



اپیدمیولوژی و کنترل بیماری‌های شایع در ایران

ویراست چهارم



دکتر فریدون عزیزی

دکتر حسین حاتمی دکتر محسن جانقربانی

پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی

**بخش
یازدهم**

عفونت‌های دستگاه تنفسی

گفتار ۵۶ : عفونت‌های استرپتوکوکی ناشی از گروه A

گفتار ۵۷ : عفونت‌های مننگوکوکی

گفتار ۵۸ : آنفلوانزا

عفونتهای استرپتوکوکی ناشی از گروه A

دکتر سید احمد سیادتی (ره)، دکتر فرح صابونی

استرپتوکوک‌های گروه A، که استرپتوکوک پیوژن نیز نامیده می‌شوند یکی از عوامل شایع، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی هستند و باعث ایجاد فارنژیت و عفونت پوستی بصورت زرد زخم و پیودرمی می‌شوند. این باکتری به عنوان عامل ناشیاع سلولیت اطراف مقعد، واژینیت، سپتی سمی، پنومونی، آندوکاردیت، پری‌کاردیت، استئومیلیت، آرتریت چرکی، میوزیت، سلولیت و اومفالیست است. باکتری مورد اشاره می‌تواند تظاهرات بالینی دیگری از جمله مخملک و باد سرخ را بوجود آورد، همچنین سندرم شوک توکسیک و فاسیت نکروزان که وخیم نیز هستند و عوارض جدی غیر چرکی از جمله تب روماتیسمی و گلومرولونفریت حاد نیز بدنبال عفونت استرپتوکوکی با یک دوره نهفته بدون علامت، گزارش می‌شود. عوارض چرکی عفونت استرپتوکوکی قبل از کشف آنتی‌بیوتیک‌ها اتفاق افتاده است. لنفادنیت گردن، آبسه پری تونسیلار، آبسه رتروفارنژیال، اوتیت میانی ماستوئیدیت و سینوزیت در کودکانی که عفونت آنها تشخیص داده نشده و به درستی درمان نشده باشند، رخ می‌دهد. آرتریت واکنشی و ناراحتی عصبی روانی اتوایمون همراه با این عفونت در کودکان گزارش شده است. با وجود این که استرپتوکوک A شناخته شده‌ترین باکتری از نظر ساختمانی و نیز از موارد تجویز آنتی بیوتیک برای پیشگیری از ابتلا به آن است ولی هنوز در اغلب کشورها به خصوص در کشورهای در حال توسعه تحت کنترل در نیامده است. این عقیده وجود دارد که برخی از شاخه‌های خاص این باکتری که سروتایپ‌های خاصی از M پروتئین دارند، روماتوژن هستند و هنوز هم تفاوت بین انواع روماتوژن که علاقه به ایجاد عفونت حلق را دارند و انواع غیر روماتوژن استرپتوکوک A مشخص نشده است. یکی از دلایل اهمیت بهداشتی استرپتوکوک پیوژن، این است که جزو عوامل بیماری‌زای مهم انسانی به حساب می‌آید و در طیف گسترده‌ای باعث گرفتاری ارگان‌های مختلفی نظیر گرفتاری بافت نرم و لوزه‌ها و بیماری‌های تهدیدکننده حیات نظیر شوک توکسیک استرپتوکوکی و عوارض ناتوان‌کننده‌ای همچون تب حاد روماتیسمی و گلومرولونفریت می‌گردد.

سبب‌شناسی

استرپتوکوک گروه A یک باکتری کوکوئید گرم مثبت است که به شکل زنجیره رشد می‌کند و بر اساس پروتئین M و فیمبریا به بیش از ۱۰۰ سروتایپ تقسیم می‌شود و با استفاده از روش PCR، ترتیب ژنی emm که این پروتئین را کدگذاری می‌نماید مشخص می‌گردد و با این روش بیش از ۱۸۰ نوع پروتئین M برای انواع استرپتوکوک گروه A شناسایی شده است. تعیین سروتایپ پروتئین M برای مطالعات اپیدمیولوژی به کار می‌رود. انواع مشخصی از بیماری‌های استرپتوکوک گروه A با پروتئین M شماره ۱-۱۲-۲۸-۳-۴-۲- و ۶ به ترتیب عامل

شایع عفونتهای خوش خیم فارنژیت استرپتوکوکی در بعضی از کشورهای صنعتی می‌باشند. یک نوع مولد فارنژیت نوع 12M می‌تواند گلوومرولونفریت بدهد ولی انواع متعددی از عفونت‌زاهای پوستی تیپ‌های M پروتئین ۴۹-۵۵-۵۷ ایجاد نفریت می‌نمایند. انواع مولد فارنژیت باعث تب روماتیسمی می‌شوند ولی هیچ کدام از انواع مولد عفونت پوست، نمی‌توانند ایجاد تب روماتیسمی نماید. علاوه بر پروتئین M، در کشت‌های تازه استرپتوکوک، باکتری‌ها با اسید هیالورونیک پوشیده شده‌اند. وجود این اسید به کلونی‌ها ظاهر موکوئید می‌دهد. پروتئین‌های مهم دیگر موجود در سطح استرپتوکوک شامل پروتئین T، پروتئین R، SOR، و پروتئین‌هایی است که به طور غیر اختصاصی به قسمت ثبوت مکمل (FC گاماگلوبولین) می‌چسبند.

علاوه بر پروتئین‌های سطحی، کربوهیدرات‌ها در سطح استرپتوکوک وجود دارند که در انواع مختلف استرپتوکوک‌ها متفاوت می‌باشند. استحکام دیواره استرپتوکوک‌ها به علت پلیمرهای بزرگتری به نام پپتیدوگلیکان است. در داخل دیواره سلول، غشای سلولی قرار دارد که از کمپلکس‌های لیپید و پروتئین تشکیل یافته است و غشاء استرپتوکوک‌های L شکل را تشکیل می‌دهد. در صورتی که انواعی از استرپتوکوک‌ها فاقد دیواره سلولی باشند، به پنی سیلین‌ها و دیگر پادزیست‌های متوقف‌کننده دیواره سلول، مقاومت نشان می‌دهند. استرپتوکوک‌های گروه A تعداد زیادی مواد بیولوژی می‌سازند که برای سلولهای انسان و سایر پستانداران سمی است، این مواد شامل استرپتولیزین O و استرپتولیزین S است. استرپتوکوک‌ها موادی را به نام توکسین‌های اریتروژنی ترشح می‌نمایند که شبیه آندوتوکسین می‌باشند. از مواد دیگر ترشح شده توسط استرپتوکوک‌ها می‌توان انواع DNAase شامل A، B، C و D را نام برد. سایر مواد ترشح شده توسط استرپتوکوک شامل استرپتوکیناز، هیالورونیداز، آمیلاز، پروتئاز و استراز است (جدول ۱).

جدول ۱- عوامل گوناگون مرتبط با عفونتهای ناشی از استرپتوکوک‌های گروه A

عوامل	جایگاه	عملکرد	آسیب‌فیزیولوژی
هیالورونیک اسید	کپسول	Mucoid strains	مقاومت در برابر فاگوسیتوز
پروتئین M	دیواره سلولی	اتصال	کولونیزاسیون، مقاومت در برابر فاگوسیتوز
لیپوتیکویکس اسید/پروتئین	دیواره سلولی	اتصال	کولونیزاسیون
DNase B	Soluble	DNase	عامل انتشار
استرپتوکیناز	Soluble	فیبرینولیزین	عامل انتشار
هیالورونیداز	Soluble	شکستن ماده زمینه	عامل انتشار
پروتئیناز	Soluble	شکستن پروتئین	عامل نکروتیز
اگزوتوکسین‌های پیروژنیک C تا A	Soluble	TNF, IL-1 Stimulator	Scarlet fever toxine, Toxic shock syndrome

اپیدمیولوژی توصیفی و رویداد بیماری

انسان به‌عنوان مخزن طبیعی استرپتوکوک گروه A شناخته شده است. عفونت این باکتری بسیار قابل سرایت است و در افراد سالم که آنتی‌بادی مخصوصی علیه آن سروتایپ خاص را نداشته باشند، اتفاق می‌افتد. در نوزادان بخاطر دریافت آنتی‌بادی از مادر، به‌ندرت مشاهده می‌شود. بیشترین میزان بروز فارنژیت در کودکان ۱۵-۳ سال، دیده می‌شود و در فصل زمستان و بهار بیشتر است. باکتری از طریق ترشحات بینی و ترشحات بزاقی منتقل می‌شود و انتقال از طریق تماس نزدیک رخ می‌دهد. این باکتری عامل مهم اپیدمی در مهدکودک‌ها است و از طریق مصرف غذاهای آلوده به باکتری، اپیدمی‌ها ایجاد می‌گردد. انتقال عفونت تا ۲۴ ساعت پس از تجویز آنتی‌بیوتیک مناسب متوقف و ناقلین مزمن حلق هم می‌توانند بندرت عفونت را منتقل نمایند. در دهه‌های اخیر، عفونتهای وخیم استرپتوکوک گروه A رو به افزایش بوده و باکتری، سندرم شوک توکسیک، فاستیت نکروزان از آن جمله است. این فرم عفونت‌ها در شیرخواران و و سالخوردگان، بیشتر اتفاق می‌افتد و آبله مرغان یکی از عوامل مستعدساز آن است. عوامل خطر ساز دیگر هم بیماری‌های دیابت ملیتوس، عفونت HIV، استفاده از مواد مخدر وریدی، بیماری‌های مزمن قلبی و ریوی می‌باشند. در ۵۰ درصد بیماران راه ورود باکتری مشخص نمی‌شود و در بسیاری از موارد انتقال از راه مخاط و پوست است. عفونتهای وخیم بندرت پس از فارنژیت استرپتوکوک A گزارش می‌گردد.

دوره نهفتگی

با توجه به این موضوع که بیماری‌های متعددی در اثر عفونت با استرپتوکوک گروه A ایجاد می‌شوند، دوره نهفتگی بیماری در مورد هر یک از انواع گرفتاری‌های استرپتوکوکی متغیر است. دوره نهفتگی فارنژیت استرپتوکوکی ۱۲ ساعت تا ۴ روز است. در تعداد کمی از بیماران ممکن است دوره نهفتگی طولانی‌تر باشد. در مورد زردخم استرپتوکوکی ممکن است چند روز تا چند هفته (به طور متوسط ۱۰ روز) باشد. دوره کمون مخملک ۱ تا ۷ روز و به طور متوسط، ۳ روز ذکر شده است.

سیر طبیعی

استرپتوکوک گروه A در حلق (اوروفارنکس) ۵٪ از افراد جامعه زیر ۲۰ سال وجود دارد که ممکن است متعاقب عفونت آشکار یا غیر مشخص فرد، چندین ماه و شاید چند سال باقی بماند. میزان حاملان حدود ۸٪-۶ کل جمعیت است ولی در کودکان دبستانی این میزان به ۵۰٪ می‌رسد. استرپتوکوک گروه A می‌تواند جزء فلور نرمال اوروفارنکس باشد و میزان کلونیزاسیون با آن به حدود ۲۰-۱۵٪ نیز می‌رسد. در فارنژیت یا التهاب لوزه استرپتوکوکی، شدت بیماری از یک بیماری تحت بالینی (ساب‌کلینیکی) که حدود ۵۰-۳۰٪ موارد را تشکیل می‌دهد تا یک بیماری توکسیک که شامل تب بالا، تهوع، استفراغ و کولاپس است و حدود کمتر از ۱۰٪ موارد را تشکیل می‌دهد، متغیر است. ضایعه‌های آبسه‌ای در گلوی بیماران در ۵۰٪ موارد به علت استرپتوکوک گروه A است و سیستمی سویه استرپتوکوکی نیز به استرپتوکوک گروه A نسبت داده شده است که مرگ و میر بالایی نیز

دارد. در بیمارانی که دچار بیماریهای زیر باشند میزان مرگ بالا است: تب نفاسی^۱، عفونت نوزادی^۲ و گانگرن^۳ (حتی با وجود درمان با دوز بالای پنی سیلین).

بیماران مبتلا به گلودرد یا زرد زخم استرپتوکوکی خودبخود بهبود می‌یابند و تعداد کمی از آنها دچار عوارض چرکی و گاهی شکلهای غیر چرکی می‌گردند. بهبود عفونتهای استرپتوکوکی در عرض ۵ تا ۷ روز به علت پیدایش آنتی‌بادی اختصاصی و نابودی باکتریها حاصل می‌شود. شواهد کمی از ایمنی هترولوگ بین انواع ایمنی‌ها حمایت می‌کند ولی در برابر سایر سوشهای سرولوژی استرپتوکوک، ایمنی وجود نخواهد داشت. حالت حاملی استرپتوکوک یکی از معماهایی است که در ارتباط با استرپتوکوک و میزبان آن وجود دارد. این موضوع نه تنها باعث معمای تشخیصی برای پزشکان و افرادی که در ارتباط با بهداشت عمومی کار می‌کنند، می‌شود بلکه نظریه‌های مربوط به بیماریزایی شکلهای غیر چرکی را شگفت‌آور می‌نماید. قسمت اعظم این موضوع ناشی از عدم وجود تعریف صحیح برای حاملان است. در مقایسه با عفونت که هم استرپتوکوک و هم پاسخ ایمنی میزبان وجود دارد، در حاملان علایمی دال بر پاسخ ایمونولوژی میزبان وجود ندارد و اطلاعات موجود در منابع علمی حاکی از آن است که حاملان حاوی استرپتوکوک گروه A کمتر باعث انتقال این باکتری می‌شوند. دلایل دقیق حضور طولانی استرپتوکوک در دستگاه تنفسی فوقانی به طور کامل مشخص نیست، این که آیا این موضوع مربوط به باکتری یا عوامل میزبان باشد نیز مشخص نیست. در مقایسه با حاملان استرپتوکوک در گلو که ممکن است هفته‌ها یا ماه‌ها ادامه یابد، وجود استرپتوکوک گروه A در قسمت قدامی بینی غیر معمول است و می‌تواند حاکی از وجود سینوزیت مزمن باشد. میزان بروز عفونت‌های تهاجمی GAS از سال ۱۹۹۷ - ۲۰۰۲ در آلمان ۰/۱ مورد در ۱۰۰۰۰۰ نفر است که بطور کلی ۴۰/۶٪ میزان کشندگی گزارش شده است و بیشترین میزان در گروه سنی ۶۹-۶۰ سالگی ۶۵/۲٪ است. وقوع شوک، سندرم دیسترس تنفسی بزرگسالان (ARDS)^۴ و سن بیشتر یا مساوی ۳۰ سالگی از عوامل خطر ساز پیش بینی کننده مهلک بودن عفونت است. ۶/۷٪ عفونت بیمارستانی و ۹ مورد هم عفونت زایمانی بدلیل GAS گزارش شده است.

انتشار جغرافیایی

فارنژیت‌های استرپتوکوکی و زرد زخم در همه جا وجود دارد. زرد زخم در مناطق گرمسیر و در فصول گرم شایع است و احتمال دارد که به علت گزش حشره‌ها و آسیب‌های پوستی باشد. گرچه زرد زخم در تمام مناطق اتفاق می‌افتد، اما گلو درد استرپتوکوکی در اواخر پاییز، زمستان و بهار از شیوع بیشتری برخوردار است که احتمال دارد به علت تماس نزدیک افراد در فضای سرپوشیده در مدارس باشد.

¹ Puerperal fever or sepsis

² Neonatal infection

³ Gangerne

⁴ Acute respiratory distress syndrome

در مطالعه‌ای که برای بررسی شیوع حاملان استرپتوکوک در مدارس شرق تهران در سال ۱۳۷۲-۷۳ انجام شد، از میان ۷۴۷ فرد مورد بررسی، ۵۹/۲٪ دبستانی و ۴۰/۸٪ راهنمایی بودند. در ۷۵ مورد حامل (۱۰/۱٪) استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A و غیر A به دست آمد.

روند زمانی

اپیدمی‌های ناگهانی تک منبعی مشترک ممکن است به دنبال آلودگی مواد غذایی توسط افراد حامل باکتری یا بیماران ایجاد شود. به طور متوسط عفونت‌های استرپتوکوکی دستگاه تنفس هر ۳ تا ۵ سال یک بار رخ می‌دهند و افزایش بروز در فصل پاییز گزارش شده است. زرد زخم استرپتوکوکی به طور معمول بیماری ماه‌های تابستان است و در مناطق گرمسیری ممکن است به طور یکسان در طول سال اتفاق افتد. عفونتهای استرپتوکوکی امروزه اهمیت بیشتری پیدا کرده است و در انتهای سالهای ۱۹۸۰ تا دهه ۱۹۹۰ مورد بحث قرار گرفته است. عوارض استرپتوکوک گروه A در دهه‌های اخیر شایع‌تر شده و عارضه‌های جدی به دنبال ابتلا به آن، بیشتر گزارش می‌گردد.

تأثیر سن، جنس، موقعیت اجتماعی

به طور کلی میزان بروز در شیرخواران از همه کمتر است که به دلیل نبودن گیرنده فارنژیتال برای اتصال به استرپتوکوک است. عفونت‌های پوستی استرپتوکوکی در کودکان زیر ۶ سال از سایر گروه‌های سنی شایع‌تر بوده و فارنژیت در سن ۵ تا ۱۵ سالگی شایع‌تر است. مخملک در کودکان زیر ۳ سال شایع نیست، ولی در خانواده‌هایی که عفونت استرپتوکوکی شناخته شده دارند، گرفتاری استرپتوکوکی بصورت عفونت دستگاه تنفسی فوقانی غیر اختصاصی فارنژیت، اوتیت میانی یا بدون زرد زخم است. عفونت استرپتوکوکی در هر سنی اتفاق می‌افتد، احتمال ابتلاء به استرپتوکوک با افزایش تعداد افراد جمعیت در مدرسه، مراکز نظامی و غیر نظامی افزایش پیدا می‌کند. با افزایش سن و ابتلاء به عفونتهای استرپتوکوکی در انسان، مقاومت بیشتری نسبت به تمام استرپتوکوک‌ها به جز سوش‌های بسیار بیماریزای استرپتوکوک گروه A حاصل می‌شود. این موضوع تا حدی توجیه‌کننده بروز سنی مشخص در اپیدمیولوژی فارنژیت و پیودرمی استرپتوکوکی است. استرپتوکوک در شیرخواران زیر ۶ ماه بصورت نازوفارنژیت همراه با ترشح‌های چرکی، چرکی سروزی و تب خفیف دیده می‌شود و بیشتر در اطراف سوراخ‌های بینی، بثورات زرد زخمی ملاحظه می‌گردد. علایم حاد به تقریب یک هفته طول می‌کشد و ترشح‌ها و تحریک‌پذیری بیمار برای ۶ هفته ادامه می‌یابد، در این حالت بیماری از سرماخوردگی قابل افتراق نیست و انجام کشت، وجود استرپتوکوک را ثابت می‌نماید. استرپتوکوکوزیس در کودکان ۶ ماهه تا سه ساله با تب کم، علایم خفیف نازوفارنژیت همراه با ترشح‌های سروزی بینی شروع می‌شود. غدد لنفاوی قدام گردن بزرگ می‌شوند. سینوزیت، اوتیت میانی بصورت همراه ممکن است دیده شود و علایم بیمار برای ۴ تا ۸ هفته ممکن است ادامه یابد. در کودکان ۱۲ ماهه تا ۳ ساله، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی استرپتوکوکی با شروع حاد تانسیلوفارنژیت یا فارنژیت یا بدون ضایعه‌های پوستی شروع می‌شود. جنس بیمار با شدت ابتلاء به آن ارتباطی ندارد.

تأثیر عوامل مساعد کننده

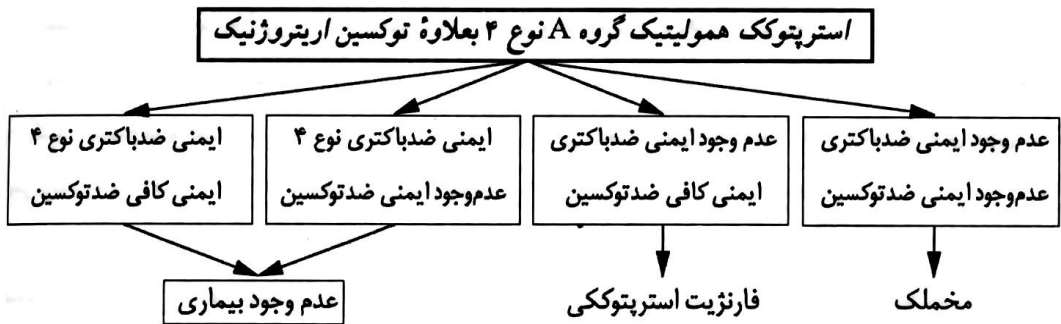
التهاب لوزه و فارنژیت استرپتوکوکی در مناطق معتدل و مناطقی که آب و هوای سرد دارند، شایع است و پیودرمی‌های استرپتوکوکی در هوای گرم و حاره بیشتر گزارش می‌گردد. تخریب اپی تلیوم پوست، احتمال پیودرمی و زردزخم را بیشتر می‌کند. بیماری همراه واریسلای باعث آمادگی پوست و احتمال ورود استرپتوکوک را امکان پذیر می‌نماید. در مقایسه با دوره کوتاه و بیشتر خوش خیم عفونتهای گلو و عفونتهای سطحی پوست، سلولیت استرپتوکوکی به سرعت منتشر می‌شود، به‌طور موضعی گره‌های لنفاوی را گرفتار می‌کند و وارد جریان خون می‌شود. بیماریانی که اختلال ایمنی داشته باشند یا بیماریانی که به لنفوم، لوسمی یا دیگر بدخیمی‌ها مبتلا باشند، ممکن است دچار باکتری‌می و بیماری‌هایی شوند که زندگی آنها در معرض خطر قرار گیرد. در مجموع، عوامل زمینه ساز مهم عفونتهای استرپتوکوکی، عبارتند از عفونت ناشی از ویروس عامل ایدز، بیماری‌های قلبی - ریوی، دیابت، آبله مرغان، الکلیسم، سن کمتر از ۱ سالگی و بیشتر از ۶۵ سالگی، ساکنان خانه سالمندان و زنان باردار.

