



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

بیماری‌های دارای ناقل یا مخزن

بخش دوازدهم

گفتار ۵۹ : مالاریا

گفتار ۶۰ : تب مالت

گفتار ۶۱ : هاری

مالاریا

دکتر منصور معتبر

مالاریا، مهم‌ترین بیماری انگلی و یکی از معضلات مهم بهداشتی تعدادی از کشورها، بخصوص کشورهای مناطق گرمسیری دنیاست. این بیماری بصورت عفونت حاد، در بیشتر موارد وخیم، گاهی طولانی و با ویژگی‌های تب متناوب همراه با حمله‌های دوره‌ای، کم‌خونی و بزرگی طحال و گاه با ویژگی‌های ساده یا کشنده‌ی دیگر خودنمایی می‌کند. اهمیت آن به دلایل شیوع زیاد و میزان بالای مرگ ناشی از آن قابل توجه است. به علت ایجاد کم‌خونی و عودهای مکرر باعث اتلاف نیروی کار شده، در وضع اقتصادی و کشاورزی این کشورها اثر می‌گذارد.

کلمه مالاریا، ایتالیایی و به معنای هوای بد (Mal و aria) است و منظور از آن تعریف بیماری با ویژگی‌های تب‌های متناوب است که ایتالیایی‌ها در گذشته وجود آن را ناشی از هوای بد و مناطق باتلاقی می‌دانستند. نام‌های دیگری چون پالودیسیم، تب و لرز، تب و نوبه و تب متناوب را باید به عنوان نام‌های مترادف مالاریا به حساب آورد.

سبب شناسی

عامل بیماری، تک‌یاخته و از جنس پلاسمودیوم است که دارای چهارگونه، به نام‌های ۱- پلاسمودیوم فالسیپاروم، عامل تب سه‌یک بدخیم یا مالاریای فالسیپاروم، ۲- پلاسمودیوم ویواکس، عامل تب سه‌یک یا مالاریای ویواکس، ۳- پلاسمودیوم مالاریه، عامل تب چهار یک یا مالاریای مالاریه، و ۴- پلاسمودیوم اوآل، عامل تب سه‌یک یا مالاریای اوآل، که در ایران دیده نشده است، می‌باشد.

سیر تکاملی انگل مالاریا در دو میزبان مختلف انجام می‌پذیرد. در مورد مالاریای انسان، میزبان اصلی انگل، پشه‌ی آنوفل ماده است و دوره‌ی جنسی^۱ در این میزبان طی می‌شود. در حالی که خود انسان نقش میزبان واسطه را بر عهده دارد که دوره‌ی زندگی غیرجنسی انگل^۲ در بدن او انجام می‌گیرد، علاوه بر این، سلول‌های جنسی^۳ نیز در انسان بوجود می‌آید (دوره‌ی گامتوگونی).

شرایط اپیدمیولوژیکی مربوط به انگل

نکته‌ها و عواملی که در این زمینه اهمیت دارند بدین قرار می‌باشند:

- سلول‌های جنسی به طور معمول چندین روز پس از ظهور شکل‌های غیرجنسی در خون محیطی آشکار

¹ Sporogony

² Schizogony

³ Gametocytes

می‌شوند (در ویواکس و اوایل زودتر یعنی ۳ تا ۵ روز، در فالسیپاروم دیرتر یعنی ۱۰ تا ۱۲ روز و در مالاریه خیلی دیرتر یعنی چند هفته).

- طول عمر گامتوسیت‌ها، در مورد فالسیپاروم به طور معمول سه هفته است که تا دو ماه هم ممکن است ادامه یابد. دیگر پلاسمودیوم‌ها، به علت تأثیر داروها، روی شکل‌های جنسی و غیرجنسی که به طور مشابه عمل می‌کند، ارزشیابی نشده است ولی به نظر می‌رسد که خیلی کوتاه‌تر باشد.
- دوره‌ی گامتوسیت‌ها به طور معمول کوتاه‌تر از دوره پارزیتی است، ولی در عمل در محاسبه‌های اپیدمیولوژی، آن را برابر با متوسط دوره‌ی پارزیتی حساب می‌کنند. برای مثال، برای فالسیپاروم متوسط این دوره ۲۰۰ روز محاسبه شده است.
- قدرت آلوده‌کنندگی گامتوسیت‌ها، از یک طرف به تعداد گامتوسیت‌ها در واحد حجم خون مربوط است و از طرف دیگر به کیفیت گامتوسیت ارتباط دارد. گامتوسیت‌ها در تمام طول عمر خود آلوده‌کننده نیستند. به طور معمول در اوایل بیماری آلوده‌کنندگی، شدیدتر است (۵۰٪ و بیشتر) و سپس بتدریج کاهش می‌یابد (۱۰٪ و کمتر). شکی نیست که بین انواع و سویه‌های انگل از این نظر اختلاف وجود دارد و در عمل دوره‌ی آلوده‌کنندگی کوتاه‌تر از دوره‌ی گامتوسیت‌ها است.

