقیم دارد. نتیجه بیماری در هفته دوم پس از بروز علائم بالینی مشخص می‌شود. بیماران یا به سرعت بهبود یافته و یا جان خود را از دست می‌دهند. معمولاً ۲۰ تا ۵۰ درصد از بیمارانی که فاز سوم را تجربه می‌کنند به مرگ دچار خواهند شد. دوره نقاهت در افرادی که جان سالم به در برده اند ممکن است تا چند هفته و همراه با خستگی و افزایش آنزیم‌های کبدی همراه باشد.

تشخیص:

تشخیص بالینی بیماری تب زرد با توجه به دایره گسترده تشخیص افتراقی آن دشوار می‌باشد. بیماری‌هایی نظیر هپاتیت‌های ویروسی، لپتوسپیروزیس، مالاریا، تب کيو، تیفوئید و تب‌های خونریزی دهنده ویروسی دیگر از جمله فرم شدید دنگی، تب دره ریفت، و تب خونریزی دهنده کریمه کنگو که می‌توانند علائم بالینی تب به همراه خونریزی و یرقان را ایجاد نمایند از مهمترین تشخیص‌های افتراقی تب زرد هستند. لذا تشخیص قطعی بیماری وابسته به روش‌های آزمایشگاهی ویروس شناسی، سرولوژی و تکنیک ایمنوهایستوشیمی می‌باشد.

انتخاب روشهای آزمایشگاهی مناسب با توجه به مدت زمان پس از بروز بیماری تعیین می‌گردد. شناسایی عفونت با روش‌های ویروس شناسی از جمله جداسازی ویروس، شناسایی آنتی ژن ویروس و ردیابی ژنوم ویروس در هفته اول بیماری امکان پذیر است. جداسازی ویروس با تلقیح نمونه به موش (Intracranial) و یا پشه (Intrathoracic) و یا کشت در رده‌های سلولی AP61، Vero و BHK انجام می‌شود. روش‌های سرولوژیک از جمله الیزا، آنتی بادی از کلاس IgM را شناسایی می‌کنند. شناسایی آنتی بادی IgM در یک نمونه بیانگر وجود احتمالی عفونت می‌باشد و در صورتیکه افزایش تیتراژ آنتی بادی در نمونه دوم مشاهده شود آلودگی تایید خواهد شد. تشخیص پس از مرگ معمولاً با استفاده از شناسایی آنتی ژن‌های ویروس توسط ایمنوهایستوشیمی در بافت‌های کبد، کلیه، قلب و طحال قابل انجام است. شناسایی ژنوم ویروس با تکنیک RT-PCR یک روش بسیار حساس و اختصاصی برای تشخیص قطعی عفونت می‌باشد.

در ایران، بخش آربوویروس‌های و تب‌های خونریزی دهنده ویروسی انستیتو پاستور ایران، آزمایشگاه مرجع کشوری برای تشخیص تب زرد محسوب می‌شود.

درمان:

اگرچه داروهایی مثل Favipiravir و BCX4430 در مدل‌های حیوانی دارای اثرات ضد ویروسی امیدوار کننده‌ای بوده اند ولی تا کنون درمان غیر اختصاصی ضد ویروس تب زرد در دسترس نمی‌باشد. بنابراین

درمان حمایتی تنها رویکرد برای نجات جان بیماران مبتلا به تب زرد می‌باشد. درمان حمایتی شامل درمان کاهش فشار خون با تجویز مایعات، تجویز اکسیژن، تجویز پلاسما، دیالیز و ... می‌باشد. با توجه به اینکه اکثر موارد بیماری در مناطق دورافتاده رخ می‌دهند و زمانی به مراکز درمانی با امکانات مناسب مراجعه می‌کنند که بیمار وارد فاز سوم شده است و انجام درمان حمایتی ممکن است دیگر کمک کننده نباشد. این موضوع می‌تواند بیانگر میزان مرگ و میر بالای بیماری باشد.

پیشگیری:

پیشگیری بیماری تب زرد با سه روش واکسیناسیون، کنترل ناقل و آمادگی پاسخ به طغیانهای بیماری صورت می‌گیرد. واکسیناسیون مهمترین روش برای پیشگیری است.

(الف) واکسیناسیون: واکسن تب زرد یک واکسن ایمن و مقرون به صرفه است که یک دوز آن می‌تواند ایمنی مادام العمر را ایجاد نماید. چندین استراتژی برای واکسیناسیون تب زرد وجود دارد که عبارتند از: واکسیناسیون روتین نوزادان، واکسیناسیون گسترده برای افزایش پوشش ایمنی در جمعیت در معرض خطر ابتلا و واکسیناسیون مسافرن مناطق اندمیک. در مناطقی که پوشش واکسیناسیون کم است، شناسایی سریع طغیانها و کنترل آنها توسط واکسیناسیون گسترده دارای اهمیت فراوانی است. شایان ذکر است در این نواحی باید ۸۰ درصد از افراد تحت پوشش واکسیناسیون قرار بگیرند تا کنترل طغیان به صورت موثر رخ بدهد. به دلیل اینکه واکسن تب زرد حاوی ویروس زنده تضعیف شده است، تجویز آن در گروههای دارای نقص سیستم ایمنی، نوزادان زیر ۹ ماه و زنان حامله ممنوع می‌باشد. همچنین با توجه به اینکه تهیه این واکسن در تخم مرغ انجام می‌شود افرادی که دارای آلرژی به تخم مرغ هستند نیز باید از مصرف این واکسن خودداری نمایند. گواهی واکسیناسیون تب زرد برای ورود به کشورهای اندمیک و همچنین خروج از این مناطق به کشورهایی که دارای پشه ناقل هستند لازم است. اگرچه این موضوع از نظر قانونی الزامی است، ولی در برخی از کشورها به طور جدی اجرا نمی‌شود. در ایران، بخش واکسیناسیون انستیتو پاستور ایران برنامه واکسیناسیون را برای مسافرن به کشورهای اندمیک انجام می‌دهد.

(ب) کنترل ناقل: پایش و کنترل ناقل از مهمترین اقدامات برای کاهش موارد بیماریهای آربوویروسی می‌باشد. پایش پشه ناقل برای شناسایی مناطق خطر در طغیانهای شهری مفید می‌باشد. به علاوه شناخت توزیع ناقل در یک منطقه برای اولویت بندی پایش موارد انسانی ضروری می‌باشد. خطر انتقال ویروس در مناطق شهری را می‌توان از طریق از بین بردن مکانهای پرورش پشه ناقل کاهش داد. در این راستا اقداماتی نظیر بهینه سازی محیط زیست به منظور کاهش مکانهای تخم گذاری پشه‌ها و استفاده از آفت کش‌ها دارای اهمیت می‌باشد. اگرچه استفاده از آفت کش‌ها به دلیل ایجاد مقاومت در پشه‌ها، سمیت آنها و هزینه بالا دارای محدودیت می‌باشد. استفاده از تجهیزات پیشگیرانه فردی مثل پوشیدن لباسهای بلند و استفاده از مواد دافع حشرات برای جلوگیری از گزش پشه توصیه می‌شود.