حساسیت و مقاومت در مقابل بیماری

استرپتوکوک گروه A تعداد زیادی پادتن‌های خارج سلولی دارد که بعضی از آنها مانند پروتئین M و توکسین اریتروژنی، باعث ایجاد ایمنی در فرد می‌شوند و پاسخ ایمنی در این موارد برای چندین دهه ادامه می‌یابد. ثابت گردیده است که ایجاد ایمنی و حساسیت در افزایش بیماری‌های استرپتوکوکی با افزایش سن، دخالت دارد و عفونتهای آتیپیک شیرخوارگی به دنبال پاسخ اولیه سیستم ایمنی ایجاد می‌گردد. پاسخ ایمنی تا حدود زیادی بستگی به پروتئین M دارد و فردی که با یکی از ۵۰ سروتایپ خاص گرفتار شود در مقابل سایر انواع استرپتوکوک‌ها نیز پادتن نمی‌سازد و نسبت به سایر انواع استرپتوکوک حساس است. انسان در طول عمر خویش چندین بار دچار عفونت استرپتوکوک شده، هر بار در مقابل یک سروتایپ ایمن می‌گردد. بنابراین با افزایش سن، میزان پادتن‌ها در خون بالا می‌رود. به‌طور کلی در شکل ۱ چگونگی و احتمال ابتلا به فارنژیت یا دیگر علایم یک عفونت استرپتوکوکی در ارتباط با وضعیت ایمنی قبلی بیمار نشان داده شده است.

حمله‌های ثانویه

احتمال حمله ثانویه با یک سروتایپ، نامشخص است. تأثیر پادزیست (آنتی بیوتیک) زودرس در کم کردن پاسخ ایمنی می‌تواند این حمله‌ها را توجیه نماید زیرا مصرف پادزیست، میزان ایمنی اولیه را کاهش می‌دهد که مطالعه‌های امروزی این مساله را تایید نمی‌نماید. در سالهای اخیر به نقش Lipoteichoic Acid (LTA) در کولونیزاسیون عفونت‌های استرپتوکوکی و نقش احتمالی آن در نشست پادگن‌های استرپتوکوکی در بافتهای مختلف بدن توجه زیادی شده است. LTA نیز در دیواره باکتری موجود است و تمایل زیادی به غشاهای سلولی دارد.



شکل ۱- چگونگی و احتمال ابتلا به فارنژیت یا دیگر علایم یک عفونت استرپتوکوکی در ارتباط با وضعیت ایمنی قبلی بیمار

انتقال

مطالعه‌های اپیدمیولوژی گلو درد استرپتوکوکی نشان می‌دهد که پخش عفونت از طریق هوا (به وسیله گرد و خاک) و آلودگی محیط (از طریق لباس، رختخواب آلوده) نقش کوچکی در پخش این نوع عفونت استرپتوکوکی دارد. انتقال عفونت فارنژیت استرپتوکوکی در ظاهر از طریق در معرض قرار گرفتن در مقابل ذرات بزرگ یا بوسیله ترشح‌های دستگاه تنفس حاوی باکتری‌های عفونت‌زا انجام می‌شود، پخش عفونت در میان اعضای خانواده یا هم کلاسی‌ها شایع است. دوران اوج مسری بودن فارنژیت استرپتوکوکی و مخملک در مرحله حاد بیماری است و درمان با پنی سیلین به سرعت عفونت را محدود می‌کند و اگر درمان ادامه یابد، به طور معمول استرپتوکوک گروه A را در دستگاه تنفس از بین می‌برد. پس از روز دوم یا سوم درمان با پنی سیلین، احتمال سرایت کمتر است. اگر چه انسانها با عفونتهای تحت بالینی ممکن است در پخش عفونت شرکت داشته باشند، ولی نقش حاملان در پخش عفونت چندان مطمئن نیست و پخش ثانویه عفونت بیشتر در ۲ هفته اول پس از اکتساب عفونت رخ می‌دهد. شیر و غذای آلوده ممکن است باعث عفونت استرپتوکوکی در گلو شود و منبع شیوع بیماری گردد. همچنین سالادهایی که حاوی تخم مرغ پخته نشده هستند، قابلیت عفونت‌زایی را دارند. حاملان مقعدی، منبع سرایت در شیوع زخمهای استرپتوکوکی هستند. تولید زرد زخم استرپتوکوکی احتیاج به پارگی اپی تلیوم پوست بوسیله تروما، حشره‌ها یا درماتوزهای قبلی دارد. یکی از منابع عفونت، ضایعه‌های پوستی کودکان است که از طریق تماس مستقیم انتشار می‌یابد و دلایلی وجود دارد که انتشار عفونت از طریق مگس‌هایی که روی این ضایعه‌ها زندگی می‌کنند، ایجاد شود. عفونت‌های بیمارستانی گاهی بوسیله کارکنان پزشکی بیمارستان بصورت عفونت‌های خفیف ایجاد می‌شود. دوره قابلیت سرایت در موارد درمان نشده و بدون عارضه در حدود ۳-۱ است ولی در صورت وجود ترشحات چرکی به مدت چند هفته تا چند ماه می‌باشد. ضمناً در مواردی که تحت پوشش درمانی مناسب قرار می‌گیرند در عرض ۲۴ ساعت خاتمه می‌یابد.

پیشگیری و کنترل

پیشگیری از انتشار عفونت‌های استرپتوکوکی متغیر است. در میان اعضای یک خانواده انتشار عفونت پوستی یا گلو در بیشتر موارد قبل از آن که شخص مبتلا شناخته، ایزوله و درمان شود، اتفاق می‌افتد. در موارد همه گیر، به خصوص وقتی تب روماتیسمی یا گلمرولونفریت حاد وجود داشته باشد، بررسی کشت و درمان تمام موارد کشت مثبت ممکن است لازم باشد. در مواردی که اپیدمی ثابت شده گسترده با عفونت استرپتوکوکی شدید همراه عارضه پایدار (سکل)، وجود دارد پیشگیری دارویی گسترده در قطع اپیدمی موثر است. دوز پیشگیری دارویی همان دوز درمانی گلودرد استرپتوکوکی است. در این موارد انجام کشت از همه افراد امکان پذیر نیست. این وضعیت شامل اپیدمی در مراکز نظامی و مناطقی است که جمعیت زیادی از افراد در کنار یکدیگر زندگی می‌کنند. مصرف پادزیست پیشگیری‌کننده در اطرافیان نزدیک فردی که مبتلا به فاستیت نکروزان و سندرم شوک توکسیک استرپتوکوکی است، در صورتی که کشت در آنها مثبت باشد، توصیه می‌گردد. مصرف دراز مدت پادزیست برای پیشگیری از عود عفونت استرپتوکوکی در افرادی که سابقه قبلی تب روماتیسمی یا بیماری قلبی دارند، پیشنهاد شده است. مدت مصرف پادزیست در صورتی که فقط روماتیسم مفصلی وجود داشته باشد، ۵ سال بعد از آخرین حمله یا تا رسیدن به سن ۲۱ سالگی است. در افرادی که سابقه بیماری قلبی روماتیسمی دارند، این مدت حداقل ۱۰ سال است و حتی تا ۴۰ سال نیز ذکر گردیده است. دوز دارو برای پیشگیری بر اساس جدول ۲ است.

جدول ۲- پیشگیری از تب روماتیسمی

نوع پادزیست	مقدار تجویز	راه تجویز	دفعه‌های تجویز
بنزاتین پنی‌سیلین G	۱,۲۰۰,۰۰۰	داخل ماهیچه	هر ۳ تا ۴ هفته
پنی‌سیلین V	۲۵۰ میلی‌گرم	خوراکی	دو بار در روز
سولفادiazین	۵۰۰ میلی‌گرم	خوراکی	روزانه
اریترومایسین	۲۵۰ میلی‌گرم	خوراکی	دو بار در روز

کاهش تعداد نفرات در اجتماع‌ها به‌ویژه در خوابگاه‌های گروهی به‌نظر می‌رسد شیوه موثر دراز مدت در کاهش انتشار گلودردهای استرپتوکوکی در میان بعضی گروه‌ها باشد. در خانواده‌هایی که وجود یا عود عفونت‌های استرپتوکوکی، مساله‌ساز است، کشت همزمان از تمام اعضای خانواده و درمان موارد مثبت، موثر بوده است. کنترل آلودگی‌های محیط به نظر می‌رسد اثری کم یا بدون اثر در انتشار عفونت‌های دستگاه تنفس داشته باشد. در حال حاضر هیچ‌گونه واکسنی برای پیشگیری از عفونت‌های استرپتوکوکی وجود ندارد. در بررسی‌هایی که انجام شده است به نظر می‌آید برداشتن لوزه باعث کاهش وقوع عفونت آشکار استرپتوکوکی شود و نیز باعث کمتر شدن موارد درمان موثر شود. در درمان گلودرد استرپتوکوکی گروه A احتیاج به پنی‌سیلین با دوز بالا نیست. هنوز استرپتوکوک‌ها به پنی‌سیلین حساس می‌باشند. یک تزریق داخل ماهیچه‌ای بنزاتین پنی‌سیلین ۱/۲۰۰/۰۰۰

واحد برای بزرگسالان و کودکان بالای ۳۰ کیلوگرم وزن و ۶۰۰/۰۰۰ واحد برای کودکان کمتر از ۳۰ کیلوگرم وزن، عملی‌ترین راه درمان است. اگر از پنی سیلین خوراکی یا اریترومیسین خوراکی استفاده شود مدت درمان ۱۰ روز است. درمان خوراکی با پنی سیلین V به مقدار ۱۲۵ تا ۲۵۰ میلی گرم، ۳ تا ۴ بار در روز است. در صورت آلرژی به پنی سیلین از اریترومیسین به مقدار ۲۵۰ میلی گرم چهار بار در روز برای بزرگسالان و در کودکان به مقدار ۴۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن در ۲۴ ساعت تقسیم شده به ۴ دوز ۶ ساعته است.

شکست درمانی به صورت باقی ماندن استرپتوکوک بعد از دوره کامل درمانی با پنی سیلین در ۲۰-۵٪ کودکان دیده شده که در درمان با پنی سیلین خوراکی، بیشتر است. به طور عمده علل شکست درمانی عبارت است از عفونت مجدد، عدم مصرف کافی دارو، مقاومت استرپتوکوک یا ایجاد حالت حاملی. اطلاعات جدید نشان می‌دهند که در افراد حامل، شکست درمان با پنی‌سیلین دیده می‌شود. بنابراین، توصیه می‌شود در صورتی که سابقه تب روماتیسمی در خانواده یا اپیدمی استرپتوکوکی یا سکل در جامعه باشد، از کشت گلو استفاده نماییم. در بیماران نشاندار که کشت گلو مثبت مداوم دارند، باید برای درمان مجدد از پنی سیلین بنزاتین استفاده شود. همچنین در موارد شکست درمانی، تعیین گروه سرولوژی استرپتوکوک کمک می‌نماید. کشت مجدد یک بیمار با گلو درد استرپتوکوکی در موارد عود فارنژیت یا سابقه تب روماتیسمی اگر مثبت باشد، استفاده درمانی دارد، ولی اگر بعد از این درمان باز هم کشت مثبت باشد، حالت حاملی وجود دارد و درمان دوباره لازم نیست. درمان با پنی سیلین در گلودرد استرپتوکوکی در پیشگیری از بروز گلومرولونفریت حاد هنوز مورد بحث است. تجارب بالینی نمایانگر این موضوع است که عفونتهای پوستی به علت سوش‌های نفروژنی علیرغم درمان با پنی سیلین ممکن است منجر به ایجاد این عارضه شوند. اوتیت حاد میانی و آدنیت‌های گردنی استرپتوکوکی به رژیم‌های درمانی رایج پاسخ می‌دهند، بیماران مبتلا به آبسه‌های اطراف لوزه‌ای (پری تانسیلار) باید تخلیه جراحی و درمان جدی آنتی بیوتیکی شوند، بیماران با عفونتهای شدید مانند ماستوئیدیت، پنومونی و آمپیم باید تحت درمان سیستمیک جدی قرار گیرند. بیماران مبتلا به مننژیت، آرتریت یا استئومیلیت باید با پنی سیلین با دوز بالا درمان شوند. در بیمارانی که نسبت به پنی سیلین، حساسیت دارند باید از کلرامفنیکل که قدرت نفوذ بافتی زیادی دارد یا اریترومیسین استفاده کرد. قسمت اصلی بیماریزایی استرپتوکوک گروه A پروتئین M آن است و نوع ساختگی آن را با زیر واحد B توکسین وبا توام کرده و به طور موضعی داخل بینی موش امتحان کرده اند که از نظر ایجاد ایمنی در سطح قابل توجهی ارزش داشته است. یک نوع واکسن نو ترکیب پروتئینی فیوز شده شامل بخشهای انتهایی - N از ۶ نوع پروتئین M استرپتوکوک ساخته شده است. نوع دیگری از واکسن شامل پپتیدهای انتهایی - N ۲۶ نوع پروتئین M را نیز در بزرگسالان تحت آزمایش قرار داده‌اند. بسیاری از آنتی ژن‌های غیر پروتئین M به عنوان ایمونوژن‌های محافظت‌کننده قابل استفاده‌اند که از جمله پپتیدها C5a توکسوئیدهای اگزوتوکسین‌های پیروژن و کربوهیدرات‌های استرپتوکوک می‌باشند ولی هنوز در انسان آزمایش نشده است.

خطر انتقال استرپتوکوک‌های مولد شوک توکسیک و پیشگیری دارویی

استرپتوکوک‌های مولد سندروم شوک توکسیک، به نحو شایعی در خارج از محیط بیمارستان‌ها، باعث ایجاد بیماری در انسان می‌شوند ولی گزارش‌هایی مبنی بر انتقال اینگونه عفونت‌ها در خانه سالمندان، اعضای خانواده افراد مبتلا و کارکنان بیمارستان‌هایی که در تماس با بیماران بوده‌اند، نیز به اثبات رسیده و باعث آلودگی بدون ایجاد عفونت یا بیماری (کلونیزاسیون) شده‌اند. همچنین مطالعات انجام شده حاکی از آن است که استرپتوکوک‌های گروه A از قابلیت سرایت بالایی برخوردارند ولی معمولاً بدون وجود زمینه‌های خاص، در حالت عادی باعث ایجاد بیماری شدیدی نمی‌شوند و موارد ثانویه در حد یک مورد در هر ۱۵۰۰ نفر انسان تماس یافته بوده است.

در مجموع، به طور معمول و در شرایط عادی، غربالگری عفونت‌های استرپتوکوکی در اعضای خانواده بیماران و پیشگیری دارویی در تماس یافتگان، توصیه نمی‌شود و در خصوص لزوم پیشگیری دارویی باید به عواملی نظیر میزان تماس، فاصله با بیمار به هنگام تماس، زمینه‌های موجود در فرد تماس یافته و بویژه، تماس با زخم‌های باز، محل جراحی اخیر، زایمان اخیر، بیماری‌های ویروسی جاری نظیر آبله مرغان یا آنفلوآنزا یا بیماری‌های ناشی از نقص ایمنی توجه نمود و در اینگونه زمینه‌ها به پیشگیری دارویی، پرداخت. همچنین باید توجه داشته باشیم که تماس یافتگانی که در سنین ۴۵ سالگی و بالاتر هستند، مبتلایان به دیابت و سرطان و دریافت‌کنندگان استروئید در معرض خطر بیشتری می‌باشند. ضمناً توصیه شده است اعضای خانواده‌هایی که فرد یا افراد ۶۵ ساله یا بالاتری بین آنها حضور دارد و یا سایر عوامل خطر مورد اشاره را دارا هستند نیز طی تماس با موردی از بیماری مورد اشاره، تحت پوشش پروفیلاکسی قرار گیرند. در چنین مواردی داروهای قابل توصیه شامل کلیندامایسین یا آزیترومایسین می‌باشد.

منابع

1. American Academy of pediatrics, committee on infectious disease severe invasive a infections: A subject review. Pediatrics 1998; 101: 136.
2. Burg FD, Ingelfinger JR, Walld ER. Gellis and Kagan's Current Pediatric therapy. 14th Edi, WB Saunders, 1993.
3. Breiman RF, David JP, Facklam RR, et al. Defin the yony a streptococcal Toxic, Shock Syndrome: Pationale and Consens defintion. JAMA 1993; 269: 390-1.
4. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. TextBook of Pediatrics 16th edi, E B Saunders, 2000.
5. Koplán E. Streptococcal infections (chapter 31). In: Kats SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds). Krugman's Infectious Diseases of Children, 10th edition, Mosby 1992; pp 487-500.
6. Fischetti VA Streptococcal M protein: Molecular Design and Biological Behavior. Clin Microbiol Rev 1989; 2: 285.
7. Feigin RD, Cherry JQ: Textbook of Pediatric Infectious Disease. 4th edi, 1998, WB Saunders.
8. Halsey NA Report of the committee on Infectious diseases, 24th edi, 1997. American Academy of Pediatrics.
9. Kaplan EL. Group A streptococcal Carriers and contacts: (When) is Retreatment Necessary? In: Shulman S(ed). Management of Pharyngitis in an era of Declining Rheumatic Fever Columbus, Ross Conference of Pediatric Research 1984, pp 92.

10. Patterson MJ. Streptococcus (Chapter 13). In: Baron S. Medical Microbiology, 3rd edi. Churchill Livingstm 1991; pp 215-6.
11. Randolph MF, Gerber MA, Demeo KK, et al. Effect of antibiotic thery on the Clinical course of streptococcal Pharyngitis. J Pediatr 1985; 106:870-5.
12. Shulman ST. Streptococcal Pharyngitis: Diagnostic Considerations. Pediatr Infect Dis 1994; 567-71.
13. Smith EW, Garson AI, Boyleston A, et al. Varicella Gangrenosa due to Group A Beta-Hemolytic Streptococcus. Pediatrics 1976; 57: 306-10.
14. Snell man LW, Stang HJ, Stang M, et al: Duration of positive throat culture for group A streptococci after initiation of antibiotic therapy. Pediatrics 1993; 91: 1166-70.
15. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, et al: Severe group A streptococcal infectious associated with a toxic shock-Like syndrome and scarlet fever toxinA. N Engl J Med 1989; 321:1-7.
16. Wheeler MC, et al. Clinical epidemiological and mircrobiological correlates of outbreak of group A streptococcal septicemia in children. JAMA 1991; 266: 533.
17. Wahl RU, Lutticken R, Stanzel S, et al. Epidemiology of invasive streptococcus pyogenes infections in Germany. CMI 2007; 13: 1173-8.
18. Poradosa RC, Kasper DL, Group A Streptococcus Epidemiology and Vaccine Implications. Clin Infect Dis 2007; 45:863-5.
19. Amy E. Bryant and Dennis L. Stevens. Streptococcus pyogenes. In: Mandell, Bennet, Dolin, Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th edition, 2015, pp. 2285-99.
20. Heymann DL, editor. Control of communicable diseases manual. 19th ed. Washington, DC: American Public Health Association; 2008. pp. 577-85.
21. Ontario Public Health Standards Infectious Diseases Protocol, 2016, Group A Streptococcal Disease, invasive (iGAS), available at:
http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/oph_standards/infdispro.aspx#m, [Last accessed July 2016].

عفونت‌های منگوکوکی

دکتر حسین حاتمی، دکتر محمودرضا عباسزاده

مننژیت منگوکوکی، نوعی بیماری باکتریایی است که در اثر منگوکوک‌ها ایجاد می‌شود. البته طیف بالینی عفونت‌های منگوکوکی بسیار وسیع است و صرفاً به ایجاد مننژیت، محدود نمی‌شود. به گونه‌ای که ممکن است به صورت باکتری می‌گذرای بدون علامت بالینی تا سپتی سمی برق‌آسا که در عرض چند ساعت کشنده واقع می‌شود، باشد. از چهره‌های شناخته شده بالینی می‌توان به بیماری مهاجم بسیار وخیم، فارنژیت، کونژونکتیویت، پریکارдит، آدنیت مزانتریک، عفونت دستگاه ادراری، منگوکوکسمی مزمن، مننژیت و . . . اشاره نمود. وقوع همه‌گیری‌های مکرر آن در بعضی از کشورهای آفریقایی و سایر نقاط جهان، طی سال‌های اخیر، حاکی از آن است که این بیماری، همچنان در سطح جهان به عنوان یکی از معضلات بهداشتی، مطرح است و با توجه به قابلیت سرایت و ایجاد همه‌گیری و نیز میزان کشندگی بالا از یک طرف و قابلیت پیشگیری از طرف دیگر، از اهمیت بهداشتی فراوانی برخوردار است و باید به اپیدمیولوژی بالینی و کنترل آن بیش از پیش، توجه شود.

سبب شناسی

عامل بیماری نایسریا مننژیتیدیس است. نایسریاها کوکسی گرم منفی هوازی و واجد کپسولی هستند که به خانواده نایسریاسه‌ها متعلق می‌باشند. نایسریاسه‌ها شامل، نایسریا، کینگلا، ایکنلا، سیمونسیلا و آلیزیلا می‌باشند و گونه‌های جنس نایسریا عبارتند از نایسریا گونورا، نایسریا مننژیتیدیس، نایسریا لاکتامیکا، نایسریا سیکا و . . . که از طریق آزمون‌های بیوشیمیایی، از یکدیگر قابل افتراق می‌باشند. منگوکوک‌ها را از نظر گروه‌های سرمی، سروتایپ‌ها، ساب تایپ‌ها، ایمونوتایپ‌ها و تایپ‌های الکتروفورز آنزیمی، طبقه‌بندی نموده‌اند و گروه‌های سرمی سیزده‌گانه، شامل A, B, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y, Z, W135 و E29 می‌باشند که از میان آن‌ها سروتایپ‌های A, B, C, W و شایع‌ترین منگوکوک‌های مهاجم و عوامل اصلی بروز مننژیت‌های منگوکوکی در سطح جهان هستند در حالی که بیماری آندمی و طغیان‌های نادر، معمولاً ناشی از گروه‌های سرمی نظیر X و Y می‌باشد. در مجموع سروتایپ‌هایی که قادر به ایجاد همه‌گیری هستند عبارتند از A, B, C, W, X, Y. بیماری‌زایی و قدرت ایجاد همه‌گیری در گروه‌های سرمی مختلف، متفاوت است. این ارگانیسیم‌ها در مقابل تغییرات دما، حساسند و در محیط خارج، به سرعت، حیات خود را از دست می‌دهند.