اپیدمیولوژی توصیفی و وقوع بیماری

دوره نهفتگی

دوره‌ی نهفتگی، مدت زمانی است که بین گزش پشه‌ی آلوده‌کننده تا آشکارشدن نشانه‌های بالینی بیماری و بویژه، تب وجود دارد. دوره‌ی پنهانی بیماری به‌طور معمول، حدود ده روز است. مدت دوره‌های پنهانی بسته به نوع انگل و طبیعت بیماری در مالاریای منتقل‌شونده بوسیله‌ی پشه متفاوت است. این مدت در مالاریای فالسیپاروم به طور متوسط دوازده (۹ تا ۱۴) روز، در مالاریای ویواکس ۱۴ (۸ تا ۱۷) روز، در نوع مالاریه بیست و هشت (۱۸ تا ۴۰) روز و در مالاریای اوایل، هفده (۱۶ تا ۱۸) روز است. در بعضی سویه‌های مالاریای ویواکس دوره‌های پنهانی تا نه ماه هم ممکن است به تأخیر افتد. این حالت در گونه‌های دیگر هم در افرادی که داروهای ضد مالاریایی تضعیف‌کننده می‌خورند، ممکن است روی دهد.

سیر طبیعی

در شرایط طبیعی، عفونت از آنجا آغاز می‌شود که اسپوروزوئیت‌های انگل، همراه با بزاق پشه آنوفل به جریان خون انسان تلقیح می‌شوند و سپس با مکانیسم ناشناخته‌ای به سمت کبد هجوم می‌آورند و در عرض حدود نیم ساعت در سلول‌های کبدی مستقر می‌گردند و هر یک از آن‌ها به هزاران مروزوئیت کبدی تکثیر یافته و بر حسب گونه انگل، در عرض ۱-۲ هفته، مرحله داخل کبدی را طی کرده و به گردش خون راه می‌یابند. البته در عفونت ناشی از پلاسمودیوم ویواکس و اواله، علاوه بر مروزوئیت‌های کبدی، اشکال دیگری از انگل به نام هیپنوزوئیت نیز تولید

می‌شود که در سلول‌های کبدی باقی مانده، به تدریج طی ماه‌ها تا سال‌های بعد، تکامل و تکثیر می‌یابند و به خون محیطی وارد می‌شوند.

وقتی مروزوئیت‌های کبدی به جریان خون رسیدند به گلبول‌های قرمز، حمله‌ور می‌شوند و بر حسب گونه انگل، در عرض ۴۸ تا ۷۲ ساعت، تکثیر یافته با متلاشی کردن گلبول‌ها به فضای پلازما راه می‌یابند و دوباره به گلبول‌های دیگر حمله می‌کنند و این روند در مالاریای فالسیپاروم تا حدود ۳-۲ سال، در مالاریای ویواکس و اواله تا حدود ۴-۳ سال و در نوع مالاریه تا چندین سال ادامه می‌یابد. البته انگل‌های داخل گلبولی به تولید گامتوسیت نیز می‌پردازند و گامتوسیت‌ها همراه با خون انسان به بدن پشه آنوفل، راه یافته و پس از طی تغییرات تکاملی، به اسپروزوئیت، تبدیل شده و در خونخواری بعدی به بدن سایر انسان‌ها منتقل می‌گردند.

پلاسمودیوم فالسیپاروم، پاتوژن‌ترین گونه مالاریا را تشکیل می‌دهد و در افراد غیرایمن درمان نشده، مرگ و میر فراوانی به بار می‌آورد. دوره عفونت ناشی از آن کوتاه‌تر است و پارازیتمی شدیدتری ایجاد می‌نماید. ضمناً دوره کمون کوتاه‌تری دارد و سرعت رشد خارج گلبولی آن سریع‌تر است. گامتوسیت‌های آن دیرتر ظاهر می‌شوند و به‌ندرت قبل از روز هفتم بیماری، در خون محیطی یافت می‌گردند و معمولاً بعد از هفته دوم ظاهر می‌شوند.