(پ) آمادگی پاسخ به طغیانها: شناسایی سریع تب زرد برای پاسخ به هنگام از طریق واکسیناسیون اورژانسی به

منظور کنترل طغیان مهم است. بر اساس توصیه سازمان جهانی بهداشت در هر کشور در معرض خطر حداقل یک آزمایشگاه ملی برای شناسایی تب زرد باید وجود داشته باشد. تایید یک مورد عفونت ویروس تب زرد در یک جمعیت غیر واکسینه یک طغیان محسوب می‌شود. اگرچه تیم بررسی طغیان باید اقدام مناسب و سریع در پاسخ به طغیان بیماری اتخاذ نماید برنامه‌های بلند مدت نیز نباید فراموش گردد.

ج- زیکا

ویروس شناسی:

ویروس زیکا مشابه ویروس‌های تب زرد و دنگی، یک فلاوی ویروس می‌باشد. هر ذره ویروس زیکا دارای قطر تقریبی ۴۰ نانومتر است که از یک پوشش لیپیدی و یک نوکلئوکپسید تشکیل شده است. نوکلئوکپسید دارای تقارن بیست وجهی بوده و از یک قطعه RNA تک رشته‌ای با حس مثبت به طول حدود ۱۱ کیلوباز (به عنوان ژنوم ویروس) و پروتئین کپسید تشکیل شده است. مشابه ویروس دنگی، ژنوم ویروس زیکا سه پروتئین ساختاری کپسید، prM و E و هفت پروتئین غیر ساختاری را کد می‌نماید. از نظر فیلوژنی، ویروس زیکا دارای ۲ ژنوتایپ آفریقایی و آسیایی می‌باشد که ژنوتایپ آفریقایی، خود به دو زیرگروه آفریقایی شرقی و آفریقایی غربی طبقه‌بندی می‌شود.

اپیدمیولوژی:

ویروس زیکا برای اولین بار در سال ۱۹۴۷ در جنگل زیکا در کشور اوگاندا در یک میمون، شناسایی گردید. سپس در سال ۱۹۴۸ این ویروس در پشه‌های آئدس آفریکانوس در همان جنگل، ایزوله شد. اولین مورد عفونت انسانی زیکا در سال ۱۹۵۴ در کشور نیجریه ثبت شده است. از آن زمان تا سال ۲۰۰۷ تعداد اندکی از موارد بیماری زیکا گزارش گردید تا اینکه در سال ۲۰۰۷ اولین طغیان گسترده بیماری در ایالت Yap از جزایر Micronesia در اقیانوس آرام، رخ داد که حدود ۵۰۰۰ نفر از کل جمعیت ۶۷۰۰ نفره آن ناحیه را درگیر نمود. تا سال ۲۰۱۲ تنها موارد تک گیر بیماری در کشورهای آفریقایی و آسیایی گزارش شد. در سال ۲۰۱۳ طغیان جدید زیکا در جزایر French Polynesia در اقیانوس آرام مشاهده شد که همراه با افزایش موارد سندروم گیلن باره^{۳۰} در این منطقه بود.

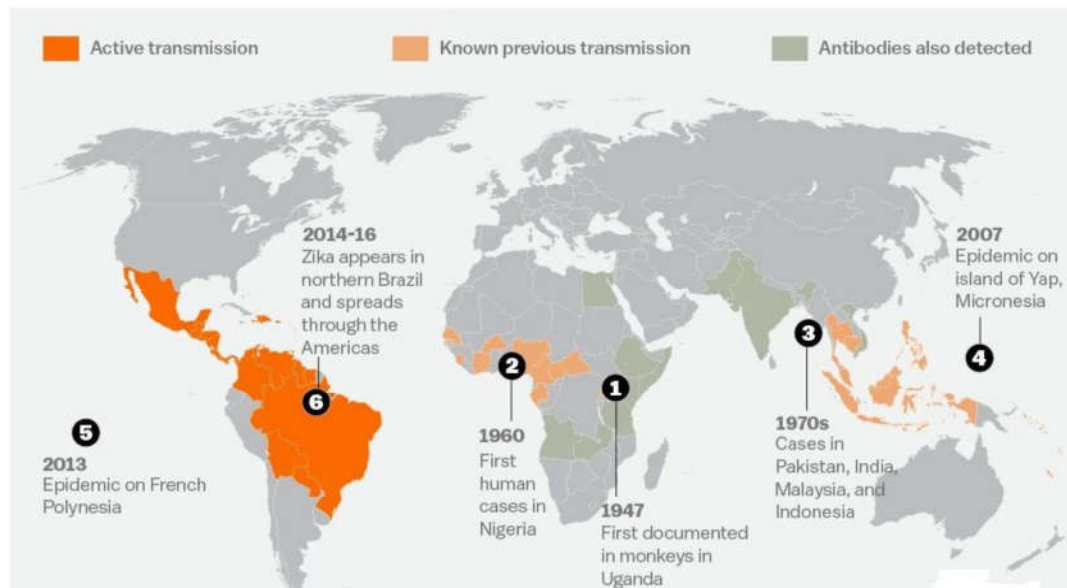
در سال ۲۰۱۴ احتمال انتقال داخل رحمی ویروس از مادر به جنین مطرح گردید و اولین مورد انتقال عمودی گزارش شد. در مارچ ۲۰۱۵ اولین مورد زیکا در قاره آمریکا طی طغیان بیماری در کشور برزیل به ثبت رسید. در ادامه بیماری در کشورهای دیگر آمریکای جنوبی و مرکزی گسترش یافت. در همان زمان افزایش تعداد موارد میکروسفالی و دیگر اختلالات عصبی در نوزادان و موارد سندروم گیلن باره در بالغین در اکثر کشورهای درگیر مشاهده شد، به طوریکه در دسامبر ۲۰۱۵ سازمان جهانی بهداشت و سازمان بهداشت پان آمریکا^{۳۱} ارتباط