اپیدمیولوژی توصیفی و وقوع بیماری

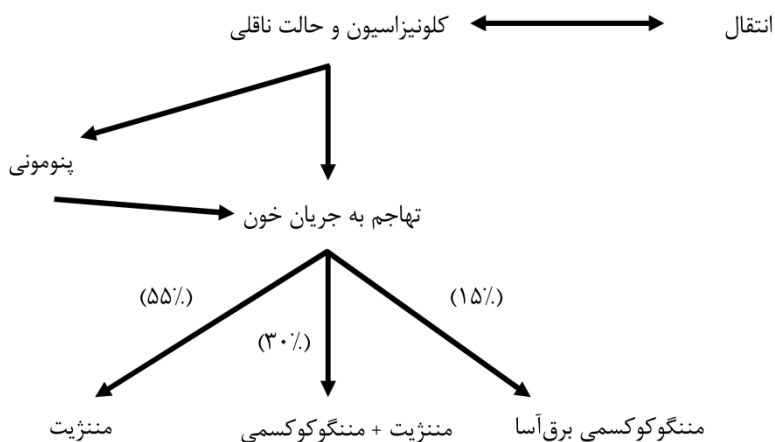
دوره نهفتگی

دوره کمون بیماری از ۲ تا ۱۰ روز، متفاوت است ولی به طور متوسط در حدود ۴-۳ روز می‌باشد.

سیر طبیعی

چهره‌های بالینی عفونت‌های مننگوکوکی، ممکن است به صورت عفونت دستگاه تنفس فوقانی همراه با باکتری می یا بدون باکتری می، مننگوکوکسمی حاد، مننگوکوکسمی همراه با مننژیت، مننگوکوکسمی مزمن تظاهر نمایند (شکل ۱). عفونت دستگاه تنفس، معمولاً با حالت سرماخوردگی، تظاهر نموده در عرض چند روز، خودبخود بهبود می‌یابد، مننگوکوکسمی با چهره‌های بالینی مختلف و از جمله سپسیس، ظاهر می‌شود و مننژیت مننگوکوکی نیز معمولاً به صورت زیر تظاهر می‌کند:

۱. شروع آن خیلی سریع است و بدون علائم مقدماتی، در عرض کمتر از ۲۴ ساعت بروز می‌کند.
 ۲. گاهی به دنبال عفونت دستگاه تنفس فوقانی که حدود ۲-۱ هفته ادامه داشته است، ایجاد می‌شود.
- در صورتی که مننژیت مننگوکوکی، به نحو موثری درمان نشود در ۷۵٪ موارد، منجر به مرگ می‌گردد و عوارض فراوانی به بار می‌آورد ولی درمان با آمپی‌سیلین، پنی‌سیلین، یا آنتی‌بیوتیک‌های موثر دیگر، میزان مرگ را به ۱۵-۵ درصد کاهش می‌دهد. البته میزان مرگ ناشی از مننگوکوکسمی بدون وجود مننژیت، بیشتر از مننگوکوکسمی همراه با مننژیت است و در حدود ۲۵٪ می‌باشد. در شرایط همه‌گیری در کشورهای در حال پیشرفت، میزان مرگ ناشی از مننژیت را حدود ۱۰-۲٪ و مرگ ناشی از سپتی‌سمی را تا ۷۰٪ گزارش نموده‌اند. بدون شک میزان مرگ ناشی از بیماری، ارتباط مستقیمی با تشخیص و درمان مناسب و به موقع بیماری دارد به طوری که میزان مرگ طی سال‌های ۳۱-۱۹۲۹ در شرایط فقدان دارو در یکی از کشورهای آفریقایی، در حدود ۵۰٪ و حتی در شیرخواران آن کشور، ۸۴٪ بوده است در حالیکه طی همه‌گیری بیماری در شیلی در سال‌های ۴۳-۱۹۴۰، با توجه به اینکه بیماران را تحت پوشش درمانی با سولفامیدها قرار دادند این میزان شدیداً کاهش یافته و به ۱۷٪ رسیده است. بیشترین موارد مرگ ناشی از بیماری، در کودکان کمتر از دو سال و بزرگسالان بیش از ۵۰ ساله رخ می‌دهد. به طور کلی، میزان مرگ ناشی از بیماری با عواملی نظیر شوک، بثورات پورپوریک یا اکیموز، کاهش یا طبیعی بودن تعداد گلبول‌های سفید خون محیطی، سن حدود ۶۰ سال و بیشتر، کوما، عدم وجود مننژیت، ترومبوسیتوپنی، کاهش آنتی‌ترومبین سرم، یا پروتئین‌های S و C و پایین بودن ESR یا CRP ارتباط دارد. لازم به تاکید است که تجویز زودرس آنتی‌بیوتیک در بسیاری از مطالعات، باعث بهبود پیش‌آگهی بیماری گردیده است. انتشار بیماری‌های مننگوکوکی، هیچ‌گونه محدودیت جغرافیایی ندارد و این‌گونه بیماری‌ها در سرتاسر جهان یافت می‌شود. گرچه شایع‌ترین عامل مولد مننژیت‌های ناشی از باکتری‌ها بدون در نظر گرفتن سن، شامل هموفیلوس آنفلوانزا است ولی مننژیت مننگوکوکی دومین عامل را تشکیل می‌دهد و تنها مننژیت باکتریایی است که به صورت همه‌گیر، ظاهر می‌شود.



شکل ۱ - سیر طبیعی عفونت و بیماری مننگوکوکی

سیر حالت ناقلی و ارتباط آن با عوامل مختلف

عفونت‌های مننگوکوکی، در اغلب موارد، بدون علامت بوده و باعث ایجاد حالت ناقلی می‌گردد و طی مطالعات مختلفی، نسبت حالت ناقلی به موارد بیماری از ۱ در ۱۰۰۰۰ در موارد آندمی تا ۱ در ۱۰۰ در موارد اپیدمی، متفاوت بوده است. در حال حاضر مشخص شده است که همه‌گیری بیماری، ارتباطی با میزان حالت ناقلی ندارد ولی طی اپیدمی‌ها به طور ثانویه، بر میزان حالت ناقلی، افزوده می‌شود. حالت ناقلی نازوفارنژیال مننگوکوک‌ها در شیرخواران و کودکان، نسبت به نوجوانان و جوانان در حد پایینی قرار دارد و طی مطالعه‌ای این میزان در شیرخواران و کودکان کم سن، در شرایط غیراپیدمی در حدود ۲/۴٪، در سنین ۲۴-۲۰ سالگی در حدود ۳۲/۷٪ و در سنین بالاتر از ۲۵ سالگی، معادل ۱۰٪ بوده و هرچند در مطالعه دیگری این میزان در کودکان برخی از جوامع، حدود ۲۰٪ گزارش گردیده ولی اغلب آنها را مننگوکوک‌های آتیپیک غیرقابل طبقه‌بندی، تشکیل می‌داده است. حالت ناقلی، در تماس یافتگان خانوادگی با افراد مبتلا به بیماری تایید شده مننگوکوکی در حدود ۱۰٪ و در صورت وجود شیرخواران و کودکان در بین اعضاء خانواده بر میزان آن افزوده می‌شود. به طوری که در یکی از طغیان‌های ناشی از گروه سرمی C در اعضاء خانواده‌هایی که کودک شیرخواری دچار بیماری بوده است رقم ۳۷/۸٪، در خانواده‌هایی که یک نفر کودک دچار بیماری بوده است، ۱۷/۵٪ و بالاخره در خانواده‌هایی که فرد بزرگسالی مبتلا بوده است رقم ۶/۹٪ به دست آمده است و بنابراین ملاحظه می‌گردد که میزان حالت ناقلی در تماس‌های نزدیک می‌تواند ارتباط واضحی با سن مبتلایان نیز داشته باشد.

براساس نتایج برخی از مطالعات، کلونیزاسیون مننگوکوک‌ها و حالت ناقلی، در ۳۵٪ تماس یافتگان خانوادگی به فاصله ۸ هفته پس از تماس با مورد اولیه رخ می‌دهد و به طور متوسط، در حدود ۹ ماه و در ۴۰٪ موارد، تا ۱۶ ماه ادامه می‌یابد.

ارتباط بین استعمال دخانیات و افزایش حالت ناقلی منگوکوک، نشان داده شده و حتی مشخص گردیده است که مصرف غیرمستقیم دخانیات، حدود ۷/۵ برابر بر میزان بروز بیماری منگوکوکی در کودکان کمتر از ۵ سال می‌افزاید.

بعضی از افرادی که دچار بیماری مهاجمی هستند اندکی قبل از آن دچار کلونیزاسیون بوده‌اند. ولی عوامل تبدیل کلونیزاسیون به بیماری مهاجم، به طور کاملی مشخص نشده و تنها به نقش برخی از عوامل، اشاره گردیده است: مثلاً سن پایین، ازدحام جمعیت، پایین بودن سطح اجتماعی - اقتصادی، عفونت اخیر دستگاه تنفس فوقانی، نقایص اختصاصی دستگاه ایمنی، فقدان تشریحی طحال یا وجود طحال غیرفعال و استعمال مستقیم یا غیرمستقیم دخانیات را دخیل دانسته‌اند.

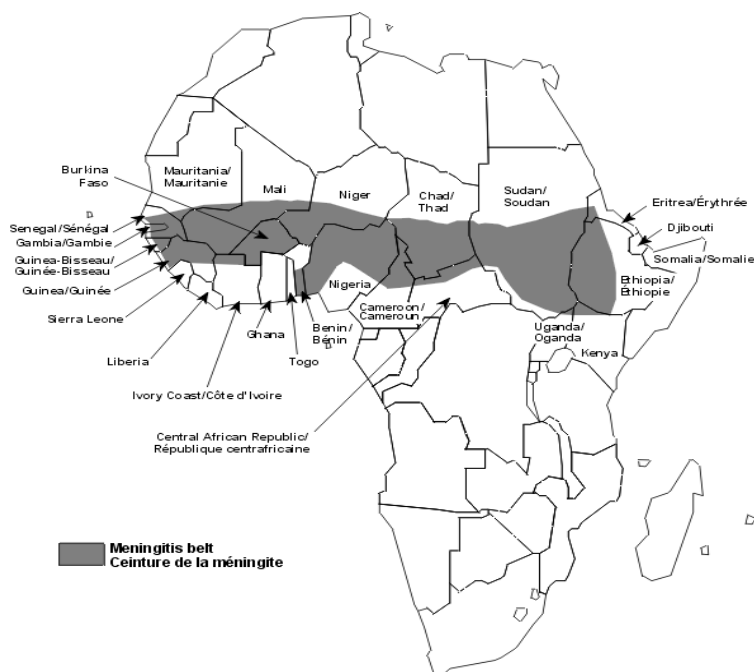
برخی مطالعه‌ها، ارتباط بین کلونیزاسیون یا عفونت ناشی از ویروس‌های تنفسی یا مایکوپلاسمایی و افزایش خطر بروز بیماری همراه با عفونت‌های منگوکوکی، را نشان داده‌اند. یکی از مطالعات، حاکی از آن است که حدود ۵ هفته بعد از سندروم‌های شبه آنفلوآنزایی، میزان بروز بیماری منگوکوکی و ابتلا و مرگ ناشی از آن افزایش می‌یابد. در این رابطه یکی از احتمالات منطقی آن است که عوامل بیماری‌زای ویروسی ممکن است به طور موقتی، بر پاسخ ایمنی تاثیر نموده و باعث تسهیل وقوع عفونت منگوکوکی گردد. احتمال دیگر آن است که عفونت‌های ویروسی باعث درهم شکستن اپی‌تلیوم تنفسی گردیده و زمینه را جهت مهاجم منگوکوک‌های کلونیزه، مهیا می‌نماید.

انتشار جغرافیایی

الف - وضعیت جهانی و منطقه‌ای بیماری

انتشار بیماری‌های منگوکوکی، محدودیت جغرافیایی ندارد و این‌گونه بیماری‌ها در سرتاسر جهان یافت می‌شود. طی دهه گذشته، همه‌گیری‌هایی در بعضی از مناطق نظیر استرالیا، نروژ، هلند، چین، عربستان سعودی، کنیا و شرق کانادا رخ داده است. همه‌گیری‌های مننژیت منگوکوکی با مقیاس وسیع در دوره‌هایی با فواصل نامنظم در کمر بند آفریقایی مننژیت (شکل ۲) رخ داده است. طغیان‌های منتشره که در سال‌های ۱۹۹۴ و ۱۹۹۵ در نیجر، اتفاق افتاد، بیانگر شروع یک دوره همه‌گیری جدید بود. در سال ۱۹۹۶، شدیدترین همه‌گیری در نیجریه گزارش و طغیان‌های وسیعی نیز در بورکینافاسو، چاد و مالی روی داد و در نیجر ادامه یافت. طغیان‌های سال ۱۹۹۶، تدارک جهانی واکسن منگوکوک را به اتمام رساند و نیاز به پاسخ متناسب به همه‌گیری‌های پیش‌بینی شده برای سال ۱۹۹۷ را اثبات نمود. در سال ۱۹۹۷ طغیان‌های مهمی در بورکینافاسو، گامبیا، غنا، مالی، نیجر و توگو دیده شد و طبق شواهد موجود، مننژیت اپیدمیک، مساله تکراری در کمر بند مننژیت آفریقا است که از سینگال تا اتیوپی گسترش یافته و این منطقه، که شامل تمام قسمت‌های حداقل ۱۵ کشور با جمعیتی حدود ۴۰۰ میلیون نفر است را تهدید نموده در اپیدمی‌های بی‌سابقه سال‌های ۱۹۹۷-۱۹۹۶، بیش از ۳۰۰۰۰۰ مورد بیماری و ۳۰۰۰۰ مورد مرگ به بار آورده است. بیماری، همچنان در کشورهای منطقه، ادامه داشته و طی سالهای ۲۰۰۴-۱۹۹۹ حدود ۷۰۰۰۰۰ مورد بیماری و ۶۰۰۰۰ مورد مرگ ناشی از آن گزارش شده است. یادآور می‌شود که تحت تاثیر برنامه‌های مراقبتی و تدابیر بهداشتی، طی سه ساله ۲۰۰۵-۲۰۰۳ به طور چشمگیری از میزان بروز بیماری در آن

منطقه کاسته شده، به نحوی که این کاهش طی ۲۰ سال اخیر، بی سابقه بوده است ولی با این وجود همه گیری های بیماری مننگوکوکی همه ساله در این منطقه، تکرار گردیده در سال ۲۰۱۴ تعداد ۱۱۹۰۸ مورد بیماری با ۱۱۴۶ مورد مرگ ناشی از آن از ۱۹ کشور به سازمان جهانی بهداشت، گزارش شده است. البته تا ماه ژوئن ۲۰۱۵ بیش از ۲۲۰ میلیون دوز واکسن کونژوگه مننگوکوک A به افراد ۱-۲۹ ساله ساکن ۱۵ کشور واقع در منطقه مورد اشاره، تزریق شده و از میزان موارد و مرگ ناشی از آن به وضوح، کاسته شده است.



شکل ۲ - منطقه موسوم به کمربند مننژیت

تا قبل از سال ۲۰۱۰ که برنامه گسترده ایمن سازی علیه مننژیت مننگوکوکی شروع نشده بود، مننگوکوک گروه A عامل سببی برتر را تشکیل می داد و حدود ۸۵٪ موارد را به خود اختصاص می داد و هر ۷-۱۴ سال یکبار موجب بروز همه گیری هایی می شد ولی از آن سال به بعد از نسبت گروه A به شدت کاسته شده است. البته همه گیری هایی در سال های ۲۰۰۰، ۲۰۰۱ و ۲۰۰۲ در سطح جهان رخ داده است که ناشی از گروه سرمی W135 بوده و بوسیله حجاج، منتشر شده است.

در مورد شیوع و پراکندگی مننژیت مننگوکوکی، مطالعه جامعی در سطح کشور، انجام نشده است و بنابراین، به برخی از مطالعات اخیر، اشاره می شود. طی مطالعه ای که در سال ۲۰۱۲ در کشورهای منطقه شرق مدیترانه و از جمله ایران و عراق انجام شده است مشخص گردیده که شیوع بیماری مننگوکوکی در این دو کشور، به ترتیب ۰/۱۸ و ۰/۱۴ در هر یکصد هزار نفر جمعیت ایران و عراق بوده است. طی مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۴ بر روی

مننژیت‌های مننگوکوکی کشت مثبت انجام شده است مشخص گردیده که ۵۱٪ ناشی از تایپ B، ۲۴٪ تایپ C، ۱۸٪ تایپ A، ۲٪ تایپ Z، ۳٪ تایپ Y و ۳٪ موارد هم نامشخص بوده است. در سال ۲۰۱۵ میلادی در بررسی گزارشات ۲۳ ساله مننژیت‌ها در ایران که بالغ بر ۱۰۷۴ مورد بوده است طی یک مرور سیستماتیک، مشخص شده است که عوامل اتیولوژیک، به ترتیب فراوانی، شامل پنوموکوک، هموفیلوس آنفلوآنزا، گونه‌های آنتروباکتر، مننگوکوک و استرپتوکوک گروه B بوده است.

ب - وضعیت بیماری در ایران

در مورد شیوع و پراکندگی مننژیت مننگوکوکی، مطالعه جامعی در سطح کشور، انجام نشده است و بنابراین، به برخی از مطالعات اخیر، اشاره می‌شود. طی مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۲ در کشورهای منطقه شرق مدیترانه و از جمله ایران و عراق انجام شده است مشخص گردیده که شیوع بیماری مننگوکوکی در این دو کشور، به ترتیب ۰/۱۴ و ۰/۱۸ در هر یکصد هزار نفر جمعیت ایران و عراق بوده است. طی مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۴ بر روی مننژیت‌های مننگوکوکی کشت مثبت انجام شده است مشخص گردیده که ۵۱٪ ناشی از تایپ B، ۲۴٪ تایپ C، ۱۸٪ تایپ A، ۲٪ تایپ Z، ۳٪ تایپ Y و ۳٪ موارد هم نامشخص بوده است. در سال ۲۰۱۵ میلادی در بررسی گزارشات ۲۳ ساله مننژیت‌ها در ایران که بالغ بر ۱۰۷۴ مورد بوده است طی یک مرور سیستماتیک، مشخص شده است که عوامل اتیولوژیک، به ترتیب فراوانی، شامل پنوموکوک، هموفیلوس آنفلوآنزا، گونه‌های آنتروباکتر، مننگوکوک و استرپتوکوک گروه B بوده است.

روند زمانی

اپیدمی‌های وسیع بیماری مننگوکوکی، ناشی از مننگوکوک‌های گروه A بوده و در منطقه صحرای جنوبی آفریقا هر ۷-۱۰ سال یک بار، تمایل به تکرار دارد ولی گروه‌های B و C نیز مسئول اپیدمی‌های محدودتر و موارد تک‌گیر بیماری، می‌باشند. عفونت‌های مننگوکوکی، در اقلیم‌های معتدل و گرمسیری، شایع‌تر است و موارد تک‌گیر آن در تمام طول سال در شهرها و روستاها گزارش می‌گردد ولی موج‌های همه‌گیری به فواصل نامنظم، بروز می‌نماید و بیشتر موارد بیماری در فصل زمستان و اوایل بهار که مننژیت‌های ویروسی از شیوع کمتری برخوردارند مشاهده می‌گردد و در اواسط فصل تابستان به حداقل می‌رسد. در منطقه صحرای جنوبی آفریقا همه‌گیری‌های بیماری در فصول خشک سال که شرایط اقتصادی نامطلوبی بر آن منطقه حاکم می‌شود روی می‌دهد ولی در تیرماه ۱۳۶۸ حدود ده روز پس از بازگشت حجاج از عربستان سعودی، شاهد همه‌گیری محدودی از مننژیت مننگوکوکی در کودکان تماس یافته با آنها در کرمانشاه بودیم. البته در آن زمان اقدامات پیشگیری‌کننده خاصی از قبیل واکسیناسیون یا پیشگیری دارویی برای حجاج، صورت نمی‌گرفت.

تأثیر سن، جنس و شغل و موقعیت اجتماعی

این بیماری اساساً در سنین پایین، روی می‌دهد ولی به نحو شایعی در کودکان بزرگتر و جوانان نیز مشاهده می‌شود و ضمناً در جنس مذکر، تا حدودی شایع‌تر از جنس مونث می‌باشد، هرچند بعضی از منابع، جنس افراد را بی‌تأثیر دانسته‌اند.

شیوع سنی بیماری‌های منگوکوکی، نسبت معکوسی با وفور آنتی‌بادی‌های باکتری‌سیدال ضد منگوکوک‌های گروه A و B و C دارد. به طوری که در بدو تولد، بالغ بر ۵۰٪ نوزادان دارای آنتی‌بادی‌های مذکور می‌باشند و در سنین ۲۴-۶ ماهگی، درصد این افراد به حداقل می‌رسد و از آن پس تا سنین بلوغ، بر میزان آن افزوده می‌شود و در اوائل سنین بلوغ، بیش از ۷۰٪ افراد، دارای آنتی‌بادی‌های ضد منگوکوکی هستند. البته مصونیت حاصل از ابتلا به مننژیت منگوکوکی، وابسته به گروه سرمی مسئول بیماری، می‌باشد و ابتلا بالینی مجدد با آن گروه سرمی صورت نمی‌گیرد. در مجموع، احتمال ابتلا به بیماری‌های منگوکوکی، نسبت معکوسی با سن افراد جامعه دارد و بیشترین موارد بیماری در سنین کمتر از ۱ سالگی و نزدیک به ۵۰٪ موارد در سنین کمتر از ۲ سالگی، روی می‌دهد. با این وجود در شرایط همه‌گیری، گروه‌های سنی کودکان بزرگتر، جوانان و بزرگسالان جوان، در اغلب موارد، مبتلا می‌شوند.

تأثیر عوامل مساعد کننده

الف) عوامل اقتصادی، اجتماعی (شرایط نامطلوب زندگی، ازدحام جمعیت ...)

ب) تماس خانوادگی

ج) آسیب مخاط دستگاه تنفس (محیط گرم و خشک، عفونت‌های ویروسی قبلی، استعمال دخانیات)

د) زمینه‌های ایمنی

۱ - کاهش مقدار IgM و IgG

۲ - افزایش مقدار IgA بلوک کننده

۳ - نقص ارثی یا اکتسابی کمپلمان

۴ - نقص پروپدین

۵ - گلمورولونفریت

۶ - اسپلنکتومی

۷ - HIV/AIDS

۸ - هم‌جنس‌بازی

گروه A بیشتر در جوامع توسعه نیافته، مشاهده می‌شود و میزان حمله آن در حدود ۵۰۰ مورد در هر یکصد هزار نفر افراد جمعیت می‌باشد در حالی که همه‌گیری ناشی از گروه B بیشتر در جوامع پیشرفته، روی داده و میزان حمله آن بالغ بر ۱۰۰-۵۰ مورد در هر یکصد هزار نفر افراد جمعیت، برآورد شده و بیماری ناشی از گروه C در کشورهای پیشرفته و در حال پیشرفت دیده می‌شود و میزان حمله آن حدود ۵۰۰ مورد در صد هزار نفر، می‌باشد.