پلاسمودیوم مالاریه باعث طولانی‌ترین شکل مالاریا می‌شود. پارازیتمی ناشی از آن خفیف است و ندرتاً به ۱۰۰۰۰ انگل در هر میلی‌متر مکعب خون می‌رسد و پارازیتمی بسیار خفیف در عفونت‌های درمان نشده به مدت چندین سال و شاید تا پایان عمر، باقی می‌ماند و عودهای بعدی بیماری، ناشی از رشد انگل‌های داخل گلبولی است و در واقع نوعی پارازیتمی آرام و بدون علامت قبلی می‌باشد که به ظهور مجدد^۱، موسوم است و ارتباطی به هیپنوزوئیت‌های داخل کبدی که در گونه‌های ویواکس و اواله، وجود دارند و به عود^۲، موسوم است، ندارد.

پلاسمودیوم‌های ویواکس و اواله باعث عفونت‌های شبیه به یکدیگر می‌شوند ولی عفونت ناشی از گونه اواله، خفیف‌تر از گونه ویواکس است. به‌علاوه، مرگ و میر ناشی از آن‌ها نادر است و معمولاً در ارتباط با پارگی طحال می‌باشد. اسپروزوئیت‌های ناشی از این‌گونه‌ها وقتی به کبد رسیدند یا به شیزونت بافتی تبدیل شده و در عرض چند روز به خون محیطی وارد می‌شوند و یا به صورت هیپنوزوئیت در آمده مدتی در کبد باقی می‌مانند و سپس فعال شده، باعث ایجاد عودهای بعدی بیماری می‌گردند.

میزان گرفتاری گلبول‌های قرمز وابسته به گونه انگل و سن گلبول‌های قرمز است به طوری که پلاسمودیوم ویواکس و اواله، بیشتر گلبول‌های قرمز جوان‌تر را آلوده می‌کنند و حال آنکه پلاسمودیوم مالاریه، گلبول‌های قرمز مسن‌تر را آلوده می‌نماید و پلاسمودیوم فالسیپاروم به تمام انواع گلبول‌های قرمز تهاجم نموده، باعث ایجاد پارازیتمی شدیدی می‌شود.

در رابطه با سیر طبیعی مالاریا لازم به ذکر است که ماریا معمولاً بیماری خودمحدودشونده‌ای است. به طوری که اغلب مبتلایان به نوع فالسیپاروم، حداکثر در عرض ۳ سال و مبتلایان به نوع ویواکس و اواله در عرض ۴-۵ سال بهبود می‌یابند ولی عفونت ناشی از پلاسمودیوم مالاریه ممکن است به مدت چندین سال ادامه یابد.

¹ Recrudescence

² Relapse

میزان مرگ ناشی از مالاریای ویواکس، اواله و مالاریه بسیار ناچیز است در حالی که میزان مرگ ناشی از مالاریای مغزی فالسیپاروم حتی در زمینه وجود تسهیلات مطلوب پزشکی ۱۵-۱۰٪ است. هرچند در بخش‌های ICU برخی از کشورها، این رقم حدود ۵٪ ذکر شده است. عواملی که در وخامت مالاریای فالسیپاروم دخالت دارند، عبارتند از فقدان ایمنی اکتسابی، اسپلنکتومی، بارداری و سرکوب سیستم ایمنی. همچنین، ارتباط مستقیمی بین شدت پارازیتمی و وخامت بیماری وجود دارد. همچنین تظاهرات بالینی شدیدی نظیر کاهش هوشیاری، خونریزی شبکیه، نارسایی کلیوی، هیپوگلیسمی، هموگلوبینوری، اسیدوز متابولیک و ادم ریوی، حاکی از پیش‌آگهی بدی هستند و حتی میزان مرگ خانم‌های باردار مبتلا به مالاریای مغزی، به ویژه در سه ماهه سوم بارداری اول، ده برابر بیشتر از زنان غیر باردار است و علایم آزمایشگاهی که حاکی از پیش‌آگهی بد بیماری می‌باشد، عبارتند از شیونتمی محیطی، لکوسیتوز بیش از ۱۲۰۰۰ در خون محیطی، افزایش میزان لاکتات مایع مغزی-نخاعی (CSF)^۱ یا کاهش گلوکز آن، افزایش شدید اوره و کراتینین و کاهش شدید هماتوکریت و قند خون و افزایش ترانس‌آمینازها و لاکتات دهیدروژناز.

در سیر طبیعی مالاریای فالسیپاروم شدید، باید توجه داشته باشیم که علائم و نشانه‌های بالینی و تغییرات آزمایشگاهی شامل اضطراب و بی‌قراری شدید، دیسترس تنفسی، کاهش دمای بدن به کمتر از ۳۶/۵ درجه سانتیگراد، خونریزی، اغمای عمیق، تشنج‌های مکرر، قطع ادرار به علت عدم تولید آن (آنوری)، شوک و اختلالات آزمایشگاهی نظیر لکوسیتوز، آنمی شدید و افزایش شدید تعداد انگل در خون محیطی (همپیر پارازیتمی)، حاکی از پیش‌آگهی بد و فرجام نامطلوب بیماری خواهد بود.