³⁰ Guillain-Barré syndrome

³¹ Pan American Health Organization

بین عفونت ویروس زیکا با اختلالات مادر زادی و سندروم‌های عصبی را مطرح نمودند. در ادامه در فوریه سال ۲۰۱۶ سازمان جهانی بهداشت پاندمی زیکا را یک چالش بهداشت عمومی با نگرانی بین‌المللی^{۳۲} اعلام نمود. این هشدار، بیانگر یک رخداد ناگهانی، جدی و غیر معمول است که می‌تواند از طریق گسترش بین‌المللی بقیه کشورها را نیز درگیر نماید و بنابراین نیازمند یک پاسخ هماهنگ بین‌المللی است که تا نوامبر ۲۰۱۶ برای زیکا ادامه یافت. یکی از رخدادهای مهم در زمان طغیان زیکا در برزیل المپیک ۲۰۱۶ در این کشور بود که به طور قابل توجهی تحت تاثیر خطر آلودگی زنان باردار شرکت کننده در این رخداد ورزشی و همچنین احتمال انتقال ویروس به مناطقی که پشه ناقل در آنجا وجود دارد در زمان بازگشت مسافران قرار گرفت.

تا مارچ ۲۰۱۷ انتقال محلی زیکا در ۸۴ کشور، ناحیه و یا زیر مجموعه‌های سازمان جهانی بهداشت در قاره‌های آمریکا، آفریقا و آسیا به ثبت رسیده است. سه مورد بیماری در کشور هند در می ۲۰۱۷ بیانگر وجود خطر انتشار بیشتر این ویروس در جهان می‌باشد. شکل ۱۰ روند گسترش ویروس زیکا را تا سال ۲۰۱۶ نشان می‌دهد.



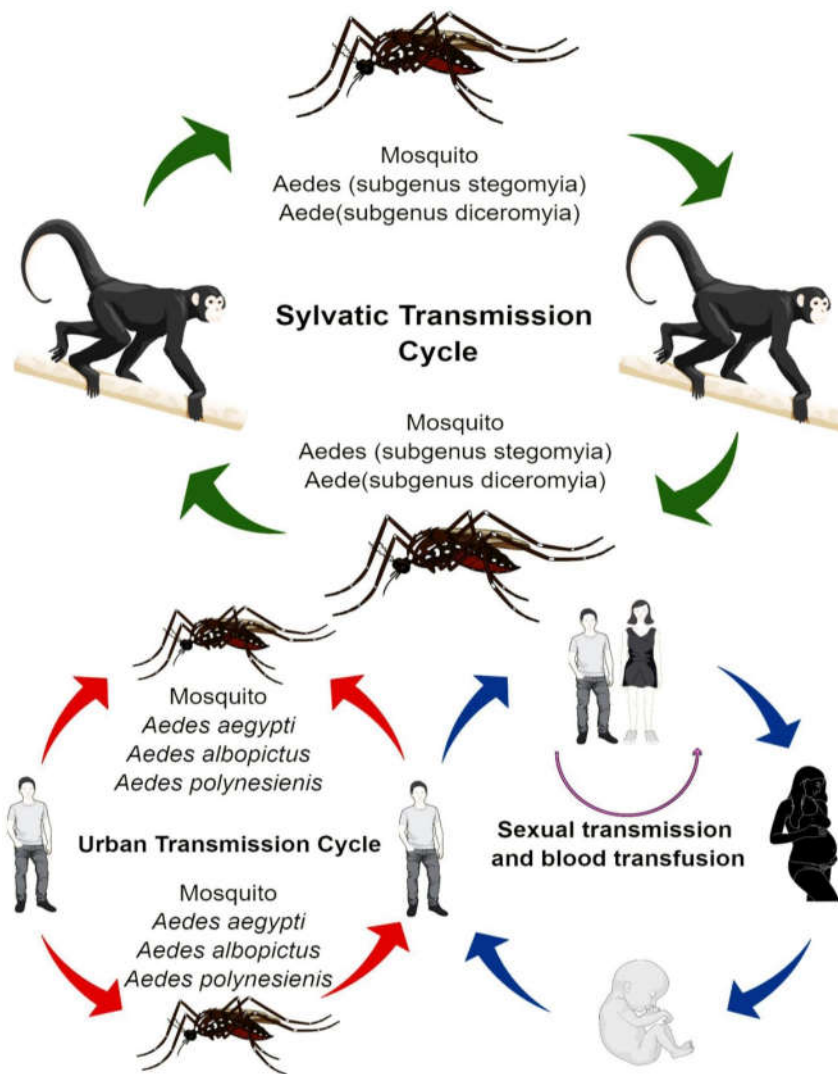
شکل ۱۰. سیر گسترش ویروس زیکا از سال ۱۹۴۷ تا سال ۲۰۱۶.

(منبع: WHO & Lancaster University, February 1, 2015)

چرخه انتقال:

ویروس زیکا از طریق نیش پشه آلوده، تماس جنسی، انتقال مادر به جنین و انتقال خون بین انسان‌ها می‌تواند انتقال یابد (شکل ۱۱).

³² Public Health Emergency of International Concern (PHEIC)



شکل ۱۱. روش‌های انتقال ویروس زیکا.

(منبع: Front. Microbiol. 8:1417. doi: 10.3389/fmicb.2017.01417)

در طبیعت ویروس زیکا در طی ۲ سیکل جنگلی (Sylvatic) و شهری در گردش می‌باشد. در سیکل جنگلی ویروس توسط پشه‌های مختلف جنس آئدس از جمله *A. africanus*، *A. luteocapitalis*، *A. frucifer* و *A. taylori* در جنگل بین پریمات‌ها انتقال می‌یابد. انسان‌هایی که در مناطق آلوده در جنگل حضور می‌یابند می‌توانند به طور تصادفی مورد گزش پشه‌های آلوده قرار گرفته و عفونت را کسب نمایند. در سیکل شهری ویروس در بین انسان‌ها توسط پشه‌های اهلی آئدس اجیپتی و آئدس آلبوپیکتوس منتقل می‌شود. اگرچه تصور می‌شود انتقال شهری توسط پشه‌های دیگر مثل *A. polynesiensis* و *A. hensilli* به ترتیب در طغیان‌های سال ۲۰۰۷ و ۲۰۱۳ در جزایر اقیانوس آرام رخ داده است. همچنین آلودگی ویروس زیکا در پشه‌های دیگر از جمله *A. unilineatus*، *Anopheles coustani* و *Mansonia uniformis* و کولکس نیز شناسایی شده است. با

این وجود مطالعات بررسی کارایی این پشه‌ها در انتقال ویروس نشان داده اند که آن‌ها پتانسیل اندکی برای انتقال ویروس زیکا را دارند.