در تمامی حالات، همه‌گیری‌های بیماری معمولاً در بین اقشار کم درآمد جامعه که در شرایط ازدحام جمعیت و بهداشت نامطلوب زندگی می‌کنند، رخ می‌دهد.

حساسیت و مقاومت در مقابل بیماری

حساسیت نسبت به بیماری بالینی، در حد پایینی قرار دارد و هرچند با پایین آمدن سطح آنتی‌بادی‌های منتقله از مادر به جنین در سنین کودکی بر میزان بروز بیماری، افزوده می‌گردد ولی با افزایش سن، از میزان آن کاسته می‌شود. مهمترین عامل زمینه‌ساز بیماری منگوکوکی را نقص آنتی‌بادی یا کمپلمان، تشکیل می‌دهد و همواره میزان بروز حالت ناقلی، بیش از موارد با علامت بالینی است و کمبود برخی از اجزای کمپلمان (C5-C9)، باعث عودهای مکرری می‌شود و نقص پروپدین نیز منجر به منگوکوسمی برق‌آسا و سریعاً پیش‌رونده و کشنده‌ای می‌گردد. حتی بدنال عفونت‌های بدون علامت بالینی هم، ایمنی ویژه گروه حاصل می‌شود و در خون اکثر افراد بزرگسال، آنتی‌بادی‌های ضد سویه‌های پاتوژن منگوکوک، یافت می‌گردد. نکته دیگری که در اینجا باید به آن اشاره شود اینست که در اثر ابتلا به حالت ناقلی منگوکوکی در حفرات حلق و بینی در عرض ۱۴ روز، ایمنی موثری در بدن میزبان حاصل می‌شود و آنتی‌بادی‌های باکتریسیدال، افزایش می‌یابد. به طوری که این‌گونه آنتی‌بادی‌ها در بدن ۹۰٪ ناقلین منگوکوک‌های گروه A و B و C ظاهر می‌گردد و سپس بر ضد سویه‌های هترولوگ نیز تولید می‌شود و از طرفی در ناقلین حلق و بینی، منگوکوک‌های غیرقابل طبقه‌بندی که ندرتاً باعث ایجاد عفونت‌های انسانی می‌شوند نیز آنتی‌بادی‌های ضد سویه‌های بیماری‌زا تولید می‌گردد. در کودکان کم سن نیز کلونیزاسیون نایسریا Lactamica، باعث تولید آنتی‌بادی‌هایی می‌شود که با نایسریا مننژیتیدیس، واکنش متقاطع داشته و باعث ایجاد ایمنی طبیعی می‌گردد. شایان ذکر است که بعضی از گونه‌های باکتریایی دیگر، نظیر اشریشیا کولی و باسیلوس نیز باعث تولید آنتی‌بادی‌های پلی‌ساکاریدی کپسولی می‌گردند که از نظر ایمونولوژیک، شبیه به آنتی‌بادی‌های ضد منگوکوک‌های A، B و C می‌باشند و لذا منبع بالقوه ایمن‌سازی علیه بیماری‌های مهاجم منگوکوکی در بین افراد جامعه، به حساب می‌آیند.

میزان حملات ثانویه

حمله ثانویه عفونت در سایر اعضا خانواده فرد بیمار، در حدود ۳ نفر در هر یک هزار نفر، یعنی یک هزار برابر بیشتر از میزان حمله بیماری در بین سایر افراد جامعه است و عواملی نظیر ازدحام جمعیت خانواده و کثرت افراد کم سن، بر میزان حمله ثانویه می‌افزاید. موارد ثانویه به مواردی اطلاق می‌شود که طی بیش از ۲۴ ساعت و کمتر از ۳۱ روز بعد از شروع بیماری در مورد اولیه (Index case) روی می‌دهد که براساس این تعریف، تقریباً ۵۰ درصد موارد ثانویه بیماری، طی یک هفته اول پس از ظهور بیماری در اولین مورد، بروز می‌نماید.

منابع و مخازن، نحوه انتقال و دوره قابلیت سرایت

ناحیه حلق انسان، زیستگاه طبیعی منگوکوکها است و مخازن و ناقلین شناخته شده دیگری وجود ندارد. این باکتریها در اغلب موارد، از افراد ناقل که عده آنها به مراتب بیش از بیماران است به افراد سالم، منتقل می‌شوند و ناقلین بدون علامت، ممکن است منگوکوکها را به مدت چندین ماه، در مخاط بینی و حلق خود حمل نمایند و آنها را به دیگران منتقل کنند. انتقال باکتری از طریق تماس مستقیم با ترشحات حلق و بینی افراد مبتلا به عفونت منگوکوکی و در اغلب موارد، طی تماس بسیار نزدیک و طولانی، با ناقلین بدون علامت، از طریق ذرات درشت^۱ صورت می‌گیرد و معمولاً تنها باعث نازوفارنژیت حاد و یا عفونت مخاطی بدون علامتی می‌شود و تهاجم بافتی و ایجاد علائم عمومی، پدیده نادری است.

این که آیا عفونت از طریق تماس‌های غیرمستقیم نیز منتقل می‌شود یا نه هنوز مشخص نشده است زیرا منگوکوکها در مقابل تغییرات دمای محیط و خشک شدن، نسبتاً حساس هستند. قابلیت سرایت عفونت، تا زمانی که منگوکوکها در دهان و بینی وجود دارند ادامه می‌یابد. این مدت در افراد تحت درمان با داروهای مناسب، در حدود ۲۴ ساعت می‌باشد.

پیشگیری و کنترل

پیشگیری اولیه

۱. ارتقاء آگاهی‌های بهداشت فردی و کاهش تماس‌های مستقیم با بیماران و با ترشحات آلوده آنها.
۲. جلوگیری از تجمع مردم، در اماکن مختلف، وسایل حمل و نقل عمومی، محل کار، پادگان‌ها، اردوگاه‌ها، مدارس و امثال آنها طی همه‌گیری بیماری.
۳. استفاده از واکسن‌های حاوی پلی ساکارید منگوکوک‌های گروه A و C و Y و W135 در موارد لازم. در حال حاضر در برخی از کشورهای صنعتی دو نوع واکسن کونژوگه چهار ظرفیتی منگوکوک، در مواقع لازم تجویز میشود. ۱ - MCV4s که MenACWY-D نیز نامیده میشود و علیه منگوکوک‌های گروه A, C, W-135, Y موثر واقع میشود و ۲ - MenACWY-Crm. اولی را در دو نوبت در سنین ۲۳-۹ ماهگی و واکسن دوم را برای گروه‌های سنی ۵۵-۲ سال، مصرف می‌کنند. لازم به ذکر است که واکسن‌های مورد بحث باعث جلوگیری از بروز بیماری منگوکوکی می‌شوند ولی به احتمال زیاد از حالت ناقلی منگوکوکی و انتقال آن به دیگران پیشگیری نمی‌کنند. در مجموع، واکسیناسیون منظم افراد غیرنظامی، توصیه نمی‌شود ولی در مسافرینی که قصد اقامت طولانی در مناطق همه‌گیری منگوکوکی A یا C را دارند، واکسیناسیون باعث کاهش موارد ابتلا می‌گردد. به طور خلاصه این واکسن‌ها، طی همه‌گیری‌های عفونت‌های منگوکوکی و نیز در زمینه نقایص کمپلمان و فقدان طحال یا عدم کارایی آن و امثال این‌ها تجویز می‌نمایند.

¹¹ Droplet

۴. محافظت تماس یافتگان یا مراقبت نزدیک از آن‌ها به منظور تشخیص و درمان زودرس بیماری، در تماس یافتگان خانوادگی و سایر تماس‌های نزدیک.

پیشگیری دارویی

پیشگیری دارویی با ریفامپیسین به صورت زیر انجام می‌شود:

- در بزرگسالان به مقدار ۶۰۰ میلی‌گرم / ۱۲ ساعت / ۲ روز
 - در کودکان یکماهه و بالاتر به مقدار ۱۰ میلی‌گرم / کیلوگرم / ۱۲ ساعت (حداکثر ۶۰۰ میلی‌گرم) و به مدت ۲ روز
 - در نوزادان کمتر از یکماهه به مقدار ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم / ۱۲ ساعت.
- سایر داروهایی که در سال‌های اخیر، به منظور پروفیلاکسی عفونت‌های منگوکوکی به کار رفته است :
- سیپروفلوکساسین^۱ ۵۰۰ میلی‌گرم در یک نوبت، Ofloxacin به مقدار ۴۰۰ میلی‌گرم / دوز واحد و آزیترومایسین^۲ : به مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم / دوز واحد را کاملاً موثر دانسته و این مقادیر را توصیه کرده‌اند.
 - سفتریاکسون : ۲۵۰ میلی‌گرم در بزرگسالان و ۱۲۵ میلی‌گرم در اطفال کمتر از ۱۵ ساله، در یک نوبت قادر به ریشه کنی منگوکوک‌ها از نازوفارنکس می‌باشد.

کموپروفیلاکسی با سولفادیازین

تاثیر آن کاملاً به اثبات رسیده و سالها در شرایط اضطراری و در پادگانها و مراکز نظامی به نحو ذیل، به مصرف رسیده است:

- در بزرگسالان به مقدار ۱ گرم / ۱۲ ساعت و به مدت ۲ روز.
- در کودکان و شیرخواران به مقدار ۱۵۰ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز در دوزهای منقسم شش ساعته و به مدت ۲ روز.

بررسی تماس یافتگان

کشت رایج ترشحات حلق و بینی تماس یافتگان، معمولاً غیرعملی است و آنقدر حساس نیست که بتواند تغییری در روند پیشگیری دارویی، ایجاد نماید. البته در صورتی که در کلاس درس، بین مورد اولیه و سایر همکلاسی‌ها تماس نزدیکی وجود نداشته باشد نیازی به پروفیلاکسی، نمی‌باشد ولی باید توجه داشته باشیم که کودکانی که در سنین مدرسه هستند در معرض خطر بروز عفونت ثانویه می‌باشند و به‌ویژه وقتی جمعیت دانش آموزان کلاس، زیاد باشد بر میزان این خطر، افزوده می‌گردد.

کارکنان حرفه‌های پزشکی نیز در صورتی که تماس نزدیک و طولانی نظیر تنفس دهان به دهان وجود نداشته باشد نیازی به پروفیلاکسی ندارند ولی از آنجا که خطر بروز بیماری منگوکوکی در این افراد، مختصری افزون‌تر از سایر

¹ Ciprofloxacin

² Azithromycin

افراد جامعه است، واکسیناسیون کلیه پرسنل پزشکی که در تماس مستقیم با بیماری قرار می‌گیرند و نیز واکسیناسیون افرادی که بر روی منگوکوک‌ها مطالعه می‌نمایند، قابل توصیه است. تاثیر واکسیناسیون در جلوگیری از بروز موارد ثانویه عفونت‌های منگوکوکی در حدود ۹۹٪ است و حال آنکه تاثیر پروفیلاکسی با ریفامپیسین در حدود ۸۹٪ می‌باشد. بنابراین، واکسیناسیون تماس یافتگان خانوادگی و سایر تماس‌های بسیار نزدیک قابل توصیه می‌باشد.

پیشگیری در حجاج

از تمامی حجاج و مسافران ارائه گواهی واکسیناسیون در مقابل مننژیت که بیش از سه سال و کمتر از ۱۰ روز قبل از ورود به عربستان سعودی از صدور آن نگذشته باشد را مطالبه می‌کنند. مقامات مسئول کشورهای مبدأ، بایستی مراقب باشند که واکسیناسیون طبق برنامه ذیل، انجام شده باشد:

- بزرگسالان و کودکان بزرگتر از دو سال بایستی یک نوبت واکسن A/C دریافت کنند.
- کودکان سنین ۳ ماهگی تا دو سالگی، بایستی دو نوبت واکسن A با فاصله سه ماه بین دو دوز دریافت کنند.
- اگر اعتبار گواهی واکسیناسیون، مبهم به نظر برسد، واکسیناسیون مجدد انجام می‌گردد. برای پایین‌تر آوردن میزان حالت ناقلی در میان آن‌ها، کمپروپیلاکسی برای تمام بازدیدکنندگان از این کشور، تجویز خواهد شد.
- طبق توصیه سازمان جهانی بهداشت، افرادی که از کشورهای منطقه کمربند مننژیت جهت انجام مناسک حج به عربستان مسافرت می‌کنند در بدو ورود باید تحت پوشش کمپروپیلاکسی نیز قرار گیرند تا از میزان حالت ناقلی آنان کاسته شود.
- جدا سازی بیماران به مدت ۲۴ ساعت بعد از شروع درمان (ایزولاسیون تنفسی).
- ضدعفونی ترشحات حلق و بینی و اشیاء.
- ریشه کنی منگوکوک‌ها از گلوی بیماران.

از آنجا که درمان با پنی‌سیلین، یا آمپی‌سیلین ممکن است به حالت ناقلی نازوفارنژیال، خاتمه ندهد توصیه شده است بیمارانی که با این داروها درمان می‌شوند قبل از ترک بیمارستان، تحت پوشش کمپروپیلاکسی با ریفامپیسین نیز قرار گیرند.

پیشگیری ثانویه

تشخیص و درمان سریع بیماران با آنتی‌بیوتیک‌های مناسب، از اهمیت حیاتی برخوردار است. توجه به ویژگی‌های اپیدمیولوژی و تظاهرات بالینی، همراه با رنگ آمیزی گرم مایع نخاع و استفاده از آزمون آگلوتیناسیونی لاتکس، به تشخیص سریع بیماری کمک می‌نماید. استفاده از آزمون PCR و بررسی DNA در Buffy coat یا نمونه‌های مایع

نخاع از حساسیت بسیار بالایی برخوردار است. ولی کشت حلق یا نازوفارنکس، تنها در مطالعات اپیدمیولوژی و بررسی حالت ناقلی منگوکوکی، به کار می‌رود و ارزش تشخیصی ندارد.

درمان دارویی

۱- سفتریاکسون

در کودکان بیشتر از ۳ ماه، ۵۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وریدی هر ۱۲ ساعت در بزرگسالان، ۲-۱ گرم وریدی هر ۱۲ ساعت

۲- سفوتاکسیم

۷۵-۵۰ میلیگرم به ازای کیلوگرم، حداکثر دوز ۱۲ گرم در روز

۳- پنی سیلین G

۵۰،۰۰۰ واحد به ازای کیلوگرم وریدی هر ۴ ساعت، حداکثر تا ۴ میلیون واحد هر ۴ ساعت

۴- مروپنم

۲ گرم وریدی هر ۸ ساعت ریال حداکثر ۶ گرم در روز

۵- کلرامفنیکل (در صورت وجود حساسیت نسبت به پنی سیلین و سفالوسپورین‌ها)

۲۵ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن هر ۶ ساعت، حداکثر ۱ گرم هر ۶ ساعت

در شیرخواران کمتر از سه ماهه تجویز سریع سفوتاکسیم به مقدار ۵۰ میلیگرم / کیلوگرم / ۸ ساعت بر سفتریاکسون، ترجیح دارد و در صورتی که شک به عوامل دیگری نظیر پنوموکوک یا هموفیلوس آنفلوانزا وجود داشته باشد همراه کردن یکی از این آنتی‌بیوتیک‌ها با بعضی از آنتی‌بیوتیک‌ها پاسخگو خواهد بود. در موارد قطعی بیماری، تجویز پنی‌سیلین G به مقدار ۲۴-۱۸ میلیون واحد / روزانه، داروی انتخابی را در بسیاری از کشورها تشکیل می‌دهد. هرچند شیوع روزافزون مقاومت منگوکوک‌ها نسبت به این دارو در بسیاری از نقاط جهان، توجه ویژه‌ای را می‌طلبد.

پیشگیری ثالثیه

در صورتی که عوارض عفونی، ایمونولوژیک یا نرولوژیک بیماری نیاز به مداخله جراحی داشته باشد بایستی در این مورد اقدام گردد.

سایر اقدامات کنترلی

طغیان بیماری منگوکوکی، در بین افراد جامعه عبارت است از ۱ - بروز ۳ مورد یا بیشتر در عرض حدود ۳ ماه یا کمتر در بین افرادی که ارتباط نزدیکی داشته و یا در یک منطقه مقیم بوده ولی تماس نزدیکی با یکدیگر نداشته‌اند، ۲ - حمله اولیه بیماری به میزان ۱۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت و ۳ - سویه مولد بیماری از نظر

مولکولی، یکسان باشند. بدیهی است که واکسیناسیون همگانی و پیشگیری دسته‌جمعی دارویی در طغیان‌های بیماری در مدارس و سایر اماکن مشابه، قابل توصیه است و به اقدامات زیر نیز بایستی توجه نمود:

۱. در همه‌گیری بیماری، بایستی تاکید زیادی بر مراقبت دقیق، تشخیص سریع و درمان فوری موارد مشکوک، مبذول و از قائل شدن ضوابط مشکل تشخیصی پرهیز گردد.
۲. جدا سازی بیماران و تهویه محل متراکم خواب و زندگی سربازان، معدنچیان و زندانیان و سایر اماکن پرجمعیت، لازم می‌باشد.
۳. کنترل همه‌گیری رعب و وحشت، با بهره‌گیری از رابطین بهداشتی، شوراها، اسلامی شهر، وسایل ارتباط جمعی، تربیون مساجد و روحانیون معظم و ائمه محترم جمعه و جماعات، معلمین روستا و امثال آنان.

پروفیلاکسی تماس یافتگان خانوادگی در خلال اپیدمی‌ها

طی همه‌گیری بیماری‌های مننگوکوکی، اعضا خانواده این بیماران در معرض خطر بیشتری هستند و احتمال بروز بیماری در آن‌ها حدود ۵٪ می‌باشد. بنابراین، بایستی این‌گونه افراد، تحت پوشش پروفیلاکسی قرار گیرند. در چنین مواردی در صورتی که ارگانسیم مولد بیماری متعلق به یکی از گروه‌های A یا C یا Y یا W₁₃₅ باشد باید کلیه تماس یافتگان واکسینه گردند. ولی از آنجا که دوره کمون بیماری مننگوکوکی، چندان زیاد نمی‌باشد و ممکن است موارد ثانویه بیماری، در بین سایر اعضاء خانواده روی دهد، لازم است آنان را تحت پوشش کموپروفیلاکسی نیز قرار دهیم.

اقدامات پیشگیری کننده در مدارس شبانه روزی و امثال آن

در صورت بروز یک مورد بیماری مننگوکوکی در پادگان‌ها یا مدارس شبانه روزی، احتمال بروز موارد دیگر نیز وجود خواهد داشت و بنابراین، در چنین مواردی باید با افرادی که با فرد بیمار دارای خوابگاه مشترکی بوده و در فضای محدودی زندگی می‌کنند نظیر تماس یافتگان خانوادگی، برخورد کرد و افرادی که تماس کمتری داشته‌اند را فقط تحت پوشش واکسیناسیون قرار داد. در مواردی که گروه سرمی مننگوکوک، مشخص نباشد، فرض را بر وجود گروه‌های A یا C یا Y یا W₁₃₅ بگذاریم.

نکته

عمده ترین بیماری‌هایی که از طریق هوا یا ذرات قطره‌ای آلوده، انتقال می‌یابند و حداقل چهار میلیون نفر کودک را همه ساله به هلاکت می‌رسانند عبارتند از عفونت‌های حاد دستگاه تنفس و مخصوصاً آنفلوآنزا، سرخک، سیاه سرفه، مننژیت مننگوکوکی و دیفتری.

1. Meningitis control in countries of the African meningitis belt, 2015, Weekly Epidemiological Record. No 16, 2016, 91, 209–216.
 2. Meningococcal meningitis Fact sheet N°141, Updated November 2015. World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/> . [Last accessed July, 2016].
 3. David S. Stephens and Michael A. Apicella. Neisseria meningitides, In: Mandell, Douglas, Bennett; Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th edition, 2015, pp. 2425-45.
 4. WHO, Enhanced surveillance of epidemic Meningococcal meningitis in Africa: a three-year experience, Weekly epidemiological Record, No. 37, 16 September 2005, PP. 313-20.
 5. David L. Heymann (edit.): Control of Communicable Diseases Manual, an Official report of the American Public Health Association; 18th Edition, 2004, pp. 359-66.
 6. Marsha S. Anderson, Mary P. Glode, and Arnold L. Smith; Meningococcal Disease, in: Feigin, Cherry, Demmler, Kaplan, Textbook of Pediatric Infectious Diseases, Saunders, 5th edition, Volume 1, 2004, PP. 1265-1280.
 7. Charles R. Woods, Neisseria Meningitidis, in: Behrman, Kliegman, Jenson, Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition, 2004, pp. 896-99.
 8. Michael A. Apicella, Meningococcal Infections, in : Goldman, Ausiello, Cecil Textbook of Medicine, 22nd edition, Sanders publisher, 2004, pp. 1818-23
 9. Weatherall, Ledingham, Warrell...; Oxford Textbook of Medicine, Oxford Publications third edition, 1996.
 10. Response to epidemic meningitis in Africa, 1997; Weekly Epidemiological Record, WHO, 17 October 1997 No, 42 PP 313-320.
 11. The 50th anniversary of WHO; Weekly Epidemiological Record WHO, 15 May 1998, No, 20 pp 145-152.
 12. Health conditions for travelers to Saudi Arabia; Weekly Epidemiological Record, WHO, 1 January 1999 No, 1 PP 1-8
 13. Fighting disease, fostering development; The World Health Report 1996, WHO, 1996 (internet site)
 14. Meningococcal Disease in the African Meningitis Belt, WHO, Weekly Epidemiological Record, No. 10, 2008, 83, 89-96.
 15. Lee M. Wetzler, Meningococcal Infections, In: Fauci, Braunwald, Kasper ... Harrison's Principles of Internal Medicine; 17th Edition, 2008. pp. 908-914.
 16. Ghotaslou R, Sefidan F, Salahi-Eshlaqi B, Ebrahimzadeh Leylabadlo H. Etiology of Acute Bacterial Meningitis in Iran: a Systematic Review. Acta Medica Iranica 2015; 53:454-61.
 17. Attarpour – yazdi MM, Ghamarian A, Mousavieh-zadeh M, Davoudi N. Identification of the serotypes of bacterial meningitis agents; implication for vaccine usage. IRAN. J. MICROBIOL. Vol. 6, No. (August 2014), 211-218.
 18. Ceyhan M, Anis S, Htun-Myint L, et al. Meningococcal disease in the Middle East and North Africa: an important public health consideration that requires further attention. International Journal of Infectious Diseases 2012; 16: e574–82.
۱۹. مرکز مدیریت بیماری‌ها، وضعیت مننژیت منگوکوکی در سطح کشور، وزارت بهداشت، معاونت سلامت، مرکز مدیریت بیماری‌ها، سال ۱۳۸۴.
۲۰. حاتمی حسین. کاربرهای بالینی اپیدمیولوژی در طب رایج و پزشکی نیاکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، انتشارات ایده پردازان فن و هنر، سال ۱۳۸۸، صفحات ۴۳-۱۴۱.

آنفلوآنزا

دکتر طلعت مختاری آزاد، دکتر فرهاد رضایی

آنفلوآنزا بیماری حاد ویروسی و شدت مسری دستگاه تنفسی است. علائم بیماری شامل درد ماهیچه‌ای، آبریزش بینی و سرفه می‌باشد و بصورت سندرم‌هایی نظیر سرماخوردگی، فارنژیت، تراکتوبرونشیت، برونشیت و پنومونی تظاهر می‌نماید. بیشترین آسیب به طور معمول در قسمت تحتانی دستگاه تنفس دیده می‌شود. در سالمندان، بیماران کلیوی، بیماران مبتلا به دیابت و افرادی که دچار نارسایی قلبی و ریوی می‌باشند، سبب افزایش بستری شدن و مرگ و میر می‌گردد. ویروس‌های آنفلوآنزا به دلیل تغییرات آنتی ژنی چه بصورت جزئی و چه به صورت گسترده، موجب اپیدمی و پاندمی می‌شوند. گرچه آنفلوآنزا در زمان بروز پاندمی، بار سنگین اقتصادی دارد ولی در اپیدمی‌های فصلی هم با توجه به روزهای بیماری، غیبت کاری و مصرف دارو و احتمال بستری شدن بار مالی زیادی دارد. با در نظر گرفتن انتقال مستقیم آنفلوآنزای پرندگان به انسان، ویروس‌های آنفلوآنزا به عنوان یک تهدید جهانی برای سلامت بشر محسوب می‌شوند.

نام گذاری و طبقه بندی آنفلوآنزا

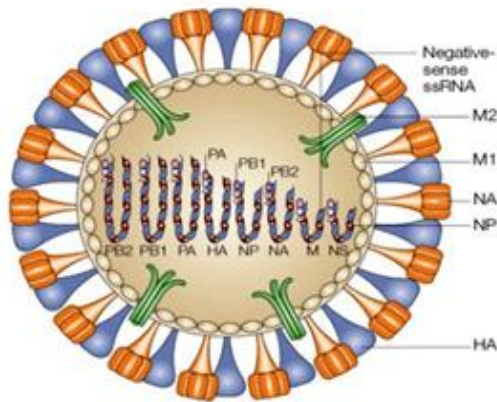
ویروس‌های آنفلوآنزا متعلق به خانواده ارتومیکسو ویریده هستند. اصطلاح میکسو^۱ به معنای مخاط یا موکوس بوده و اشاره به تمایل این ویروس‌ها به مخاط دارد. خانواده ارتومیکسو ویریده شامل پنج جنس است:

۱. آنفلوآنزای A
۲. آنفلوآنزای B
۳. آنفلوآنزای C
۴. آنفلوآنزای D یا Togothoviruses (ویروس‌های با منشا کنه‌ای)
۵. ISAVirus (Infection Salmon Anemia Virus)

ویروس‌های آنفلوآنزا به صورت چند شکلی با قطر ۸۰-۱۲۰ نانومتر می‌باشند که با اشکال کروی و رشته‌ای دیده می‌شوند (شکل ۱). ژنوم ویروس از RNA تک رشته‌ای قطعه قطعه با پلاریته منفی تشکیل شده است. ویروس‌های آنفلوآنزای A، B و ISAVirus دارای هشت قطعه ژنومی هستند درحالیکه تیپ C دارای هفت قطعه ژنومی می‌باشد. در مورد جنس Thogotovirus که شامل ویروس‌های منتقل شونده از طریق کنه‌ها بوده (ویروس‌های Thogoto و Dhori) از نظر ساختمانی و ژنتیکی مشابه ویروس‌های آنفلوآنزای A، B و C می‌باشند و دارای ۶

^۱ Myxo

(و شاید ۷) قطعه RNA تک رشته‌ای با پلاریته منفی می‌باشند. هر یک از قطعات RNA با چهار پروتئین به نام‌های نوکلئوپروتئین (NP) و پروتئین‌های PB₁ PB₂ و PA که سه پروتئین اخیر کمپلکس آنزیمی RNA پلی مرز را تشکیل می‌دهند، احاطه شده‌اند (جدول ۱). نوکلئوپروتئین (NP)، پروتئین ساختمانی عمده ویروس آنفلوانزا می‌باشد. این پروتئین با قطعات RNA تشکیل ریبونوکلوپروتئین (RNP) را می‌دهد (۱).



شکل ۱- ویروس آنفلوانزا و اجزای تشکیل دهنده آن

تغییرات آنتی ژنی

ویروس‌های آنفلوانزا در بین ویروس‌های ایجادکننده عفونت‌های تنفسی از لحاظ تغییرهای آنتی ژنی، منحصر به فرد می‌باشند. تغییرهای آنتی ژنی اساس بروز پاندمی‌ها و اپیدمی‌های آنفلوانزا می‌باشند. دو نوع تغییر آنتی ژنی در ویروس‌های آنفلوانزا دیده می‌شود.

الف) تغییرهای آنتی ژنی جزئی^۱: این تغییرها هر ۲ یا ۳ سال یکبار و گاهی سالیانه در ویروس‌های آنفلوانزای A و آنفلوانزای B رخ می‌دهد. این تغییرات حاصل موتاسیون نقطه ای و محدود می‌باشد. این جهش‌ها می‌توانند در تمام ژن‌های ویروس آنفلوانزا رخ دهند، ولی تغییرهای جزئی در محل‌های آنتی ژنی پروتئین‌های سطحی باعث پیدایش سوش جدید و در نتیجه اپیدمی می‌شود.

هماگلوتینین مهمترین گلیکو پروتئین سطحی ویروس آنفلوانزا دارای پنج ناحیه^۲ آنتی ژنی در قسمت HA₁ می‌باشد. تغییر در این نواحی آنتی ژنی باعث بی اثر شدن پادتن‌های ایجاد شده علیه سوش‌های قبلی شده، در نتیجه نقشی در محافظت نخواهند داشت. این جهش‌ها به طور معمول در اثر فشار ایمنی یعنی تکثیر ویروس در حضور پادتن ایجاد می‌شود. ویروس برای بقای خود تغییر آنتی ژنی یافته و سوشی، غالب می‌گردد که در حضور

¹ Antigenic drift

² Domain

پادتن توان تکثیر را یافته است. همچنین موتاسیونهای نقطه‌ای در پروتئین نورآمینیداز می‌توانند باعث ایجاد مقاومت به داروهای مهار کننده‌های نورآمینیداز شوند.

جدول ۱- ویژگی‌های قطعه‌های ژنومی و پروتئین‌های کد شده توسط آنها در ویروس آنفلوآنزا A

عمل و خصوصیت پروتئین کد شده	پلی پپتید کد شده	طول (تعداد نوکلئوتیدها)	شماره قطعه ژنومی
<ul style="list-style-type: none"> • شناسایی Cap از RNA سلول میزبان • بخشی از کمپلکس ترانس کریپتاز 	PB2	۲۳۴۱	۱
<ul style="list-style-type: none"> • کاتالیز کردن اضافه شدن نوکلئوتید • جزء کمپلکس ترانس کریپتاز و همانند سازی • فعالیت پیش آپتوزی (در ویروس‌های تیپ A) 	PB1 PB1-F2	۲۳۴۱	۲
<ul style="list-style-type: none"> • جزء کمپلکس ترانس کریپتاز و همانند سازی • برش Cap از mRNA سلول میزبان (اندونوکلاز) 	PA	۲۲۳۳	۳
<ul style="list-style-type: none"> • گلیکوپروتئین سطحی اصلی، دارای اعمالی چون اتصال به سیالیک اسید، دارای محل برش برای آنزیم پروتاز، فیوژن در pH پایین، شاخص اصلی آنتی ژنی، دارای ساختمان تریمر 	HA	۱۷۸۰	۴
<ul style="list-style-type: none"> • اتصال به RNA برای تشکیل ریبونوکلئوپروتئین ماریپیچی • شرکت در تغییر سنتز mRNA به RNA الگو 	NP	۱۵۶۵	۵
<ul style="list-style-type: none"> • گلیکوپروتئین سطحی، دارای فعالیت نورآمینیدازی، شاخص آنتی ژنی، دارای ساختمان تترامر 	NA	۱۴۱۳	۶
<ul style="list-style-type: none"> • بخشی از ویریون، عملکرد آنزیماتیکی ندارد • پروتئین غشایی، دارای فعالیت کانال یونی 	M1 M2	۱۰۲۷	۷
<ul style="list-style-type: none"> • پروتئین غیر ساختمانی که به وفور در هسته است، مانع خروج Pre-mRNA می‌شود، فعالیت آنتاگونیستی با اینترفرون گاما • بخش کوچکی از ویریون‌ها که در سیتوپلاسم و هسته یافت می‌شود، نقش در اتصال به کمپلکس (PB2, PB1, PA, M, NP, RNA) و انتقال این کمپلکس از هسته به سیتوپلاسم 	NS1 NS2	۸۹۰	۸

ب) تغییرهای آنتی ژنی گسترده^۱: این تغییرها در آنفلوآنزای نوع A دیده می‌شود و هر ۱۰ تا ۴۰ سال یکبار اتفاق می‌افتد و همانند تغییرات جزئی، تغییرات ایجاد شده در گلیکوپروتئین‌های سطحی اهمیت دارد و منجر به پیدایش ساب تایپ جدید و در نتیجه منجر به پاندمی‌ها و اپیدمی‌های شدید می‌شوند.

از زمان جداسدن اولین ویروس آنفلوآنزای انسان در سال ۱۹۳۳ (H₁N₁)، تغییرات گسترده ویروس آنفلوآنزای A به ترتیب در سال ۱۹۵۷ ساب تایپ H₂N₂ (آنفلوآنزای آسیایی)، ۱۹۶۸ ساب تایپ H₃N₂ (آنفلوآنزای هنگ کنگی) و ۱۹۷۷ دوباره ساب تایپ H₁N₁ (آنفلوآنزای روسی) بوده است. همه این تغییرهای آنتی ژنی دارای ویژگی‌های مشترک شامل پیدایش ناگهانی و از لحاظ آنتی ژنی متفاوت از ساب تایپ‌های در حال چرخش در انسان بوده اند. براساس مطالعه‌های فیلوژنتیک، پیدایش ساب تایپ‌های جدید به دلیل نوآرایی ژنتیک^۲ بین ویروس‌های آنفلوآنزای حیوان‌ها، بخصوص پرندگان، با آخرین سوش در چرخش در انسان و یا به طور مستقیم در اثر انتقال ویروس آنفلوآنزا از حیوان به انسان و بالاخره به دلیل ظهور مجدد^۳ ساب تایپ‌هایی که از پیش وجود داشته اند، می‌باشد. شواهد زیادی در نوترکیبی ژنتیکی بین ویروس‌های آنفلوآنزای انسان و حیوان بخصوص پرندگان و همچنین بین ویروس‌های انسانی دیده شده است. مطالعه‌های ژنتیکی و بیوشیمیایی نشان داده است ساب تایپ‌های (H₂N₂) و ۱۹۵۷ و ۱۹۶۸ (H₃N₂) در اثر نوترکیبی بوجود آمده‌اند.

تئوری دوم برای پیدایش ویروس‌های با قابلیت ایجاد پاندمی انتقال مستقیم ویروس حیوانی اعم از پرندگان یا پستانداران با قابلیت عفونت‌زایی در انسان بوده است. شواهد فیلوژنتیک نشان می‌دهد آنفلوآنزای اسپانیایی (H₁N₁) از خوک به انسان منتقل شده است، و به طور متناوب گزارش‌هایی از انتقال آنفلوآنزای خوک به انسان داده شده است. ویروس‌های آنفلوآنزای منتقل شده از حیوانات به انسانها بطور معمول فاقد توانایی انتقال یا توانایی بسیار اندک از لحاظ انتقال از انسان به انسان می‌باشد و انسان از لحاظ انتقال، میزبان نهایی^۴ است، ولی پاندمی ۱۹۱۸-۱۹ که منشاء خوکی داشت به طور استثنایی قابلیت انتقال انسان به انسان را نیز دارا بود.

سومین توجیه برای پیدایش سوش‌های جدید، نظریهٔ Recycling یا ظهور مجدد ویروس‌های آنفلوآنزایی است که سالها بصورت مخفی و تغییر نیافته باقی مانده‌اند. پیدایش آنفلوآنزای روسی (H₁N₁) در سال ۱۹۷۷ این نظریه را تأیید می‌کند. منشا ویروس ابتدا از چین شروع و از آنجا به شوروی و سایر نقاط جهان گسترش یافت. با توجه به عدم امکان وجود مخزن حیوانی و همچنین منتفی بودن انتگراسیون ژنوم ویروس آنفلوآنزا در ژنوم میزبان تنها استدلال قابل قبول، باقی ماندن ویروس در یخبندان‌های مناطق مختلف دنیا می‌باشد. در بعضی مواقع ممکن است موتاسیون‌هایی از نوع حذف^۵، اضافه^۱ و یا موتاسیون‌های متعدد باعث پیدایش ویروس‌های با تغییرات گسترده شوند (۱).

¹ Antegenic shift

² Reassortment

³ Recycling

⁴ Dead end

⁵ Deletion

بقا و انتشار ویروس آنفلوآنزا در انسان

هیچ مدرکی دال بر پایداری یا نهفته شدن ویروس آنفلوآنزا وجود ندارد. انتقال ویروس در طی دوره حاد از شخصی به شخص دیگر باعث بقای ویروس در جامعه می‌شود و در جوامع بسته، ورود یک فرد آلوده منجر به اپیدمی انفجاری می‌گردد. حداقل جمعیت لازم برای نگهداری ویروس در دوره‌های غیراپیدمیک، نامشخص است و در مقیاس جهانی، ویروس آنفلوآنزا در بیشتر ماه‌های سال جدا می‌شود. الگوی اپیدمیولوژی سه تیپ آنفلوآنزا، متفاوت است. تیپ A بصورت پاندمی و اپیدمی، تیپ B بصورت اپیدمی و تیپ C بیشتر بصورت غیراپیدمی و بمثابه بیماری تنفسی خفیف بروز می‌نماید. شیوع آنفلوآنزا مانند سایر عفونت‌های تنفسی بصورت فصلی است. در واقع اصطلاح آنفلوآنزا منعکس کننده تأثیر فصل است. در نیمکره شمالی و مناطق معتدله، آنفلوآنزا بیشتر در ماههای نوامبر تا آوریل (آبان تا فروردین) و در نیمکره جنوبی از ماه می تا اکتبر (اردیبهشت تا مهر) دیده می‌شود. توزیع فصلی ویروس در ارتباط با ویژگی بیولوژی و بقای آن در آئروسول در رطوبت پایین در داخل محیط‌های بسته زمستان است. در مناطق گرمسیر، این بیماری بیشتر بومی (آندمی) و دوره افزایش فعالیت آن بیش از یک بار در سال است. جدا کردن ویروس با تغییرهای آنتی ژنی جزئی در هماگلوتینین در طی اپیدمی‌های کوچک در اواخر بهار، هشدار دهنده پدیده موج پیشرو^۲ رویداد همه‌گیری در زمستان بعدی است. در واقع سوش‌هایی که با تغییر آنتی ژنی در اپیدمی‌های پایان فصل بهار جدا می‌شوند، مسؤول حمله در زمستان بعد خواهند بود. این مطلب در مورد هر دو تیپ آنفلوآنزای A و B صادق است. تناوب منظمی در ظهور اپیدمی‌ها وجود ندارد. این مطلب نشان دهنده تقابل بین شدت تغییرهای آنتی ژنی و کاهش ایمنی در جامعه دارد، ولی با این وجود دوره بین اپیدمی‌های آنفلوآنزای A را ۲ تا ۳ سال و آنفلوآنزای B را ۳ تا ۶ سال تخمین زده اند و به تقریب هر ۱۰ تا ۴۰ سال یکبار، ساب تایپ جدید آنفلوآنزای A باعث پاندمی می‌شود. بهترین شاخص اپیدمی آنفلوآنزا، افزایش غیبت از مدارس و محل کار، افزایش مراجعان به اورژانس و به دنبال آن افزایش مرگ است. سپس شدت اپیدمی کاهش یافته، در نهایت ویروس ناپدید می‌شود. طول دوره اپیدمی ۴ تا ۶ هفته است. کودکان دبستانی و قبل از سن دبستان مهمترین عامل انتقال ویروس در جامعه می‌باشند.

ناقین و مخازن

ویروس آنفلوآنزای پرندگان ولی نه ویروسهایی که جزو ویروس‌های آنفلوآنزای فصلی به حساب می‌آیند و صرفاً در انسان، بیماریزا واقع می‌شوند، به طرق مختلفی از پرندگان به انسان، منتقل می‌شود. زیرا پرندگان آلوده ویروس را از دستگاه تنفس، ملتحمه و مدفوع دفع می‌کنند. راههای انتقال این ویروسها یا از طریق انتقال مستقیم، یعنی تماس پرندگان آلوده و حساس و یا انتقال غیرمستقیم که شامل آئروسول، مدفوع و یا از راه وسایل و مواد آلوده شده به ویروس می‌باشد. آلودگی آب یک راه مهم، در انتقال ویروس به پرندگان وحشی یا اهلی محسوب می‌شود (۱).

¹ Insertion

² Herald Wave

منابع اولیه بیماری در ماکیان بصورت زیر طبقه بندی شده است:

۱. سایر گونه‌های ماکیان اهلی
۲. پرندگان وحشی در قفس
۳. پرندگان وحشی آزاد
۴. سایر حیوانات

پرندگان آبی منبع تمام ویروس‌های آنفلوانزا در گونه‌های مختلف پرندگان و پستانداران می‌باشند. راههای انتقال تجربی ویروس آنفلوانزا، شامل آئروسول از طریق بینی، سینوس، نای، دهان، بافت ملتحمه، ماهیچه، صفاق، عروق و کلوک می‌باشد (۱، ۲، ۳). راههای انتقال آنفلوانزای پرندگان براساس تجربیات اخیر از طریق دفع پرندگان آلوده، پر کردن و آماده سازی پرندگان بیمار، مصرف خون اردک، لمس کردن پرنده بیمار، بازی کردن با ماکیان بویژه اردک‌های مبتلا به عفونت بدون علامت و احتمالاً مصرف گوشت ناپخته ماکیان و همچنین پایداری ویروس در محیط است. احتمالاً ویروس می‌تواند از طریق بلع آب آلوده به هنگام شنا و تلقیح مستقیم به داخل بینی یا چشم در تماس با آب و یا ممکن است از طریق مدفوع پرندگان که به عنوان کود گیاهان استفاده می‌شود منتقل گردد (۶، ۷). لازم به تاکید است که زمانی که یکی از ویروس‌های آنفلوانزای A با منشاء حیوانی وارد بدن انسان شد و نوآرایی ژنتیک در آن صورت گرفت دیگر برای مخزن اولیه، بیمار نیز نخواهد بود و صرفاً برای بیماری‌زایی در بدن انسان، تطابق پیدا می‌کند و این همان رویدادی است که در فاز چهارم پاندمی، رخ می‌دهد.

بیماری‌زایی ویروس آنفلوانزا

مشاهدات اپیدمیولوژی نشان می‌دهد که ویروس آنفلوانزای A می‌تواند از طریق قطرات کوچک آئروسول از فردی به فرد دیگر از طریق عطسه و یا سرفه انتقال یابد. درصد زیادی از ذرات ایجاد شده در طول عطسه و یا سرفه دارای قطری کمتر از $2\mu m$ می‌باشند، چنین ذراتی در مجاری تنفسی تحتانی جایگزین شده و باعث شروع یک عفونت با منشاء آئروسولی می‌گردند (۱، ۶).

الگوی ریزش ویروس

ویروس آنفلوانزا در سراسر مجاری تنفسی تکثیر می‌یابد و از مجاری تحتانی و فوقانی تنفسی افراد آلوده جدا می‌گردد. حداکثر میزان تکثیر ویروس ۴۸ ساعت بعد از ورود ویروس می‌باشد. سپس به آرامی کاهش یافته بطوری که کمترین دفع ویروس ۶ تا ۸ روز بعد از شروع عفونت است. افرادی که بدون علائم هستند یا علائم کمی دارند میزان کمتری از ویروس را پخش می‌کنند. ویروس پس از چند روز از ترشحات گلوی بیماران قابل جداسازی نیست، اما آنتی ژن‌های ویروس در سلول‌ها و ترشحات افراد آلوده تا چند روز قابل شناسایی می‌باشد. در کودکانی که بطور طبیعی با ویروس‌های آنفلوانزا آلوده شده‌اند، از ۱ تا ۲ روز بعد از بروز اولین علائم تا ۷ روز بعد ویروس قابل جداسازی است. بیشترین تیترو ویروس بدست آمده در روز اول بیماری و در ششستوی نازوفارنکس می‌باشد.

آسیب شناسی

ویروس آنفلوآنزای A باعث تغییرات پاتولوژیک در سراسر مجاری تنفسی می‌گردد. بیشترین تغییرات پاتولوژیک در مجاری تحتانی تنفسی می‌باشد. در برنکوسکپی افراد دارای عفونت، التهاب حاد منتشره در حنجره، نای و برونش‌ها به همراه التهاب مخاطی و ادم مشاهده می‌گردد. سلولهای استوانه‌ای مژه‌دار، واکوئله و متورم شده قبل از ریزش، مژه‌های خود را از دست می‌دهند. یک روز پس از شروع علائم، ریزش سلولهای مژه دار و سلولهای اپیتلیال تولید کننده موکوس آغاز شده و تا لایه بازال پیش می‌رود. در مناطق دیگر، غشا پایه ضخیم می‌گردد. ادم و پرخونی زیر مخاط همراه با ارتشاح نوتروفیل‌ها و سلول‌های تک هسته‌ای رخ می‌دهد. آنتی ژن‌های ویروس غالباً در سلول‌های اپیتلیال و تک هسته‌ای یافت می‌شوند. از روز سوم تا پنجم بعد از شروع بیماری در لایه سلول‌های بازال، میتوز ظاهر شده و بازسازی اپیتلیوم شروع می‌شود. در این زمان مراحل تخریب و جبران به طور همزمان صورت می‌گیرد. در زمان شروع عملکرد غیر طبیعی ریوی تا رفع تکامل نکرده سلول‌های اپیتلیال یک ماه طول خواهد کشید که بیش از زمان مرحله حاد بیماری تا دوره بهبودی علائم می‌باشد (۱، ۸).