ویروس زیکا می‌تواند در طول دوران بارداری از مادر آلوده به جنین انتقال یابد. ژنوم ویروس در مایع آمنیوتیک مادرانی که دارای جنین مبتلا به اختلالات مغزی بوده اند شناسایی شده است. به علاوه آنتی ژن ویروس و ژنوم آن در بافت مغز و جفت نوزادان مبتلا به میکروسفالی ردیابی گردیده است. علاوه بر انتقال داخل رحمی، ویروس زیکا می‌تواند در زمان زایمان نیز به نوزاد انتقال یابد. عفونت داخل رحمی در سه ماهه اول حاملگی با افزایش خطر بروز میکروسفالی و اختلالات عصبی همراه می‌باشد. اگرچه میزان دقیق خطر بروز و عوارض مادرزادی آلودگی داخل رحمی ویروس زیکا مشخص نیست ولی خطر ابتلا به میکروسفالی در جنین‌هایی که در سه ماهه اول بارداری آلوده شده اند حدود ۱ الی ۱۳ درصد برآورد شده است. تا کنون مدرکی دال بر انتقال ویروس از طریق شیر مادر ارائه نشده است، هرچند حضور ژنوم ویروس و همچنین ویروس عفونی در شیر مادر اثبات شده است.

حضور ویروس عفونی در ترشحات جنسی مرد و زن اثبات شده است. در زن‌ها دفع ویروس عفونی از روز دوم از بروز علائم شروع و می‌تواند تا ۱۳ روز پس از آن ادامه داشته باشد. در مرد‌ها دفع ویروس طولانی تر است و ژنوم ویروس و ویروس عفونی به ترتیب تا ۱۸۸ روز و ۶۹ روز پس از بروز علائم در مایع منی قابل ردیابی است. انتقال جنسی ویروس زیکا از طریق تماس جنسی محافظت نشده با شریک جنسی آلوده (بدون وابستگی به حضور یا عدم حضور علائم بالینی) امکان پذیر است. انتقال ویروس زیکا می‌تواند طی تماس‌های جنسی واژینال، مقعدی و دهانی از مرد به زن، زن به مرد و مرد به مرد رخ بدهد. با توجه به خطر انتقال جنسی ویروس زیکا و عوارض جدی عفونت داخل رحمی برای جنین، سازمان جهانی بهداشت توصیه می‌کند از تلاش برای فرزندآوری به مدت ۶ ماه پس از آلودگی مرد و ۸ هفته پس از آلودگی زن خودداری گردد. به علاوه به زنان حامله و زوج‌هایی که قصد فرزندآوری دارند توصیه می‌شود قبل از سفر به مناطق اندمیک با پزشک و یا کارشناس بهداشت مشورت نمایند.

انتقال ویروس زیکا از طریق خون و فرآورده‌های خونی نیز می‌تواند رخ بدهد و بر اساس انجمن بانک خون آمریکا این ویروس به عنوان یک پاتوژن که می‌تواند سلامت دریافت کنندگان محصولات خونی را به طور جدی مورد تهدید قرار دهد مطرح شده است. انتقال ویروس زیکا از طریق خون و محصولات خونی یک چالش عمده برای بهداشت عمومی تلقی می‌شود، زیرا روش‌های تشخیصی ویروس هنوز به طور گسترده در دسترس نمی‌باشد و همچنین افراد مبتلا به عفونت بدون علامت ویروس زیکا (که حدود ۸۰ درصد موارد آلودگی را شکل می‌دهند) می‌توانند ویروس را انتقال بدهند. در طی طغیان سال ۲۰۱۳ در French Polynesia، ۳ درصد از اهداء کنندگان خون به ویروس زیکا آلوده بودند. همچنین اهداء کنندگان خون مبتلا به عفونت تحت بالینی زیکا در سال ۲۰۱۷ در آمریکا نیز شناسایی شده اند. به منظور جلوگیری از انتقال ویروس از طریق خون و فرآورده‌های خونی افرادی که به ویروس آلوده شده اند، افرادی که علائم مشابه زیکا داشته اند، کسانی که طی سه ماه گذشته با فرد مبتلا به زیکا تماس جنسی داشته اند، افرادی که طی ۴ هفته گذشته به مناطق اندمیک سفر داشته اند و

همچنین اشخاصی که با فردی که طی سه ماه گذشته به مناطق اندیک سفر کرده تماس جنسی داشته اند، باید تا ۴ هفته از اهداء خون معاف گردند.

بیماری‌زایی:

پس از ورود ویروس به بدن انسان از طریق نیش پشه (اصلی ترین روش انتقال) ویروس در سلولهای فیبروبلاست لایه درم، کراتینوسیت‌های اپی درم و سلول‌های سیستم ایمنی از جمله سلولهای دندریتیک پوست تکثیر می‌کند. سپس ویروس به گره‌های لنفاوی و جریان خون راه یافته و در ادامه بافت‌ها دیگر و به سایر دستگاهها از جمله سیستم عصبی مرکزی، ماهیچه‌های اسکلتی، میوکارد و جفت انتقال می‌یابد. دوره کمون به طور دقیق مشخص نیست ولی می‌تواند از ۲ روز تا ۲ هفته متغیر باشد. مشابه اکثر عونت‌های آربوویروسی مثل دنگی، عفونت ویروس زیکا در عمده موارد (۷۵ الی ۸۰ درصد) به صورت تحت بالینی می‌باشد. بیماری کلاسیک زیکا که به نام تب زیکا نیز شناخته می‌شود شامل یک بیماری ملایم تب دار (تب ملایم: ۳۷/۵ الی ۳۸/۵ درجه سانتی گراد) همراه با علائم غیر اختصاصی از جمله راش پوستی، التهاب ملتحمه، درد کره چشم، درد مفاصل، سردرد و درد عضلات می‌باشد. علائم تب زیکا به مدت ۲ الی ۷ روز پایدار بوده و خود به خود بهبود می‌یابد. با این وجود همانطور که قبلا اشاره شد عفونت ویروس زیکا می‌تواند با عوارض جدی عصبی در بزرگسالان و اختلالات مادرزادی در جنین و نوزادان همراه باشد.

عوارض عفونت مادرزادی ویروس زیکا شامل سقط جنین، میکروسفالی، اختلالات مغزی و دیگر نقایص می‌باشد که در مجموع تحت عنوان سندروم زیکا مادرزادی (CZS^{۳۳}) شناخته می‌شود. در بزرگسالان مهمترین عارضه آلودگی به ویروس زیکا سندروم گیلن باره است. با این حال عوارض دیگر نظیر مننژوآنسفالیت و میلیت حاد نیز می‌تواند مشاهده شود. همانطور که اشاره شد خطر بروز سندروم زیکا مادرزادی زمانی که مادر در سه ماهه اول بارداری آلوده بشود بیشتر است. با این حال موارد میکروسفالی در عفونت‌های اواخر دوره بارداری نیز مشاهده شده است.

تشخیص:

با توجه به اینکه علائم بالینی تب زیکا غیر اختصاصی است و میتواند با دایره وسیعی از عفونت‌ها به ویژه آربوویروس‌ها دنگی و چیکونگونیا مشابه باشد، تشخیص قطعی عفونت با روش‌ها آزمایشگاهی حاصل می‌گردد. تشخیص آزمایشگاهی عفونت ویروس زیکا از طریق جداسازی ویروس، شناسایی آنتی ژن یا ژنوم ویروس و شناسایی آنتی بادی‌های ضد ویروس قابل انجام می‌باشد. رایج ترین روش‌های تشخیصی زیکا، شناسایی ژنوم توسط روش RT-PCR و ردیابی آنتی بادی IgM با روش ELISA است. شناسایی ژنوم یک روش بسیار حساس و کاملاً اختصاصی است. ردیابی ژنوم ویروس در نمونه خون (سرم و پلاسما) تا یک هفته پس از بروز علائم بهترین روش شناسایی ویروس محسوب می‌شود. به علاوه ژنوم ویروس را می‌توان در نمونه‌های بالینی دیگر از قبیل بزاق (تا ۲۹ روز پس از بروز علائم)، ادرار (تا ۲۱ روز پس از بروز علائم) و مایع منی (تا ۱۸۸

³³ Congenital Zika Syndrome

روز پس از بروز علائم) به مدت طولانی تری شناسایی نمود. برای افزایش احتمال شناسایی ژنوم، انجام RT-PCR در دو نمونه خون و ادرار جمع آوری شده در فاز حاد بیماری (هفته اول بیماری) به طور همزمان توصیه می‌شود.

در صورتیکه ۷ روز از بروز علائم گذشته باشد تشخیص سرولوژی آنتی بادی IgM توصیه می‌شود. شناسایی آنتی بادی IgM، ۴ تا ۷ روز پس از بروز علائم در نمونه سرم قابل انجام است. این آنتی بادی تا ۱۲ هفته پس از بروز علائم در خون پایدار می‌ماند. شناسایی آنتی بادی IgG چند روز پس از ظاهر شدن IgM ممکن است و به نظر می‌رسد تا آخر عمر پایدار بماند. لازم به ذکر است به علت وجود تشابه آنتی ژنی بین فلاوی ویروس‌ها و بنابراین وجود واکنش متقاطع در تست‌های سرولوژیک، نمونه‌هایی که از نظر IgM زیکا مثبت شده اند باید توسط تست خنثی سازی مورد تایید قرار بگیرند.

بخش آربوویروس‌ها و تب‌های خونریزی دهنده ویروسی انستیتو پاستور ایران، آزمایشگاه مرجع تشخیص این بیماری در کشور محسوب می‌شود.

درمان:

تا کنون درمان اختصاصی ضد ویروس زیکا وجود ندارد. از آنجاییکه عفونت زیکا ملایم و خود محدود شونده است، درمان معمولاً استراحت و حمایتی شامل تجویز مایعات و مسکن‌های استامینوفن یا پاراستامول می‌باشد. از داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی مثل آسپرین تا زمانی که احتمال تشخیص دنگی مطرح است (به دلیل خطر ایجاد خونریزی) نباید استفاده نمود. به علاوه در کودکان زیر ۱۰ سال که به بیماری حاد ویروسی مبتلا هستند تجویز آسپرین می‌تواند منجر به بروز سندروم Rey گردد.

پیشگیری:

پیشگیری زیکا نیازمند اقدامات چند جانبه از جمله کنترل ناقلین، اقدامات کنترل فردی از جمله محافظت در برابر گزش پشه و تماس جنسی محافظت شده و غربالگری خون می‌باشد.

د- چیکونگونیا

ویروس شناسی:

ویروس چیکونگونیا^{۳۴} برای اولین بار در سال‌های ۱۹۵۲-۱۹۵۳ در کشور تانزانیا شناسایی گردید. نام این بیماری در زبان محلی به معنی حالت خم شده بیماران در اثر درد شدید مفاصل می‌باشد. از لحاظ طبقه بندی این ویروس متعلق به جنس *آلفا ویروس*^{۳۵} از خانواده *توگاویریده*^{۳۶} است. هر ذره ویروسی دارای قطری برابر با ۶۰ تا

³⁴ Chikungunya

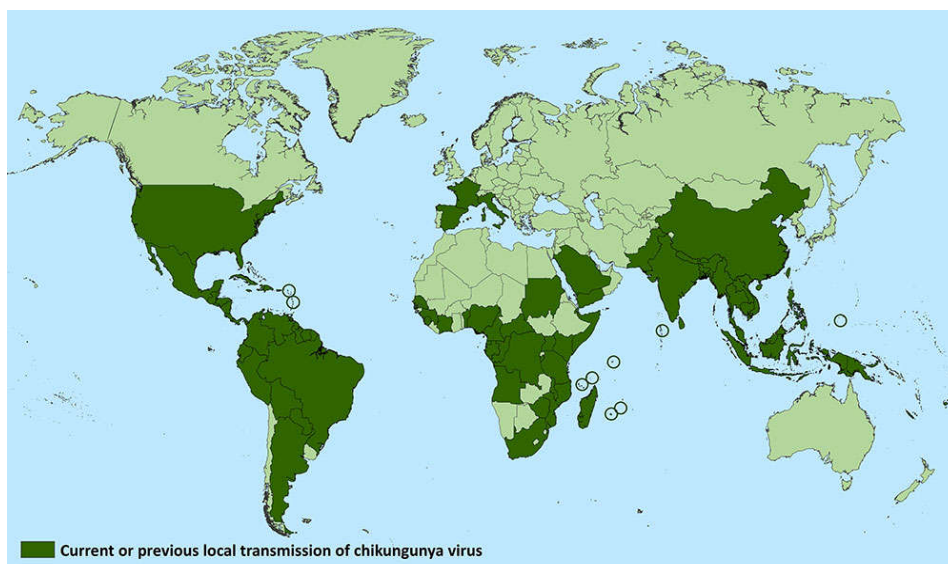
³⁵ Alphavirus genus

³⁶ Togaviridae

۷۰ نانومتر می‌باشد که از خارج به داخل شامل یک پوشش لیپیدی، یک کپسید پروتئینی و ژنوم ویروس (یک RNA تک رشته‌ای با حس مثبت به طول حدود ۱۲ کیلوباز) می‌باشد. براساس فیلوژنی، ویروس چیکونگونیا دارای سه ژنوتایپ می‌باشد که عبارتند از: Asian، West-African و East-Central-South-African (ECSA).