یافته‌های بالینی آنفلوآنزای انسانی

عفونت ناشی از ویروسهای آنفلوآنزا پاسخهای بالینی متفاوت از عفونت بدون علائم تا پنومونی ویروسی اولیه و کشنده را در برمی‌گیرد. سندرم تیپیک آنفلوآنزا شامل التهاب نای، نایژه‌ها و نایژکها می‌باشد. ویروس پس از ورود به داخل مجرای تنفسی در سلولهای اپی تللیال در عرض ۴ الی ۶ ساعت تکثیر می‌یابد و سپس ویروس از سلولهای اپی تلیم خارج می‌شوند. با شروع مسمومیت سلولی^۱، علائم بیماری شروع می‌شود. دوره کمون بیماری کوتاه مدت (۲۴ ساعت) یا بلند مدت (۵-۴ روز) می‌تواند باشد که این مدت به مقدار ویروس وارد شده و وضعیت ایمنی میزبان بستگی دارد. از نظر بالینی بیماری ایجاد شده توسط سه تیپ A، B و C با یکدیگر متفاوت می‌باشند (جدول ۲). علائم بیماری ایجاد شده در آنفلوآنزای A و B تقریباً مشابه است اما ویروس آنفلوآنزای C نسبت به دو تیپ دیگر، بیماری خفیف تر و ملایمتری را ایجاد می‌کند (۱، ۳). شروع بیماری آنفلوآنزا معمولاً ناگهانی و همراه با سر درد و سرفه‌های خشک است که به سرعت منجر به تب بالا، درد عضلانی و بی اشتها می‌شود. مهمترین علامت قابل توجه تب است که در مدت ۲۴ ساعت به نهایت خود یعنی ۴۱ درجه سانتیگراد می‌رسد ولی اغلب بین ۳۷ تا ۴۰ درجه سانتیگراد می‌باشد. انسداد بینی، ترشح مخاطی فراوان از بینی، عطسه، ناراحتی‌های ملتحمه، افزایش ریزش اشک ممکن است ایجاد گردد. تب معمولاً در روز دوم یا سوم بیماری کاهش یافته، روز ششم از بین می‌رود. در مواردی، افزایش ثانویه موقت در درجه حرارت ایجاد می‌شود که ایجاد یک الگوی دو فازی تب می‌کند. همراه با کاهش تب، علائم تنفسی مانند آبریزش از بینی و سرفه نیز ممکن است شدت یابد. سرفه‌ها معمولاً از یک حالت خشک شروع و تا حالت ایجاد خلط کم موکوئیدی و چرک دار می‌رسد. ممکن است پس از برطرف شدن تب و علائم تنفسی فوقانی، سرفه و ضعف بیمار به مدت یک تا دو هفته باقی بماند (۱). علائم بالینی آنفلوآنزا در کودکان

¹ Cytotoxicity

با تفاوت کمی مشابه بزرگسالان می‌باشد. در کودکان تب بالاست و گاهی همراه با تشنج می‌باشد. کودکان (بویژه کودکان کمتر از ۳ سال) دارای تظاهرات گوارشی نظیر تهوع و دردهای شکمی بویژه با تیپ B می‌باشند. عفونت در نوزادان می‌تواند بصورت تب ناشناخته بروز نموده، تهدید کننده زندگی نوزاد باشد و در آخر اینکه در کودکان تورم گوش میانی، خروسک (کراپ)، درد عضلانی (میوزیت) بیشتر دیده می‌شود (۱، ۳).

طیف بیماری‌هایی که توسط ویروس‌های آنفلوآنزای تیپ A و B ایجاد می‌شود، مشابه است اما تعداد افراد مبتلا به عفونتهای شدید ناشی از ویروس آنفلوآنزای B که نیاز به بستری شدن دارند، چهار برابر کمتر از ویروس تیپ A می‌باشد. بیماری ناشی از آنفلوآنزای تیپ A بصورت اپیدمی رخ می‌دهد و بیماری ناشی از ویروس آنفلوآنزای B نیز در فرم اپیدمی و بیشتر در کودکان رخ می‌دهد، هرچند که بزرگسالان نیز درگیر می‌شوند. میوزیت و علائم گوارشی تظاهراتی هستند که در عفونت با ویروس آنفلوآنزای B بیشتر دیده می‌شوند. ویروس آنفلوآنزای C ندرتا با بیماریهای شدید مجاری تحتانی در ارتباط است و بیماری ایجاد شده توسط آن شبیه سرماخوردگی می‌باشد (۱)، (۴). نکته قابل توجه اینکه ویروس‌های آنفلوآنزای تیپ A و B، عوامل مهم ایجاد کننده بیماری در قسمت تحتانی دستگاه تنفسی در کودکان بشمار می‌روند. برطبق مطالعات، ویروس‌های آنفلوآنزای A از عوامل مهم ایجاد لارینگو تراکتو برونشیت (خروسک)، پنومونی، التهاب حلق و نایژه‌ها در کودکان به شمار می‌روند. برطبق مطالعات انجام شده، ویروس‌های آنفلوآنزای A از عوامل مهم ایجاد لارینگوتراکتو برونشیت (خروسک)، پنومونی، التهاب حلق و نایژه‌ها در کودکان به شمار می‌روند. عفونت آنفلوآنزای A با سندرم مرگ ناگهانی نوزادان همراه بوده، لذا باید ایمن سازی شیرخواران و کودکان بطور جدی انجام گیرد (۱، ۳، ۴).

جدول ۲ - مقایسه علائم عفونتهای ایجاد شده توسط آنفلوآنزای A, B, و C

شیوع در هر تیپ ویروسی (%)			علائم
C	B	A	
۵۰	۶۰-۸۰	۶۰-۸۰	درد بدن
۸۰-۱۰۰	۷۵	۹۰	سر درد
-	۵۵-۸۰	۷۰-۹۰	لرز
۹۰	۸۰	۲۵	ترشحات بینی
۵۰	۸۰-۹۰	۷۵	سرفه
۶۰-۱۰۰	۴۰-۷۰	۴۴	گلو درد
-	۱۰-۴۵	۱۰-۲۵	ناراحتی گوارشی

عوارض بخش فوقانی دستگاه تنفسی

ویروس‌های آنفلوآنزای تیپ A و B توان گسترش التهاب گوش میانی را دارند. علاوه بر این موجب افزایش عفونت

گوش میانی در کودکان می‌گردند. ممکن است متعاقب عفونت حاد با آنفلوآنزا، سینوزیت باکتریایی نیز بوجود آید (۱، ۳، ۴).

عوارض بخش تحتانی دستگاه تنفسی

متعاقب عفونت آنفلوآنزا، سه نوع سندرم پنومونی مختلف ممکن است ایجاد شود که به شرح زیر است:

۱- پنومونی اولیه ویروسی

اولین بار در سال ۱۹۵۹ و درمورد افرادی که جان خود را به علت ابتلا به ویروس آنفلوآنزای آسیایی (H_2N_2) از دست داده بودند، پنومونی اولیه ویروس آنفلوآنزا توصیف شد. پنومونی اولیه ویروسی، بیشتر در افراد پر مخاطره^۱ نظیر سالمندان و بیماران قلبی - ریوی روی می‌دهد و میزان آن در افراد طبیعی، ۲۵٪ می‌باشد. این سندرم بطور ناگهانی شروع و در مدت ۲۴ ساعت به پنومونی شدید همراه با افزایش تعداد تنفس (۳۰ تا ۶۰ تنفس در دقیقه)، سیانوز، تب بالا و کاهش فشار خون تبدیل می‌شود. ممکن است بیماری منجر به کاهش شدید فشار خون و سیانوز و در نتیجه مرگ گردد. یافته‌های آسیب شناسی در نای، نایژه و کیسه‌های هوایی نیز جود دارد. این پنومونی اختصاصی ویروس آنفلوآنزا نیست و یک پنومونیت بینابینی همراه با پرخونی شدید، ضخیم شدن دیواره آلوئولها، ارتشاح لکوسیت‌های تک هسته‌ای، اتساع مویرگ‌ها و ترومبوز می‌باشد. انهدام سلولهای اپی تلیوم آلوئولها، ادم و خونریزی داخل آلوئولی نیز دیده می‌شود. آنتی ژن اختصاصی ویروس آنفلوآنزا در سلولهای اپی تلیال آلوئولی تیپ ۱ و ۲، نیز در ماکروفاژهای بین آلوئولی دیده می‌شود. با پارگی دیواره آلوئولها و برونشیلها، تغییرات نکرولی مشاهده می‌گردد. یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی و فیزیولوژیکی در پنومونی اولیه ویروسی اختصاصی نیست. بهبودی از بیماری ۵ تا ۱۶ روز بعد از بروز پنومونی رخ داده، بهبودی کامل تا ۴ ماه طول می‌کشد. باوجود اینکه ویروس آنفلوآنزای B می‌تواند بیماری شدیدی را ایجاد کند، اما در اشخاص عادی همراه با پنومونی اولیه ویروسی کشنده، گزارش نشده است (۱، ۴).

۲- پنومونی توام باکتریایی - ویروسی^۲

امکان بروز این پنومونی سه برابر پنومونی ویروسی اولیه است. باکتریهای نظیر استرپتوکوکوس پنومونیا، استافیلوکوکوس اورئوس، هموفیلوس آنفلوآنزا بطور مشترک با ویروس آنفلوآنزا، موجب ایجاد این سندرم می‌گردند. از نظر بالینی این عارضه مشابه پنومونی ویروسی اولیه می‌باشد با این تفاوت که علائم پنومونی در این مورد دیرتر و پس از بروز علائم آنفلوآنزا، ظاهر می‌گردد و برخلاف پنومونی اولیه میزان^۳ ESR افزایش می‌یابد. تشخیص بیماری براساس وجود باکتری در ترشحات تنفسی (خلط با مایع جنب) می‌باشد. میزان مرگ، ۱۲ درصد است اما در عفونت ویروسی باکتریایی با استرپتوکوکوس آئروس^۴ به ۴۲٪ افزایش می‌یابد (۱، ۸).

¹ High risk

² Combined viral-bacterial pneumonia

³ Erythrocyte sedimentation rate

⁴ Staphylococcus aureus

۳- پنومونی باکتریای پس از عفونت آنفلوآنزایی

در این سندرم فرد مبتلا به بیماری آنفلوآنزا بوده که سندرم تا ۴ روز طول می‌کشد. اما بعد از ۴ روز درد سینه، خلط همراه با خون و چرک، سرفه‌های فراوان، سیانوز، تشنج و افزایش تنفس دیده می‌شود. اغلب از مجاری تنفسی فوقانی و تحتانی ویروس آنفلوآنزا جدا نمی‌شود. لوکوسیتوز و افزایش ESR مشاهده می‌گردد. این سندرم خفیف تر بوده و میزان مرگ میر ناشی از آن ۷۰٪ می‌باشد (۸، ۹).

تظاهرات غیر ریوی آنفلوآنزا

۱- وجود ویروس در خون (ویرمی)^۱: عفونت خون با ویروس آنفلوآنزا، حالت غیر معمول و نادری است. در شرایط معمول طی روز اول تا سوم دوره کمون می‌توان ویروس را از خون جدا کرد. در بیمارانی که بعلت پنومونی فوت شده‌اند، ویروس را با تیترا پایین از بافتهای غیر ریوی نظیر قلب، کبد، طحال، کلیه، غدد کلیوی و مننژها جدا کرده‌اند که دلیل بر وجود ویرمی می‌باشد (۱، ۳، ۶).

۲- میوزیت و کاردیت: در کودکان، میوزیت با درد هنگام راه رفتن مشخص می‌شود. عضلات دردناک می‌شوند. سطح آنزیمهای عضلانی در سرم افزایش می‌یابد. بیماری معمولا خوش خیم و قابل برگشت است. در بزرگسالان، بیماری با درد عمومی، ضعف، افزایش سطح آنزیمهای عضلانی، وجود میوگلوبین در خون وادارار مشاهده می‌شود که می‌تواند منجر به از کار افتادگی کلیه و مرگ گردد. ویروس را می‌توان از عضله جدا ساخت، اما ارتباط بین ویروس و میوزیت نامعلوم است. یافته‌های بالینی و مطالعات انجام شده بر روی قلب بیمارانی که عفونت ریوی شدید دارند، نشانگر این مطلب است که اختلال در عملکرد میوکارد، نتیجه مستقیم ویروس آنفلوآنزا نیست. در دو مورد ویروس آنفلوآنزا از مایع پریکارد جدا شده است و میوکاردیت حاصل از ویروس تیپ A و تیپ B نیز گزارش شده است (۱، ۳، ۴).

۳- سندرم ری^۲: این سندرم یک بیماری نورولوژیک و متابولیک در کودکان و جوانان می‌باشد که معمولا بین سنین ۲ تا ۱۶ سال رخ می‌دهد. آنسفالوپاتی غیرالتهابی پیشرونده و ارتشاح چربی‌ها در احشاء بویژه کبد وجود دارد که منجر به اختلاف عملکرد کبدی مثل افزایش سطوح ترانس آمینازها و آمونیوم سرم می‌گردد. این سندرم بدنبال عفونت با ویروسهای VZV^۳، RSV^۴ عفونتهای گوارشی آنفلوآنزای A (H₃N₂، H₁N₁) و B رخ می‌دهد. بروز^۵ سندرم ری بدنبال عفونت با ویروس آنفلوآنزا بین ۰/۳۷ تا ۰/۸۸ موارد در هر صد هزار کودک کمتر از ۱۸ سال می‌باشد. بروز علائم سیستم مرکزی و علائم کبدی بعد از اتمام علائم تنفسی آغاز می‌شود. میزان مرگ، متغیر و

¹ Viremia

² Reyes Syndrome

³ Varicella zoster virus

⁴ Respiratory syncytial virus

⁵ Incidence

بین ۲۲-۴۲ درصد می‌باشد. بیماری همراه با ویروس آنفلوآنزای B در کودکان کمتر از ۱۸ سال رخ می‌دهد. اتیولوژی این بیماری ناشناخته است و ویروس را در چند مورد از بافتهای مورد اثر با تیترا پایین جدا کرده اند. بین مصرف سالیسیلات و ایجاد سندرم ری متعاقب آن، ارتباطی وجود دارد. توصیه می‌شود کودکانی که علائم شبیه آنفلوآنزا دارند، ترکیبات آسپیرین دار برای کاهش تب، مصرف نکنند (۱، ۳).

۴- بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی (CNS): طی عفونت انسان با ویروس آنفلوآنزای A طیف وسیعی از درگیری‌های CNS دیده می‌شود. این درگیری از گیجی و آشفتگی شروع و به کما ختم می‌گردد. سندرم‌های اختصاصی CNS همراه با عفونت آنفلوآنزا به شرح زیر می‌باشد:

(الف) آنسفالوپاتی آنفلوآنزایی^۱: در اوج بیماری رخ می‌دهد و ممکن است منجر به مرگ گردد. در فرد مبتلا، به طور ناگهانی علائم گیجی، سردرد، حواس پرتی و کما ایجاد می‌شود. مایع مغزی- نخاعی (CSF) معمولا طبیعی بوده، اتوپسی مغز پرخونی شدید را نشان می‌دهد. میزان تغییرات هیستولوژیک حداقل می‌باشد و ریه افراد مبتلا تغییرات تیپیک آنفلوآنزا را نشان می‌دهد. ویروس را می‌توان از ریه جدا نمود (۱، ۳، ۱۰).

(ب) آنسفالیت بعد از آنفلوآنزا^۲: این سندرم بسیار نادر بوده، دو تا سه هفته پس از بهبودی از آنفلوآنزا رخ می‌دهد و اکثرا منجر به بهبودی می‌شود. ارتباط این سندرم با عفونت ویروس آنفلوآنزا قطعی نیست زیرا معمولا ویروس جدا نمی‌شود (۱، ۳، ۱۰).

(ج) سندرم گیلن باره^۳: این سندرم اختلال التهابی دمی‌لینه شدن سیستم عصبی است و از جمله عوارض نادر عفونتهای ویروسی حاد است. این عارضه می‌تواند بدنال واکسیناسیون بویژه با برخی از انواع واکسنهای ویروس آنفلوآنزا پیش آید: دامنه علائم متغییر بوده، از نوروپاتی خفیف همراه با ضعف تا فلج پیشرونده بالا رو را شامل می‌گردد و گاهی نیز منجر به مرگ می‌گردد. لازم به ذکر است که بدنال اپیدمی‌های ویروس آنفلوآنزای A و B، در بروز سندرم گیلن باره افزایش مشاهده نشده است (۱، ۳، ۱۰).

۵- عفونت آنفلوآنزا در دوران بارداری و اثر آن بر روی جنین: در زنان باردار، ابتدا با عفونت در سه ماهه دوم و سوم بارداری، احتمال خطر ابتلای جنین به بیماری را بالا می‌برد. متعاقب عفونت آنفلوآنزا در زنان باردار، ناهنجاریهای مادرزادی و بدخیمی‌های خونی در جنین افزایشی را نشان می‌دهد اما بین بدخیمی‌ها و اپیدمی‌های آنفلوآنزا ارتباطی دیده نشده است و ویروس به تنهایی عامل ایجاد ناهنجاریهای مادرزادی محسوب می‌شود (۱، ۳).

۶- سندرم شوک سمی^۴: سندرم شوک سمی همراه با عفونت آنفلوآنزا در انسان دیده می‌شود و اعتقاد بر این

¹ *Influenzal encephalopathy*

² *Postinfluenzal encephalitis*

³ *Guilian Barre Syndrome*

⁴ *Toxic shock syndrome*

است که این سندرم حاصل ترشح اگزوتوکسین باکتریایی TSST-1^۱ می‌باشد که توسط سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس ایجاد می‌شود (۱، ۳).

۷- عفونتهای آنفلوآنزا در بیماران همراه با نقص سیستم ایمنی: ویروس آنفلوآنزا افراد دچار سرکوب ایمنی را نظیر افراد با سیستم ایمنی سالم، آلوده می‌کند. اما در اشخاصی که دچار سرکوب این سیستم هستند، دفع ویروس طولانی تر می‌باشد (۱، ۳).

یافته‌های پاتولوژی آنفلوآنزای انسانی

ویروس آنفلوآنزا در کل دستگاه تنفسی ایجاد تغییرات پاتولوژی می‌کند اما آسیبهای مهم در مجرای تنفسی تحتانی نمود می‌یابد. در برونکوسکوپی افراد دارای عفونت آنفلوآنزا، التهاب حاد منتشر در حنجره، نای و برونش‌ها همراه با التهاب مخاطی و ادم مشاهده می‌گردد. سلولهای استوانه‌ای مزکدار زیر میکروسکوپ نوری بصورت واکوئل دار و ادماتوز دیده می‌شود که این سلولها قبل از ریزش، مزک خود را از دست می‌دهند. یک روز بعد از بروز اولین علائم، ریزش و فلسی شدن سلولهای اپی‌تلیال مزکدار و مخاطی به لایه ضحیم پایه، گسترش می‌یابد و در آنجا ادم و پرخونی همراه با تراوش سلولهای نوتروفیل و تک هسته‌ای رخ می‌دهد. آنتی ژن ویروسی در سلولهای اپی‌تلیال و سلولهای مونونوکلئر یافت می‌شود اما در لایه سلولهای پایه موجود نیست. از روز سوم تا پنجم بعد از بروز بیماری، با شروع میتوز در لایه پایه، بازسازی اپی‌تلیوم آغاز می‌شود. در این زمان فرایندهای ترمیمی و تخریبی همزمان هستند. پاکسازی کامل بافتهای نکروز تا یک ماه طول می‌کشد (۱، ۳، ۴، ۶).

ابتلا و مرگ

ویروس آنفلوآنزا از نظر میزان بالای مرگ، در میان ویروس‌های تنفسی، بی نظیر است. عفونت آنفلوآنزا A و با شدت کمتری آنفلوآنزای B ممکن است منجر به مرگ گردد. موارد بستری شدن در گروه سنی بالای ۶۵ سال و بچه‌های زیر ۲ سال بیشترین گروه سنی را تشکیل می‌دهند (نسبتی در حدود ۱/۲۹۰)، در حالی که این نسبت در گروه سنی ۱ تا ۴۴ سال ۱/۲۹۰۰ می‌باشد. ۹۰ درصد مرگ آنفلوآنزا مربوط به گروه سنی بالای ۶۰ سال می‌باشد (گروه سنی بالای ۶۰ سال ۱۰۰ برابر بیشتر از گروه سنی زیر ۶۵ سال در خطر مرگ و میر ناشی از آنفلوآنزا می‌باشد). شرایط ویژه‌ای نظیر بیماریهای قلبی-عروقی، ریوی، متابولیک، نئوپلاستیک، نقص سیستم ایمنی و بارداری، افراد را در معرض خطر جدی عفونتهای ویروسی آنفلوآنزا قرار می‌دهد. بالاترین درصد پنومونی در افرادی دیده می‌شود که بالای ۶۵ سال هستند و ناراحتی‌های قلبی عروقی یا ریوی دارند. گرچه بالاترین موارد مرگ و میر در سال اول پیدایش ساب تایپ جدید است، ولی فراوانی تجمعی مرگ در بین اپیدمی‌هایی که بین دوساب تایپ جدید دیده می‌شود، بیشتر از سال بروز اپیدمی است (۱).