اپیدمیولوژی:

انتقال ویروس در گستره وسیع جغرافیایی شامل آسیا، آفریقا، اروپا، جزایر اقیانوس آرام، کشورهای حوزه کارائیب، آمریکای جنوبی و شمالی گزارش شده است. پس از شناسایی ویروس چیکونگونیا، طغیان‌های متعدد در آفریقا در بین سالهای ۱۹۵۲ تا ۱۹۷۷ گزارش شده است. اولین طغیان‌های گسترده بیماری چیکونگونیا در آسیا مربوط به دهه ۱۹۶۰ در تایلند و هند می‌باشد. در طغیان سال ۱۹۶۲ حدود ۳۱ درصد از جمعیت شهر بانکوک به ویروس چیکونگونیا آلوده شدند و حدود ۴۰۰۰۰۰ مورد بیماری در طغیان سال ۱۹۶۴ هند ثبت شد. در ادامه طغیان‌های چیکونگونیا در سالهای ۱۹۸۸ و ۱۹۸۲ به ترتیب در مالزی و اندونزی گزارش گردید. یکی از بزرگترین اپیدمی‌های چیکونگونیا با میلیون‌ها مورد بیماری در سال ۲۰۰۴ در کنیا رخ داد که در سال ۲۰۰۵ به کومور و در ادامه به جزایر شرق آفریقا گسترش یافت. در سال ۲۰۰۶ ظهور مجدد ویروس در هند و شرق آفریقا مشاهده شد. میزان تهاجم در این طغیانها به بیش از ۵۰ درصد تجاوز نمود.



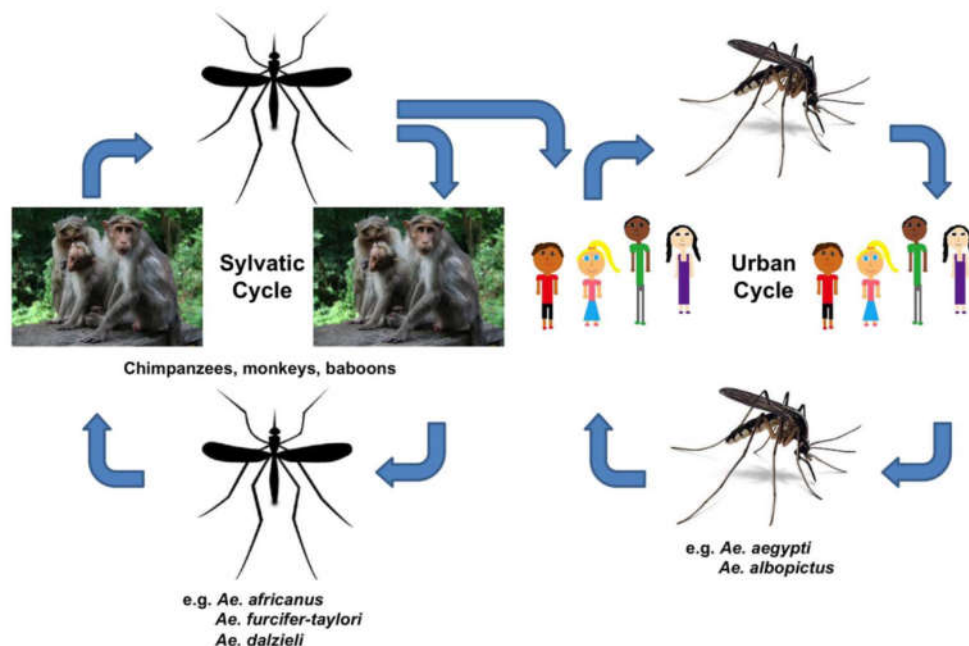
شکل ۱۲ - مناطقی که در آن‌ها انتقال محلی ویروس چیکونگونیا گزارش شده است. منبع: CDC

در سال ۲۰۰۷ برای اولین بار ویروس وارد قاره اروپا (ایتالیا) گردید و در ادامه در سال ۲۰۱۰ در جنوب فرانسه مشاهده شد. انتقال ویروس به ایتالیا در اثر مسافرت یک کارگر هندی آلوده به منطقه‌ای در ایتالیا بود که پشه آئدس آلبوپیکتوس حضور داشت. در ادامه در سال ۲۰۱۳ گردش ویروس در قاره آمریکا مشاهده شد. اولین موارد در کشورهای حوزه کارائیب رخ داد ولی در مدت زمان کوتاهی بخش‌هایی از آمریکای جنوبی، مرکزی و شمالی را نیز درگیر ساخت. تا مارچ ۲۰۱۶ حدود ۱ میلیون مورد از این بیماری در قاره آمریکا به ثبت رسیده است.

در سالهای اخیر چیکونگونیا در خاورمیانه در شبه جزیره عربستان و پاکستان شناسایی شده است. به طور مثال فقط در استان سند پاکستان در سال ۲۰۱۷، بیش از ۴۸۰۰ مورد بیماری گزارش شده است. اپیدمی‌های چیکونگونیا بصورت دوره‌ای و وابسته به فصل است و معمولاً یک فاصله ۶ تا ۸ ساله (که گاهی به ۲۰ سال می‌رسد) بین اپیدمی‌ها وجود دارد. شیوع بیماری معمولاً در دوره‌های پس از بارندگی‌های موسمی اتفاق می‌افتد که معمولاً زمانی است که میزان بالای ناقلین در منطقه وجود دارد. انسان بعنوان مخزن ویروس در دوره‌های اپیدمی بشمار می‌رود و در دوره‌های بین اپیدمی پریمات‌ها بعنوان مخزن ویروس می‌باشند.

چرخه انتقال:

ویروس چیکونگونیا یک آربوویروس منتقله از طریق پشه می‌باشد که گردش آن در طبیعت در دو چرخه انتقال به نامهای چرخه شهری و چرخه جنگلی صورت می‌گیرد (شکل ۱۳). در چرخه جنگلی که منحصر به قاره آفریقا است ویروس بین پریمات‌ها (مثل شامپانزه و میمون) و پشه‌های آئدس از جمله *Ae. africanus*، *Ae. frucifer-taylori* و *Ae. dalzeili* در گردش می‌باشد. در مقابل، گردش ویروس در چرخه شهری ویروس بین انسان و پشه‌های آئدس اجیپتی و آئدس آلبوپیکتوس رخ می‌دهد.