¹ Toxic shock syndrome toxin

اپیدمیولوژی

اپیدمی‌های آنفلوآنزا هر ساله گزارش شده‌اند، هرچند که وسعت و شدت آنها بسیار متغیر می‌باشد. اپیدمی‌های منطقه‌ای در فواصلی متغیر (اغلب ۱ تا ۳ ساله) رخ می‌دهند. بجز دو دهه اخیر، پاندمی‌های پس از پاندمی ۱۹۱۹ - ۱۹۱۸، تقریباً هر ۱۰ تا ۱۵ سال یکبار رخ داده‌اند. شدیدترین و وسیعترین اپیدمی‌ها توسط ویروس‌های آنفلوآنزای A در دگرگونی آنتی ژنی دوره‌ای به وجود می‌آید. تغییرات آنتی ژنیک وسیع یا شیفت آنتی ژنی ممکن است با پاندمی‌ها همراه باشند و فقط در ویروس آنفلوآنزای A رخ می‌دهند. تغییرات جزئی، دریافت آنتی ژنی نامیده می‌شوند و در تمام تیپ‌های ویروس‌های آنفلوآنزا رخ می‌دهند. این تغییرات آنتی ژنی ممکن است فقط هم‌گلوپتینین و یا هم‌گلوپتینین و نورآمینیداز را درگیر کنند (۱). در عفونت‌های انسانی سه زیر گروه اصلی آنتی ژنی برای هم‌گلوپتینین (H3, H2, H1) و دو گروه اصلی آنتی ژنی برای نورآمینیداز (N2 و N1) شناخته شده‌اند (۱۴). یک مثال از یک شیفت آنتی ژنی که نورآمینیداز و هم‌گلوپتینین تغییر کردند، سال ۱۹۵۷ بود یعنی زمانی که ساب تیپ غالب آنفلوآنزای A از H_1N_1 به H_2N_2 تغییر پیدا کرد. این شیفت منجر به یک پاندمی شدید با ۷۰۰۰۰ مرگ و میر اضافی در ایالات متحده و حدود ۲ میلیون مرگ و میر در دنیا گردید. در سال ۱۹۶۸ یک شیفت آنتی ژنی که تنها هم‌گلوپتینین را تغییر داده بود، رخ داد (H_2N_2 به H_3N_2). پاندمی بعدی شدت کمتری از پاندمی ۱۹۵۷ داشت. در ۱۹۷۷ یک ویروس H_1N_1 باعث یک پاندمی گردید که به طور اولیه افراد جوانتر را درگیر کرد (۱). ویروس‌های H_1N_1 از سال ۱۹۱۸ تا سال ۱۹۵۶ وجود داشته‌اند، لذا انتظار می‌رود که متولدین قبل از ۱۹۵۷ درجاتی از ایمنی بر علیه ویروس‌های H_1N_1 را داشته‌اند. در طی بیشتر اپیدمی‌های آنفلوآنزای A، یک زیر نوع منفرد در همه زمانها وجود داشته است اما پس از ۱۹۷۷ ویروس‌های H_1N_1 و H_3N_2 بطور همزمان وجود داشته‌اند و منجر به اپیدمی‌های با شدت متغیر شده‌اند. در برخی از اپیدمی‌ها ویروس‌های آنفلوآنزای B نیز همزمان با ویروس‌های آنفلوآنزای A وجود داشته‌اند. منشأ سوش‌های پاندمیک ناشناخته است. با توجه به تفاوت آشکار بین ساختمانهای اولیه هم‌گلوپتینین‌ها در ساب تیپ‌های ویروس‌های آنفلوآنزای A (H3 و H2, H1) احتمال شیفت آنتی ژنی در اثر موتاسیون‌های خودبخود در ژن هم‌گلوپتینین بعید به نظر می‌رسد. از آنجا که ژنوم قطعه قطعه ویروس‌های آنفلوآنزا منجر به موارد زیادی از بازآرایی^۱ می‌شود، سوش‌های پاندمی ممکن است بر اثر بازآرایی ژن‌ها بین ویروس‌های آنفلوآنزای انسانی و حیوانی ناشی شوند. این قبیل بازآرایی‌ها ممکن است در سال ۱۹۷۷ در هنگ کنگ یعنی جایی که موارد عفونت با ویروس آنفلوآنزای A (H_5N_1) در انسانها، در جریان یک اپیدمی پرندگان آنفلوآنزای A (H_5N_1) به طور ناقصی رخ داد، قابل شناسایی باشد. اما موارد آنفلوآنزای A (H_5N_1) در انسان معدود بود و این عفونت در سطح وسیعی در کل جامعه منتشر نشد و به عبارت دیگر، پاندمی حاصله در مرحله سوم، متوقف گردید و به مرحله چهارم که انتقال ویروس صرفاً از انسان به انسان و به فراوانی، رخ می‌دهد، نرسید.

¹ Reassortment

ویروسهای آنفلوآنزای B دارای مخزن حیوانی نبوده و دچار شیفت آنتی ژن نیز نمی‌شوند، هر چند که می‌توانند دچار دریافت آنتی ژن شوند (۱). از سال ۱۹۷۲ تاکنون، آنفلوآنزا با بیش از ۲۰۰۰۰ مورد مرگ پیش بینی نشده در ایالات متحده همراه بوده است، ویروسهای آنفلوآنزای A که بین اپیدمی‌ها در چرخشند، دریافت‌های آنتی ژنی در آنتی ژنی H را نشان داده‌اند. این دریافت‌های آنتی ژنی آشکارا به علت موتاسیون‌های نقطه‌ای در قطعه RNA ای که هم‌گلویتینین را کد می‌کند رخ می‌دهند. سوش‌های مهم اپیدمیولوژی یعنی آنهایی که توانایی ایجاد اپیدمی‌های گسترده را دارند تغییراتی را در آمینواسیدهای حداقل دو سایت آنتی ژنی اصلی، در مولکول هم‌گلویتینین نشان می‌دهند (۱). دریافت‌های آنتی ژنی از سال ۱۹۷۷ برای ویروسهای A (H₁N₁) و از سال ۱۹۶۸ برای ویروسهای A (H₃N₂) تقریباً هر ساله گزارش شده‌اند. اپیدمی‌های آنفلوآنزای A بطور ناگهانی شروع شده، طی یک دوره ۲ تا ۳ هفته ای به اوج خود رسیده، حدوداً ۲ تا ۳ ماه طول کشیده و اغلب با همان سرعتی که به وجود آمده‌اند، فروکش می‌کنند. اولین نشانه فعالیت آنفلوآنزا در یک جامعه افزایش کودکان تب دار مبتلا به بیماری تنفسی است که به مراکز درمانی مراجعه می‌کنند، سپس موارد بیماریهای شبیه آنفلوآنزا در بزرگسالان بیشتر می‌شود (۱). موارد غیبت از کار و مدرسه نیز در این زمان افزایش می‌یابد. افزایش موارد مرگ به علت پنومونی و آنفلوآنزا عموماً یک یافته مهم در اپیدمی‌های آنفلوآنزا می‌باشد. یک مشخصه اصلی در تعیین وسعت و شدت یک اپیدمی، سطح ایمنی در جمعیت در معرض خطر است. با پیدایش یک ویروس آنفلوآنزای جدید (از نظر آنتی ژنی) بدلیل عدم وجود یا پائین بودن سطح ایمنی در جامعه، شدت و وسعت اپیدمی متفاوت خواهد بود (۱) بعضاً پیدایش یک گونه آنتی ژنیک کاملاً متفاوت منجر به یک اپیدمی منطقه‌ای خواهد شد. اپیدمی آنفلوآنزای خوکی سال ۱۹۷۶ در ایالات متحده، توسط یک ویروس A (H_{sw}N₁) که از نظر آنتی ژنی مشابه ویروس سال ۱۹۱۹ - ۱۹۱۸ بود، می‌تواند یک نمونه از این حالت باشد. ویروس آنفلوآنزای B عموماً باعث اپیدمی‌های با وسعت کمتر و بیماری خفیف تر از ویروس آنفلوآنزای A می‌شود. هم‌گلویتینین و نورآمینیداز ویروس آنفلوآنزای B در مقایسه با ویروس آنفلوآنزای A، دچار تغییرات کمتری می‌شود. این خود بیانگر وسعت کمتر اپیدمی ناشی از این ویروس است. اپیدمی‌های آنفلوآنزای B بیشتر در مدارس و اردوگاههای نظامی دیده می‌شوند. هرچند که بعضاً در مراکز نگهداری افراد سالمند مشاهده می‌شود. ویروس آنفلوآنزای C فقط در موارد نادری با بیماری انسانی همراه بوده است، هرچند که شیوع بالای آنتی بادی سرمی ضد این ویروس نشان می‌دهد عفونت بدون علامت ممکن است شایع می‌باشد (۱، ۳، ۴).

پاندمی‌های آنفلوانزا

پاندمی آنفلوآنزا ناحیه وسیع جغرافیایی (بطور مشخص بیش از یک قاره) و بخش اعظم جمعیت را در یک فاصله زمانی کوتاه درگیر می‌کنند (شکل ۲). پاندمی‌های آنفلوآنزا بطور معمول ۲۰-۴۰ درصد از جمعیت دنیا را درگیر نموده و مرگ قابل توجهی ایجاد می‌نماید. این پاندمی‌ها در فواصل ۱۰ تا ۴۰ سال ایجاد می‌شوند. اولین پاندمی ثبت شده A/H1N1/Spanish در سال ۱۹۱۹-۱۹۱۸ بوده است، که در عرض ۲۵ هفته باعث مرگ حدود ۲۵

میلیون انسان شد. بررسی‌های فیلوژنی نشان داد که ویروس این پاندمی از پرنده به انسان منتقل شده بود. پاندمی دوم در سال ۱۹۵۷ A/H2N2/Asian Flu، در اثر نوآرایی بین ویروس پرنده‌ای (سه ژن HA، NA، PB2)، در اثر نوآرایی بین ویروس پرنده‌ای انسانی ایجاد شد. سومین پاندمی در سال ۱۹۶۸ A/H3N2/Kong Hong، در اثر نوآرایی بین ویروس پرنده‌ای (دو ژن پرنده HA، PB2) و انسانی ایجاد شد که آخرین پاندمی قرن بیستم بود (۱). در شرایطی که پس از گذشت ۴۰ سال از آخرین پاندمی آنفلونزا توجهات جهانی برخطر آنفلونزای پرنده‌گان H5N1 از آسیا متمرکز بود، در ماه مارس و اوایل آوریل ۲۰۰۹ میلادی ویروس واریانت جدید آنفلونزا با منشأ خوکی (A/H1N1/Swine Origin) در مکزیک و آمریکا ظاهر و به سرعت جهانگیر شد که ترکیبی از ژنهای ویروسهای آنفلوآنزای خوکی، پرنده‌گان و انسان می‌باشد. براساس نظر سازمان بهداشت جهانی، وقوع پاندمی مستلزم گذر از چند مرحله یا فاز بوده که یکی از این فازها، انتقال ویروس از پرنده به انسان می‌باشد. مراحل وقوع پاندمی از نظر سازمان بهداشت جهانی به شرح زیر می‌باشد:

۱. دوره بین پاندمی که شامل فازهای ۱ و ۲ می‌باشد:

فاز ۱: هیچ تحت تیپ جدید آنفلوآنزا در انسان تشخیص داده نشده است. یک تحت تیپ آنفلوآنزا که قبلاً باعث عفونت در انسان شده بود در بین حیوانات در حال گردش بوده و تا زمانیکه در بین حیوانات می‌باشد خطری برای انسان ندارد.

فاز ۲: هیچگونه تحت تیپ جدید آنفلوآنزا در انسان تشخیص داده نشده، هرچند که ویروس در گردش در حیوانات به عنوان خطر اساسی برای بیماران در انسان محسوب می‌شود.

تفاوت بین فازهای ۱ و ۲ در خطر عفونت و بیماری انسان توسط ویروس در حال گردش در حیوانات می‌باشد که این امر بستگی به فاکتورهایی مثل قدرت بیماریزایی ویروس در انسان و حیوانات، وقوع عفونت و بیماری در حیوانات اهلی و یا تنها وقوع بیماری در حیات وحش و ایجاد بیماری به صورت فصلی و محدود^۱ و یا ایجاد بیماری به صورت همه‌گیر توسط ویروس^۲ و انتشار جغرافیایی وسیع یا محدود ویروس دارد.

۲. دوره هشدار یا اعلام خطر پاندمی که شامل فازهای ۳، ۴ و ۵ می‌باشد:

فاز ۳: عفونت انسان توسط یک تحت تیپ جدید اتفاق می‌افتد اما هیچگونه انتقال انسان به انسان صورت نمی‌گیرد یا اینکه در تماسهای بسیار نزدیک، انتقال بسیار محدود دیده می‌شود.

فاز ۴: همراه با انتقال محدود انسان به انسان به صورت گروه‌های کوچک^۳ می‌باشد. اما انتقال به دلیل عدم سازگاری مناسب ویروس، به شدت محدود است.

فاز ۵: ایجاد گروه‌های بزرگتر عفونت ویروسی، اما انتقال انسان به انسان هنوز هم محدود است ولی گروه‌های بزرگتری درگیر می‌باشند. این امر نشان می‌دهد که سازگاری ویروس رو به افزایش است اما هنوز نمی‌تواند بطور کامل منتقل شود. تفاوت بین فازهای ۳، ۴ و ۵ برپایه ایجاد خطر پاندمی می‌باشد که این تفاوت‌ها به فاکتورهایی

¹ *Enzootic*

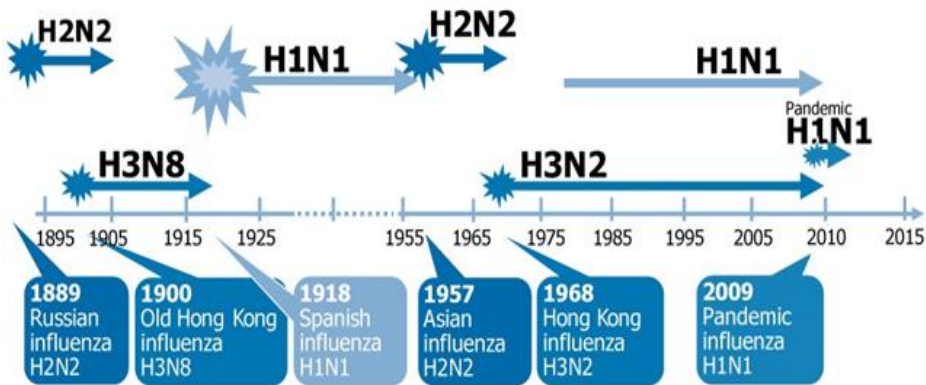
² *Epizootic*

³ *Cluster*

مثل میزان انتقال ویروس، موقعیت و انتشار جغرافیایی ویروس، شدت بیماری و وجود ژن‌هایی از ویروس‌های انسانی در ویروس نو ترکیب با ویروس آنفلوآنزای حیوانی بستگی دارد.

۳. دوره پاندمی که شامل فاز ۶ می‌باشد:

فاز ۶: پاندمی در اثر انتقال اساسی و زیاد ویروس بین عموم افراد اتفاق می‌افتد (۱۶، ۱۵، ۱۸، ۱۷).



شکل ۲- تاریخچه تغییرهای گسترده آنتی ژنی ویروس آنفلوآنزای A

پیشگیری، کنترل و درمان

آنفلوآنزا بیماری فصلی است که در مناطق سردسیر هنگام زمستان و در نواحی گرمسیر در فصول بارانی رخ می‌دهد. پاندمی‌های آنفلوآنزا محدود به فصول نمی‌باشد و در هر زمان از سال می‌تواند رخ دهد (۸). اقدام بهداشتی اصلی جهت پیشگیری از آنفلوآنزا، استفاده از واکسن‌های غیرفعال شده آنفلوآنزا می‌باشد که از ویروس‌های آنفلوآنزای A و B که احتمالاً در آن سال شایع خواهد بود تهیه می‌شوند. در صورتیکه ویروس واکسن و ویروس‌های جاری در آن ارتباط نزدیکی با یکدیگر داشته باشند حدود ۵۰ تا ۸۰ درصد مصونیت علیه آنفلوآنزا، بدست خواهد آمد (۸). در بسیاری از تحقیقات، تولید واکسن‌های زیر واحدی یا غیر فعال دارای پروانه ساخت برای انسان با تاکید بر ساخت واکسن مؤثر با کمترین عوارض جانبی مورد توجه قرار گرفته است (۱۹).

نقش ایمنی در ارتباط با پیشگیری

وضعیت ایمنی یک جمعیت، شیوع و بروز عفونت ناشی از آنفلوآنزا را نشان می‌دهد. عوامل مؤثر پیشگیری در برابر عفونت در پاسخ ایمنی هومورال عبارتند از:

۱- اختصاصی بودن آنتی بادی ۲- زمان ماندگاری آنتی بادی.

نوع آنتی بادی‌ها مانند آنتی بادی خنثی کننده، آنتی بادی مهار کننده هم‌گلوترینین (HI) و آنتی بادی‌های ضد نورآمینیداز که پس از عفونت بوجود می‌آیند، مهمترین شاخص‌های ایمنی هومورال می‌باشند. بدنبال عفونت،

ایمونوگلوبولین ترشحي A (sIgA) و پاسخ ایمنی IgA بسرعت افزایش یافته و سپس کاهش می‌یابد. سرعت کاهش به سطح آنتی بادی افراد بستگی دارد. در حال حاضر همگی بر این نظرند که حضور sIgA در سلولهای اپی تلیال دستگاه تنفس نقش اصلی را در جلوگیری از عفونت آنفلوآنزا دارا می‌باشد و این عمل با ممانعت از پخش ویروس و یا جلوگیری از مراحل بیماری امکان پذیر می‌گردد. بنظر می‌رسد که خنثی سازی ناشی از پاسخ sIgA، ایمنی پس از عفونت را از بین می‌برد. هم پاسخ ایمنی هومورال و هم پاسخ ایمنی سلولی در پیشگیری از آنفلوآنزا مؤثرند. در موشهایی که فاقد ایمنی فعال در برابر یک عفونت واحد می‌باشند، انتقال غیر فعال مقادیر فیزیولوژی آنتی‌بادی‌های IgA پیشگیری کامل را به وجود آورده است. در حالیکه انتقال غیر فعال مقادیر زیادی آنتی‌بادی نورآمینیداز پیشگیری محدود ایجاد نموده، آنتی بادی‌های علیه NP و M به تنهایی پیشگیری ایجاد نکرده‌اند. بنابراین آنتی بادی‌های علیه HA، نقش اصلی را در محافظت از عفونت ویروس آنفلوآنزا دارند، در حالیکه آنتی بادی‌های علیه NA بطور بالقوه نقش کمتری در پیشگیری دارند (۱۹).

ایمنی غیر فعال^۱

استفاده از ایمونوگلوبولین در پیشگیری از بیماری آنفلوآنزا نقشی ندارد زیرا ویروس آنفلوآنزا فاقد فاز ویرمیک در پاتوژنز خود می‌باشد و آنتی بادی‌های انسانی فاقد ویژگی‌های لازم در ایجاد ایمنی مناسب می‌باشند.

ایمنی فعال^۲

استفاده از واکسنهای ویروسی می‌توانند باعث ایجاد ایمنی فعال گردند برای ایمنی فعال از دو دسته واکسنهای زنده ویروس تخفیف حدت یافته و واکسنهای غیرفعال استفاده می‌گردد.

واکسن های رایج ویروس آنفلونزا

واکسن‌های بر پایه ویروس غیر فعال

اغلب واکسن‌های آنفلونزا که تا به امروز مجوز استفاده در انسان را دریافت داشته‌اند، واکسن‌های غیر فعال می‌باشند. هدف کلی این نوع از واکسن‌های آنفلونزا القای آنتی بادی بر ضد هماگلوتینین ویروس آنفلونزا است. اگر چه این آنتی بادی نقش مهمی در پیشگیری از عفونت بر عهده دارد اما به جهت تغییرات زیاد در این پروتئین و پیدایش سویه‌های نو، هر ساله نیاز به ساخت واکسن‌های جدید را اجتناب ناپذیر می‌نماید. تزریق واکسن در افراد بین ۱۴ تا ۶۰ سال به طور متوسط تا ۷۰ درصد از ایجاد بیماری پیشگیری می‌کند. این میزان از کارایی در افراد مسن و نوزادان بسیار کمتر است. انواع واکسنهای غیر فعال شامل واکسنهای زیر می‌باشد:

۱- واکسنهای کامل ویروسی غیرفعال شده^۳

این واکسنها دارای پارتيكل‌های کامل ویروسی غیرفعال هستند همچنین دارای همه پروتئینهای ویروسی، لیپیدها،

¹ Passive Immunity

² Active Immunity

³ Whole inactivated vaccine

آنتی ژن‌های سطحی و اسید نوکلئیک می‌باشند. واکسنهای فوق نسبت به واکسنهای زیر واحدی توانایی بیشتری در القاء پاسخ‌های ایمنی را دارند و پس از خالص سازی غیرفعال می‌گردند. این واکسنها در پیشگیری از آنفلونزا مؤثر هستند اما اغلب دارای واکنشهای تحریکی می‌باشند (۲۰).

۲- واکسنهای تهیه شده از اجزای ویروسی^۱

این واکسنها علاوه بر آنتی ژن‌های سطحی پوشش ویروس شامل HA و NA حاوی سایر اجزای پروتئینی ویروسی هم می‌باشند، با استفاده از دترجنت‌های مخصوص که برای حذف لیپید ویروس تهیه می‌گردند، با این روش پوشش ویروس پاره شده و قسمتهایی از پروتئین ماتریکس به همراه HA و NA که بسیار ایمونوژن هستند در تهیه واکسن مورد استفاده قرار می‌گیرند. این نوع واکسنها بخوبی تحمل می‌شوند و برای کودکان، بزرگسالان و افراد مسن توصیه می‌گردند (۲۱).

واکسنهای زیر واحدی^۲

این واکسنها فقط دارای آنتی ژن‌های ویروس از جمله HA و NA می‌باشند و از درجه خلوص بسیار بالایی برخوردارند. واکسنهای زیر واحدی به علت داشتن روشهای خالص سازی نوین نسبت به سایر واکسنها از واکنشهای حساسیت‌زای کمتری برخوردار هستند. با تزریق داخل عضلانی یک دوز واکسن پس از ۱۲ الی ۱۵ روز محافظت در مقابل آنفلونزا در فرد ایجاد می‌گردد. آنتی بادی ایجاد شده بر علیه هم‌اگلوتینین تولید می‌شود. در افراد مسن پس از ۸ تا ۹ ماه از واکسیناسیون، میزان آنتی بادی بشدت کاهش می‌یابد بطوریکه خاصیت حفاظتی خود را در مقابل بیماری از دست می‌دهد. زمان استفاده از واکسن در ماه اکتبر توصیه می‌گردد، میزان تیتر آنتی بادی تا ماه‌های جون و جولای ادامه خواهد داشت (۲۲).

واکسن‌های تخفیف حدت یافته^۳

بر خلاف واکسن‌های غیر فعال، واکسن زنده تخفیف حدت یافته از راه مخاطی تجویز و در درون بافت هدف تکثیر می‌شود. به منظور تولید این نوع از واکسن، ژنهای HA و NA از ویروس واکسن درون سلول‌هایی که دارای سایر اجزای ژنتیکی ویروس آنفلونزا هستند، انتقال داده می‌شود. در نهایت این فرایند منجر به تولید ویروس حساس به حرارت با پروتئین‌های HA و NA جدید بر ضد سویه احتمالی در گردش در سال بعد می‌گردد (۲۳).

رویکردهای نوین در تولید واکسن آنفلونزا

بزرگترین مشکل پیش رو در تولید واکسن دائمی بر علیه عفونت آنفلونزا در این است که پروتئین‌هایی که پاسخ قدرتمندی در بدن بر علیه آنها ایجاد می‌شود، بسیار متغیر می‌باشند و در عوض بر علیه پروتئین‌های کمتر متغیر

¹ Split particle vaccine

² Subunit or surface antigen vaccine

³ Attenuated Vaccine

این ویروس پاسخ ایمنی ضعیفی در بدن شکل می‌گیرد. در مقابله با پاندمی‌های بزرگ ویروس آنفونزا، ما دو رویکرد را پیش رو داریم: (۱) افزایش سرعت تولید واکسن برعلیه سویه ایجاد کننده پاندمی. (۲) تولید واکسن بدون نیاز به تغییرات هر ساله که همه سویه‌ها را پوشش دهد.

واکسن‌های بر پایه ژنتیک معکوس

استفاده از ناقل‌های ژنی پلاسمیدی یکی از کاربردی‌ترین روش‌ها به منظور تولید سویه واکسن به شمار می‌رود. اهمیت این سیستم به خصوص در مورد تولید واکسن از سویه‌های دارای خصوصیت عفونت‌زایی بالا نظیر H5N1 حائز اهمیت است. بر پایه این روش، ژن HA سویه مورد نظر برای تهیه واکسن به صورت پلاسمید به سایر ژن‌های از پیش تهیه شده اضافه و ویروس جدید که تنها HA آن متعلق به سویه در نظر گرفته شده برای واکسن است، تهیه می‌شود (۲۴).

واکسن‌های ژنی^۱

DNA واکسن‌ها یک پیشنهاد جدی و ماندگار برای پیشگیری از بیماری‌های کلاسیک و نوظهور در آینده می‌باشند. DNA واکسن‌های آنفلونزا حامل اطلاعات لازم برای کد کردن پروتئین‌هایی نظیر HA, NA, و NP می‌باشند. این واکسن‌ها پس از تزریق در سلول میزبان قادر به بیان پروتئین‌های مورد نظر می‌باشند که نهایتاً به القاء آنتی بادی و پاسخ‌های ایمنی سلولی منجر می‌گردد. DNA واکسن‌ها کارایی قابل پیش بینی و تکرار پذیری را برای استفاده در کاربردهای پزشکی دارا می‌باشند. با این حال مطالعات بیشتری نیاز است تا تمامی ابعاد به کارگیری نهایی این واکسن در انسان‌ها مورد ارزیابی قرار گیرد (۲۵).

واکسن‌های بدون نیاز به تغییرات هر ساله^۲

اگر چه افزایش سرعت و کارایی واکسن‌های منطبق برعلیه سویه در گردش حائز اهمیت است اما به نظر می‌رسد کلید نهایی، تولید واکسنی است که تمام سویه‌ها را تحت پوشش قرار دهد. به دلیل متغیر بودن HA ویروس آنفلونزا، کوشش‌های بر پایه استفاده از ناحیه M2e این ویروس که تغییرات بسیار اندکی بین سویه‌های مختلف دارد انجام گرفته است. تحقیقات نشان داده است که بعد از عفونت طبیعی، آنتی بادی بر علیه ناحیه M2e ایجاد نمی‌شود. هر چند انجام واکسیناسیون با استفاده از M2e در سلول موش به انجام رسیده است ولی برای جمع بندی و واضح شدن نتایج مطالعات بیشتری به خصوص در انسان مورد نیاز است. علاوه بر M2e پروتئین‌های داخلی نظیر NP نیز به منظور القای ایمنی سلول می‌توانند نقش موثری را در ایجاد واکسن دائمی ایفا کنند. با پژوهش‌های صورت گرفته می‌توان امیدوار بود که در یک بازه زمانی نزدیک تعدادی از مراحل کلیدی در تولید سریعتر و با قابلیت پوشش وسیع تر و کارایی واکسن آنفلونزا به سرانجام برسد (۲۶).

¹ DNA Vaccine

² Universal Vaccine

واکسن‌های حاوی ذرات شبه ویروسی^۱

ذرات شبه ویروسی (VLP)^۲، نوع جدیدی از واکسن‌های نو ترکیب با کارایی بالا می‌باشند. اینگونه واکسن‌ها تنها شکل ساختاری و بیرون را ارائه می‌کنند بدون اینکه حاوی هرگونه ماده ژنتیکی باشند. در واقع VLPها، ذراتی هستند فاقد ژنوم ویروسی با ساختاری کاملاً مشابه به ویروس‌های مورد استفاده در واکسن‌های غیر فعال و تخفیف حدت یافته که خطر برگشت پذیری به سوش وحشی، نوترتیبی و یا نوترکیبی را ندارند. اساس تشکیل VLPها بر مبنای بیان و تولید پروتئین‌های ساختاری کپسید ویروسها می‌باشد. VLPها علاوه بر تحریک پاسخهای ایمنی بواسطه سلولهای B (ایمنی همورال) توانایی تحریک ایمنی سلولی را دارا می‌باشند (۲۷). این خصوصیت VLPها احتمالاً سهم مهمی در اثربخش بودن آنها ایفا میکند. تا به امروز بیش از ۳۰ نوع VLP مختلف برای ویروس‌های انسانی و حیوانی تولید شده اند.

موارد توصیه واکسیناسیون

بیشترین موارد توصیه واکسن شامل افراد پر مخاطره می‌باشند که در معرض اپیدمی‌ها قرار می‌گیرند، این افراد شامل موارد زیر می‌باشند:

۱. افراد مسن بالاتر از ۵۰
۲. افرادی که در بیمارستانهای یا شیرخوارگاهها بستری هستند.
۳. افرادی که دچار بیماریهای مزمن ریوی، قلبی عروقی، کلیوی، سیستم‌های غدد درون ریز، بیماری دارای آسم، آمفیزم، برونشیت مزمن، سیستمیک فیبروزیس و دیابت می‌باشند.
۴. افرادی که سیستم ایمنی آنها دچار نقصان می‌باشد.
۵. در اپیدمی‌های گسترده افرادی که در فعالیتهای پزشکی نقش دارند (۲۸).

عوارض جانبی استفاده از واکسن

عوارض جانبی شایع در استفاده از واکسن شامل واکنش خفیف در ناحیه تزریق واکسن است که می‌تواند به صورت درد، قرمزی و تورم در ۱۵ درصد افراد دریافت کننده باشد. در موارد نادر، تب، بدحالی و درد عضلانی ممکن است در طول چند ساعت گسترش یافته و تا روز بعد ادامه یابد. از مهمترین معایب واکسن، آلرژی نسبت به تخم مرغ می‌باشد با وجودیکه موارد آلرژی نادر می‌باشد ولی واکسیناسیون چنین افرادی می‌تواند باعث بروز واکنشهای سریع حساسیت شود. امروزه با روشهای خالص سازی پیشرفته از موارد آلرژی کاسته شده است. مسئله مهم دیگر سندرم گیلن باره است، بطوریکه در سال ۱۹۷۷ از هر ۱۰۰۰۰۰ فرد واکسینه شده در مقابل آنفلوانزا A/Newjersey/16(H₁N₁) یک نفر مبتلا شده بود. عارضه دیگر آنسفالوپاتی و فلج قابل برگشت می‌باشد که بسیار نادر می‌باشد (۲۹).

¹ Influenza Virus-Like Particle

² Virus-Like Particles

مزایای استفاده از واکسن

استفاده از واکسن در افراد جوان بیشترین اثربخشی را دارد در حالیکه در افراد مسن از اثربخشی کمتری برخوردار است. برای این تفاوت می‌توان به دو دلیل اشاره کرد:

۱. میزان پاسخ دهی سیستم ایمنی در افراد مسن رو به زوال باشد.
 ۲. Original Antigenic Sin یا گناه آنتی ژن اولیه، اصطلاحی است که تمایل به تغییر پاسخ ایمنی نسبت به واکنش‌های آنفلوآنزا در افراد مسن را توجیه می‌کند.
- این مسئله از عوامل نگران کننده در بین افراد مسن می‌باشد. با این وجود افزایش تیتراژ آنتی بادی در افراد مسن همیشه از اهداف واکسیناسیون به شمار می‌آید. معمولاً فقط ۷۰-۵۰ درصد کاهش تیتراژ آنتی بادی در موارد شیوع آنفلوآنزا دیده می‌شود. میزان ۹۰-۶۰ درصد کاهش پنومونی، بستری شدن در بیمارستانها و مرگ نشانه خوبی برای هماهنگی بین سویه واکسن و سویه ویروس در حال چرخش می‌باشد (۳۰).

درمان

دو گروه از مواد ضد ویروس آنفلوآنزا در دسترس می‌باشند:

۱. مهار کننده‌های کانال یونی M_2 که شامل آمانتادین^۱ و ریمانتادین^۲ می‌باشد.
۲. مهار کننده‌های آنزیم نورآمینیداز که شامل زانامیویر^۳ و اوسلتامیویر^۴ و پره ماویر می‌باشد.

آمانتادین و ریمانتادین

آمانتادین هیدروکلراید ساختمان سه حلقه‌ای با گروه جانبی آمین دارد که علیه هر سه تحت تیپ آنفلوآنزای A انسانی مؤثر است اما علیه ویروسهای آنفلوآنزای B و C مؤثر نمی‌باشد. مکانیسم اثر آن بعد از جذب و قبل از شروع نسخه برداری اولیه (ممانعت از تکثیر) می‌باشد. این دارو به کانال یونی M_2 متصل شده و آن را مسدود می‌کند، بنابراین جریان یون H^+ از اندوزوم به طرف داخل ویرون قطع شده و پوشش برداری صورت نگرفته و همچنین ریبونوکلوپروتئین از M_1 جدا نشده و داخل هسته نمی‌گردد. در ضمن این دارو از بلوغ HA هنگام انتقال از شبکه آندوپلاسمیک به غشاء پلاسمایی ویرون در هنگام جوانه زدن جلوگیری می‌کند. این دارو را در صورتیکه در ۲۴ ساعت اول شروع علائم بالینی استفاده شود می‌توان در درمان آنفلوآنزای حاد و کاهش تب و علائم در طول ۱-۲ روز مؤثر واقع شود. پیشگیری دارویی بوسیله آمانتادین و ریمانتادین و همچنین استفاده از آنها پس از تماس با بیمار، می‌تواند تا ۹۰-۵۰ درصد از میزان بیماری در طول اپیدمی آنفلوآنزا بکاهد. یکی از نکات مهم در مورد این داروها، مقاومت نسبت به این داروها به دنبال درمان آنفلوآنزای حاد می‌باشد. استفاده گسترده از آمانتادین باعث

¹ Amantadine

² Rimantadine

³ Zanamivir

⁴ Oseltamivir

افزایش میزان مقاومت از ۶۰ به بیشتر از ۹۰٪ در بین ویروسهای آنفلوآنزای H3N2 و H5N1 انسانی که در سالهای اخیر در گردش بوده‌اند، شده است (۳۱).

مهار کننده‌های نور آمینیداز

به دلیل اینکه گلیکوپروتئین نور آمینیداز برای تکثیر ویروس ضروری بوده و در بین تحت تیپهای مختلف آنفلوآنزای A و B محافظت شده است به عنوان هدفی جهت داروها استفاده می‌شود. Oseltamivir به صورت خوراکی و Zanamivir به صورت اسپری داخل بینی مصرف می‌شود. هر دو دارو بخوبی توسط بدن تحمل شده و این در حالیست که Zanamivir در برخی مواقع باعث اسپاسم تنفسی و Oseltamivir همراه با ناراحتی گوارشی خفیف می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهد که درمان با ممانعت کننده‌های نور آمینیداز در کاهش دوره علائم بالینی و کوتاه شدن زمان بازگشت به حالت طبیعی در طول ۱-۲ روز مؤثر است. همچنین درمان با Oseltamivir در کاهش خطر بستری شدن در بیمارستان، کاهش عفونت گوش میانی و کاهش برونشیت و پنومونی مؤثر است. این داروها برداشت آنزیماتیک اسید نورامینیک (اسید سیالیک) را از سطح سلول و پوشش ویروس و همچنین تکثیر ویروس را کاهش داده و باعث تجمع ویروسها در سطح سلول و رها شدن آنها می‌شود. این داروها بر هر دو ویروس آنفلوآنزای A و B مؤثر می‌باشد. فرم مقاوم این داروها به داروها به دنبال پاساژهای مختلف ویروس در حضور دارو در محیط آزمایشگاه شناسایی شد. با وجود اینکه مقدار کمی از ویروسها، کاهش حساسی نسبت به این داروها نشان می‌دهند اما یک مطالعه اخیر در ژاپن نشان داد که یک پنجم کودکانی که از Oseltamivir برای درمان آنها استفاده شده، مقاومت به این دارو نشان داده و در بسیاری از موارد، ویروس مقاوم به دارو را از خود انتشار می‌دادند (۳۱، ۳۲).

در پروفیلاکسی‌های خانوادگی، از تجویز آمانتادین یا ریمانتادین در بیماران و تماس یافتگان آنها باید اکیدا خودداری کرد زیرا مقاومت نسبت به این داروها آنقدر سریع ایجاد می‌شود که علیرغم تاثیر درمانی در خود بیماران، ممکن است در تماس یافتگان آنان کاملاً بی‌تاثیر باشند. البته این پدیده در مصرف همزمان درمانی و پیشگیرنده اوسلتامیویر و زانامیویر، مشاهده نشده است.

نکته دیگری که باید به آن توجه داشت این است که تجویز این داروها در کسانی که واکسن آنفلوآنزا را دریافت کرده‌اند نه تنها از تاثیر واکسن نمی‌کاهد بلکه بر میزان تاثیر آن نیز می‌افزاید و در مواقع لازم می‌توان هر دو روش پروفیلاکسی را به طور همزمان، اجرا نمود (۳۳).

شایان ذکر است که برخی از منابع معتبر، به دلیل بروز مقاومت سریع در مقابل آمانتادین و ریمانتادین، تجویز این دو دارو به عنوان کموپروفیلاکسی را جایز ندانسته اند (۳۴).

آنفلوآنزا در ایران

از سال ۱۳۴۶ هجری شمسی، بخش ویروس شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران به عنوان مرکز ملی تشخیص آنفلوآنزا در ایران، همه ساله کوشش خود را جهت جداسازی و مطالعه‌های سرولوژیک آنفلوآنزا به

عمل می‌آورد. تا کنون تمامی ویروس‌های جدا شده در ایران به خصوص ویروس‌های جدا شده در مرکز ملی آنفلونزا در بانک ژنی NCBI ثبت شده اند.

راهبردهای آینده در پژوهش و پیشگیری

ویروس آنفلوآنزا از تغییر پذیرترین ویروس‌های شناخته شده است. پیدایش ویروسی جدید با ویژگی‌های آنتی ژنی متفاوت، اجتناب ناپذیر است. بسته به شدت تغییرهای آنتی ژنی بدون توجه به جنس، وضعیت بهداشتی و اقتصادی، همه گروه‌های سنی نسبت به ویروس جدید حساس خواهند بود. به طور قطع مانع از تغییرهای آنتی ژنی ویروس نمی‌توان شد، ولی شناسایی هر چه سریعتر عامل اپیدمی باعث خواهد گردید اقدام‌های لازم پیشگیری انجام شود. با توجه به پهناوری کشور ایران، شناخت سریع عامل اپیدمی در صورتی امکان پذیر خواهد بود که علاوه بر مرکز ملی آنفلوآنزا، مراکز دیگری حداقل در استان‌ها در موارد بروز اپیدمی اقدام به گردآوری نمونه از بیماران مشکوک و در صورت امکان جدا کردن ویروس نمایند و هر چه سریعتر نمونه بیمار یا ویروس جدا شده را به مرکز ملی آنفلوآنزا ارسال دارند تا با تعیین تیپ ویروس شایع با اقدام‌های لازم از گسترش بیماری و خسارات ناشی از آن پیشگیری به عمل آید.

منابع

- Megan L. Shaw and Peter Palese. Chapter 40. Peter F. Wright, Gabriele Neumann, and Yoshihiro Kawaoka, Chapter 41. David M. Knipe, Peter Howley 6th Edition. Fields Virology. Vol.2,2013
- James Maclachlan and Edward J. Dubovi. (2010). Fenner's Veterinary Virology, Fourth Edition. Elsevier Press.
- Brian W.J. Mahy, Volker ter Meulen. 2006. Topley and Wilson microbiology & microbial infection (Virology), 10th edition. Asm Press.
- Kaupilla J1, Rönkkö E, et al. 2014. Influenza C virus infection in military recruits--symptoms and clinical manifestation. Journal of Medical Virology.
- رضایی ف(۱۳۸۵). مقایسه روش متداول کشت سلول با روش Multiplex Nested RT-PCR در شناسایی ویروس‌های آنفلونزای A و B در نمونه‌های بالینی، پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، گروه پاتوبیولوژی، بخش ویروس شناسی (دانشگاه علوم پزشکی تهران).
- رحیمیان ع(۱۳۸۵). بررسی سرولوژی و ملکولی آلودگی انسان به ویروس آنفلونزای H9N2. پایان نامه کارشناسی ارشد، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی.
- میزر و همکاران (۱۳۸۰). ارزیابی عیار آنتی بادی ویروس آنفلوآنزا H9N2 در کارکنان کلینیک‌ها. آزمایشگاه‌های دامپزشکی و مرغداریه‌های صنعتی، اولین کنگره ویروس شناسی ایران.
- اصول طب داخلی هاریسون بیماری‌های عفونی (ویروس) ۱۳۹۱. ترجمه: دکتر بهنام بوذری، دکتر صبا مرادی، ناهید حسن پور. آنفلوآنزا، انتشارات ارجمند.
- Van der Sluijs KF, van der Poll T, Lutter R, et al. Bench-to-bedside review: Bacterial pneumonia with influenza - pathogenesis and clinical implications. Crit Care 2010; 14: 219.
- van Riel D1, Leijten LM1, Verdijk RM, et al. Evidence for influenza virus CNS invasion along the olfactory route in an immunocompromised infant. J Infect Dis 2014; 210:419-23.

11. Michael A. Jhung, Deborah I. Nelson. 2015. Outbreaks of Avian Influenza A (H5N2), (H5N8), and (H5N1) Among Birds-United States, December 2014–January 2015. CDC. February 6, 64(04); 11.
12. Korteweg C, Gu J. Pathology, Molecular Biology, and Pathogenesis of Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. *Am J Pathol* 2008; 172: 1155–70.
13. Wang R, Taubenberger JK. Methods for molecular surveillance of influenza. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 517–27.
14. http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en.
15. <http://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/index.htm>
16. Wang Q1, Ju L, Liu P, et al. Serological and virological surveillance of avian influenza A virus H9N2 subtype in humans and poultry in Shanghai, China, between 2008 and 2010. *Zoonoses Public Health* 2015; 62:131-40.
17. Alexander DJ. Avian influenza viruses and human health. *Dev Biol* 2006; 124:77-84.
18. Pandemic influenza preparedness Framework. 2011. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
19. Krammer F, Palese P. Advances in the development of influenza virus vaccines. *Nature Reviews Drug Discovery* 2015; 14, 167–82.
20. Geeraedts F, Bungener L, Pool J, et al. Whole inactivated virus influenza vaccine is superior to subunit vaccine in inducing immune responses and secretion of proinflammatory cytokines by DCs. *Influenza Other Respir Viruses* 2008; 2:41-51.
21. Choi HJ, Kim MC, Kang SM. the osmotic stress response of split influenza vaccine particles in an acidic environment. *Arch Pharm Res* 2014; 37:1607-16.
22. S.V. van de Wittea, J. Nauta, Giezeman-Smits KM, et al. Trivalent inactivated subunit influenza vaccine Influvac®: 30-year experience of safety and immunogenicity. *Trials in Vaccinology* 2012; 1: 42-8.
23. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live Attenuated versus Inactivated Influenza Vaccine in Infants and Young Children. *N Engl J Med* 2007; 356: 685-96.
24. Neumann G, Ozawa M, Kawaoka Y. Reverse genetics of influenza viruses. *Methods Mol Biol* 2012; 865:193-206.
25. Kim JH, Jacob J. 2009, DNA vaccines against influenza viruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009; 333:197-210.
26. Pica N, Palese P. Toward a universal influenza virus vaccine: prospects and challenges. *Annu Rev Med* 2013; 64:189-202.
27. Haynes JR. Influenza virus-like particle vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8:435-45.
28. Fiore AE, Epperson S, Perrotta D, et al. Expanding the recommendations for annual influenza vaccination to school-age children in the United States. *Pediatrics* 2012; 129:S54-62.
29. Fiore AE, Bridges CB, Cox NJ. Seasonal influenza vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009; 333:43-82.
30. Szilagyi PG, Fairbrother G, Griffin MR, et al. Influenza vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age during 2 influenza seasons: a case-cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2013; 162:943-51.
31. Jefferson T, Deeks JJ, Demicheli V, et al. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD001169.
32. Cheng PK, Leung TW, Ho EC, et al. Oseltamivir- and amantadine-resistant influenza viruses A (H1N1). *Emerg Infect Dis* 2009; 15:966-8.

33. Treanor JJ. Influenza Virus, In: Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed., 2015, pp. 2000-2024.
34. Raphael Dolin, Influenza, in: Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo, Harrison's Principles of Internal medicine, McGraw-Hill medical publishing division, New York, 19th ed. 2015, pp 1209-14.

EPIDEMIOLOGY AND CONTROL OF COMMON DISEASES IN IRAN

4th Edition



Fereidoun Azizi, M.D

Hossein Hatami, M.D

Mohsen Janghorbani, Ph.D

*Research Institute for Endocrine Sciences
Shahid Beheshti University of Medical Sciences*



ISBN 978-600-209-248-9



9 786002 092489