شکل ۱۳. چرخه‌های گردش ویروس چیکونگونیا

(منبع: doi:10.1371/journal.pntd.0000623.g001).

بیماری‌زایی:

دوره کمون چیکونگونیا به طور متوسط بین ۳ تا ۷ روز می‌باشد. اگرچه طول این دوره می‌تواند از ۱ تا ۱۲

روز نیز متغیر باشد. علائم بالینی در تمام افراد آلوده قابل مشاهده نیست و بین ۳ تا ۲۸ درصد از افراد یک عفونت تحت بالینی (بدون علامت) را تجربه می‌کنند. بنابراین بر خلاف آربوویروس‌هایی مثل دنگی و زیکا، عفونت در اکثر موارد به صورت علامت دار می‌باشد. در هر دو گروه علامت دار و بدون علامت ویروس در خون حضور داشته و قابل انتقال به پشه ناقل می‌باشد. بیماری چیکونگونیا می‌تواند به ۳ فرم **حاد، تحت حاد و مزمن** مشاهده شود.

الف- فرم حاد

مشخصه اصلی فرم حاد چیکونگونیا بروز ناگهانی تب (معمولاً 39°C > درجه سانتی گراد) و درد شدید مفاصل می‌باشد. از دیگر علائم و نشانه‌ها می‌توان به سردرد، درد کمر، درد عضلات، تهوع، استفراغ، التهاب مفاصل، راش و التهاب ملتحمه اشاره کرد. علائم بالینی فرم حاد می‌تواند به صورت ملایم، متوسط و شدید باشد ولی عمدتاً ظرف کمتر از ۳ هفته بهبود می‌یابد. لازم به ذکر است بین ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد پیشرفت به سمت فرم‌های تحت حاد یا مزمن مشاهده می‌شود.

ب- موارد تحت حاد و مزمن بیماری

برخلاف فرم حاد بیماری که ظرف مدت ۱۰ روز بهبودی حاصل می‌شود در فرم‌های تحت حاد و مزمن علائم بالینی به ترتیب به مدت ۳ هفته تا ۳ ماه و بیش از ۳ ماه باقی می‌مانند. در فرم تحت حاد پس از بهبودی اولیه علائم، بازگشت بیماری به صورت درگیری‌های مفصلی مختلف از جمله پلی آرتریت، تشدید درد در مفاصل و استخوان‌های قبلاً مجروح شده، و التهاب تاندونی هیپرتروفیک تحت حاد در مچ دست‌ها و مچ پاها می‌تواند رخ دهد. این پدیده در دو تا سه ماه پس از آغاز بیماری شایع تر است. علاوه بر عوارض جسمی، در اکثر بیماران نشانه‌های افسردگی، خستگی عمومی و ضعف مشاهده می‌شود. حالت مزمن بیماری با باقی ماندن علائم بیش از سه ماه تعریف می‌شود. شایع ترین علائم فرم مزمن عبارت است از آرترالژی التهابی در همان مفاصلی است که در طول مراحل حاد بیماری درگیر بودند. معمولاً، هیچ تغییر معنی داری در تست‌های آزمایشگاهی و اشعه ایکس از مناطق آسیب دیده مشاهده نشده ولی با این حال در برخی از افراد توسعه مخرب آرتروپاتی-آرتریت شبیه روماتوئید یا ورم مفاصل گزارش شده است. سایر علائم و شکایات از فاز مزمن بیماری شامل خستگی و افسردگی می‌باشد.

فاکتورهای خطر برای موارد تحت حاد و مزمن، سن بالاتر از ۴۵ سال، اختلالات قبلی مفاصل و حالت شدید تر بیماری در فرم حاد می‌باشد.

تشخیص:

به طور کلی تشخیص آزمایشگاهی عفونت ویروس چیکونگونیا از طریق سه روش جداسازی ویروس، شناسایی ژنوم ویروس توسط روش‌های مولکولی و شناسایی آنتی بادی‌های ضد ویروس توسط روش‌های سرولوژی انجام می‌شود. رایج ترین نمونه‌های بالینی برای تشخیص عفونت ویروس چیکونگونیا نمونه خون و سرم می‌باشند با این وجود در موارد عفونت عصبی چیکونگونیا می‌توان از نمونه مایع مغزی نخاعی نیز استفاده

نمود. به دلیل اینکه ویروس چیکونگونیا در گروه عوامل بیولوژیک سطح ۳ طبقه بندی شده است، کشت و جداسازی ویروس باید در آزمایشگاه با سطح ایمنی زیستی ۳ صورت گیرد.

ویروس چیکونگونیا را می‌توان از نمونه‌های سرم فاز حاد (≥ 3 روز بعد از بروز علائم بالینی) جداسازی نمود. نمونه سرم را می‌توان به مغز نوزاد موش و یا رده‌های سلولی مجاز از جمله C6/36, BHK-21، Vero و HeLa تلقیح نمود. ژنوم ویروس را می‌توان به طور معمول تا ۸ روز پس از بروز علائم بالینی در سرم ردیابی نمود. تشخیص سرولوژی عفونت ویروس چیکونگونیا از طریق شناسایی آنتی بادی IgM اختصاصی ویروس و یا افزایش ۴ برابری تیتر آنتی بادی خنثی کننده (IgG) در نمونه فاز نقاهت نسبت به نمونه فاز حاد صورت می‌گیرد. بنابراین برای روش‌های سرولوژی معمولاً دو نمونه سرم یکی مربوط به فاز حاد و دیگری مربوط به فاز نقاهت نیاز است. نمونه فاز حاد باید بین ۴ الی ۸ روز پس از بروز علائم بالینی تهیه شود و نمونه فاز نقاهت باید ۱۰ الی ۱۴ روز بعد از نمونه اول تهیه گردد. شناسایی IgM توسط تکنیک IgM antibody capture ELISA (MAC-ELISA) انجام می‌شود. با توجه به احتمال وجود واکنش متقاطع بین ویروس چیکونگونیا و برخی آلفا ویروس‌های مشابه از جمله ویروس Semliki Forest باید نتایج مثبت این تست با روش تکمیلی خنثی سازی مورد تایید قرار گیرد.

درمان:

در حال حاضر درمان اختصاصی ضد ویروسی برای بیماری چیکونگونیا وجود ندارد و تنها درمان، درمان حمایتی شامل استراحت، تجویز مایعات، تجویز مسکن‌های استامینوفن یا پاراستامول برای کاهش درد می‌باشد. از تجویز داروهای NSAID تا زمانی که احتمال وجود دنگی مطرح است باید خودداری گردد. استفاده از آسپیرین به علت افزایش احتمال خونریزی و همچنین خطر بروز سندروم Rey برای کاهش درد بیماران چیکونگونیا توصیه نمی‌شود.

پیشگیری:

همانطور که در مورد ویروس‌های دنگی، تب زرد و زیکا اشاره شد اقدامات کنترل ناقلین و جلوگیری از گزش پشه از فاکتورهای مهم در پیشگیری بیماری هستند. با این وجود استفاده از یک واکسن موثر می‌تواند در این راستا بسیار کمک کننده باشد. اگر چه تحقیقات قابل توجهی برای تولید واکسن چیکونگونیا صورت گرفته است، با این وجود در حال حاضر واکسن مورد تایید علیه این ویروس در دسترس نیست. یک واکسن زنده تضعیف شده توسط ارتش ایالات متحده تولید و در کارآزمایی بالینی فاز ۲ نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. با وجود اثرات امیدبخش این واکسن در سال ۲۰۰۰ ادامه روند ارزیابی آن به دلیل تغییر اولویت‌های تحقیقاتی متوقف گردید.

منابع:

1. Baniasadi, V., et al., *An Imported Case of Dengue Fever in Iran, 2015*. Iranian Journal of Virology, 2016. 10(1): p. 31-34.

2. Barnett, E.D., *Yellow fever: epidemiology and prevention*. Clinical Infectious Diseases, 2007. 44(6): p. 850-856.
3. Bhatt, S., et al., *The global distribution and burden of dengue*. Nature, 2013. 496(7446): p. 504.
4. Burt, F.J., et al., *Chikungunya: a re-emerging virus*. The Lancet, 2012. 379(9816): p. 662-671.
5. Chambers, T.J. and T.P. Monath, *The flaviviruses: detection, diagnosis and vaccine development*. Vol. 61. 2003: Elsevier.
6. Charrel, R., et al., *State of knowledge on Zika virus for an adequate laboratory*. 2017.
7. Chinikar, S., et al., *Preliminary study of dengue virus infection in Iran*. Travel medicine and infectious disease, 2013. 11(3): p. 166-169.
8. Díaz-Menéndez, M. and C. Crespillo-Andújar, *Zika Virus Infection: Risk of Spreading in Europe*. 2017: Springer.
9. Doosti, S., et al., *Mosquito surveillance and the first record of the invasive mosquito species Aedes (Stegomyia) albopictus (Skuse)(Diptera: Culicidae) in southern Iran*. Iranian journal of public health, 2016. 45(8): p. 1064.
10. Gardner, C.L. and K.D. Ryman, *Yellow fever: a reemerging threat*. Clinics in laboratory medicine, 2010. 30(1): p. 237-260.
11. Hussain, R., I. Alomar, and Z. Memish, *Chikungunya virus: emergence of an arthritic arbovirus in Jeddah, Saudi Arabia*. Eastern Mediterranean Health Journal, 2013. 19(5): p. 506.
12. Marcondes, C.B., *Arthropod Borne Diseases*. 2017: Springer.
13. Monath, T.P., *Yellow fever: an update*. The Lancet infectious diseases, 2001. 1(1): p. 11-20.
14. Monath, T.P. and P.F. Vasconcelos, *Yellow fever*. Journal of Clinical Virology, 2015. 64: p. 160-173.
15. Musso, D. and D.J. Gubler, *Zika virus*. Clinical microbiology reviews, 2016. 29(3): p. 487-524.
16. Organization, P.A.H., *Preparedness and response for chikungunya virus: introduction in the Americas*. 2011, PAHO Washington, DC.
17. Organization, W.H., *Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition*. 2009.
18. Organization, W.H., et al., *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*. 2009: World Health Organization.
19. Parveen, R., et al., *Epidemiology, Diagnosis and Preventive Measures of Zika Virus Infection: A Review Update*. Bangladesh Journal of Infectious Diseases, 2017. 3(1): p. 17-23.
20. Petersen, L.R. and A.D. Barrett, *Arthropod-borne flaviviruses*, in *Clinical Virology, Third Edition*. 2009, American Society of Microbiology. p. 1173-1214.
21. Petersen, L.R., et al., *Zika virus*. New England Journal of Medicine, 2016. 374(16): p. 1552-1563.
22. Petersen, L.R. and A.M. Powers, *Chikungunya: epidemiology*. F1000Research, 2016. 5.
23. Rather, I.A., et al., *Zika virus: an emerging worldwide threat*. Frontiers in microbiology, 2017. 8: p. 1417.
24. Rauf, M., et al., *Outbreak of chikungunya in Pakistan*. The Lancet Infectious Diseases, 2017. 17(3): p. 258.
25. Salehi-Vaziri, M, Fazlalipour, M and Baniasadi, V. Solving the Mystery of Dengue in Iran; Are We Close to an Answer? Iran J Virol 2016;10(4): 39-40.
26. Shragai, T., et al., *Zika and chikungunya: mosquito-borne viruses in a changing world*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2017. 1399(1): p. 61-77.
27. Smith, D.W., J.S. Mackenzie, and S.C. Weaver, *Alphaviruses*, in *Clinical Virology, Third Edition*. 2009, American Society of Microbiology. p. 1241-1274.
28. Thiberville, S.-D., et al., *Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy*. Antiviral research, 2013. 99(3): p. 345-370.
29. Vasudevan, J., et al., *Zika virus*. Reviews in Medical Microbiology, 2018. 29(2): p. 43-50.
30. Wartel, T.A., et al., *Three Decades of Dengue Surveillance in Five Highly Endemic South East Asian Countries: A Descriptive Review*. Asia Pacific Journal of Public Health, 2017. 29(1): p. 7-16.

31. Wasserman, S., P.A. Tambyah, and P.L. Lim, *Yellow fever cases in Asia: primed for an epidemic*. International Journal of Infectious Diseases, 2016. 48: p. 98-103.
32. Weatherhead, J.E., J. da Silva, and K.O. Murray, *Threat of Zika virus to the 2016 Rio de Janeiro Olympic and Paralympic games*. Current Tropical Medicine Reports, 2016. 3(3): p. 120-125.
33. Zayed, A., et al., *Detection of Chikungunya virus in Aedes aegypti during 2011 outbreak in Al Hodayda, Yemen*. Acta tropica, 2012. 123(1): p. 62-66.