انتشار جغرافیایی

الف - وضعیت جهانی و منطقه‌ای بیماری

طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت، مالاریا در سال ۲۰۱۵ در ۹۵ کشور و منطقه، وجود داشته و باعث انتقال محلی شده است. در حال حاضر حدود نیمی از مردم جهان در معرض خطر ابتلای به این بیماری هستند ولی از آن جا که قابل پیشگیری و درمان است، اقدامات کنترلی انجام شده و در دست انجام، به سرعت باعث کاهش بار ناشی از آن گردیده است به گونه‌ای که طی سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۵ حدود ۳۷٪ از میزان بروز آن و نزدیک به ۶۰٪ از میزان موارد مرگ ناشی از آن در سطح جهان کاسته شده است و رقم اخیر در کودکان به ۶۵٪ هم رسیده است. مالاریا در بسیاری از مناطق جهان یافت می‌شود ولی کشورهای واقع در منطقه زیر صحرای آفریقا بیش از سایر مناطق جهان متحمل موارد بیماری و مرگ ناشی از آن گردیده و در سال ۲۰۱۵ حدود ۸۸٪ موارد بیماری و ۹۰٪ موارد مرگ حاصله در این کشورها رخ داده است.

¹ Cerebrospinal Fluid

هرچند بیشترین موارد مالاریا و مرگ ناشی از آن در سال ۲۰۱۵ در منطقه زیر صحرای آفریقا رخ داده است ولی جمعیت‌های خاصی در آسیا، آمریکای لاتین و با وسعت کمتری در خاور میانه و بخش‌هایی از اروپا نیز در معرض خطر، بوده و می‌باشند (جدول ۱).

طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۵ تعداد ۲۱۴ میلیون مورد مالاریا و ۴۳۸۰۰۰ مورد مرگ ناشی از آن رخ داده است و کودکان کمتر از ۵ ساله ای که در مقابل بیماری، حساس هستند حدود ۷۰٪ موارد مرگ حاصل را در منطقه زیر صحرای آفریقا متحمل شده‌اند ولی در این خصوص نیز بار بیماری رو به کاهش بوده و طی سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۵ نزدیک به ۶ میلیون کودک در سایه اقدامات انجام شده جان خود را از دست نداده و به حیات خود ادامه داده‌اند.

طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت، در سال ۲۰۱۴ حدود ۲۷۶ میلیون نفر از مردم ساکن ۸ کشور واقع در منطقه شرق مدیترانه تا حدودی در معرض خطر ابتلاء به این بیماری و ۱۰۸ میلیون نفر در معرض خطر بالایی از ابتلا بوده و میزان بروز بیش از یک مورد در هر ۱۰۰۰ نفر جمعیت را متحمل شده‌اند. میزان انتقال طبیعی مالاریا در کشورهای افغانستان، جیبوتی، پاکستان، سومالی، سودان و یمن در حد بالایی بوده ولی در دو کشوری که در فاز حذف، قرار دارند یعنی جمهوری اسلامی ایران و عربستان سعودی گستردگی چندانی نداشته و انتقال بیماری صرفاً در کانون‌های بخصوصی صورت گرفته است. بیشترین موارد مالاریا در این منطقه ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم بوده است ولی گونه شایع در سه کشور افغانستان، ایران و پاکستان را پلاسمودیوم ویواکس تشکیل می‌دهد.

ب - وضعیت بیماری در ایران

بیماری مالاریا که در سایه سیاستگذاری‌های مناسب و اجرای صحیح برنامه‌های ریشه‌کنی و کنترل و تلاش سربازان و سرداران نظام بهداشتی کشور، امروزه به مرحله حذف رسیده است، از زمان‌های قدیم در ایران وجود داشته و پزشکان ایرانی با آن آشنایی داشته‌اند. در کتاب اوستا به تب لرزه اشاره شده است. اصطلاح تب نوبه، تب یک روز درمیان، تب چهار روز یکبار تب و لرز در کتاب "قانون ابن سینا" و "ذخیره‌ی خوارزمشاهی" بارها ذکر شده است. در ایران این بیماری به علت فراوانی فوق‌العاده، موارد ایجاد ضعف، کم‌خونی، کاهش قدرت کارایی افراد، بروز بیماری در ایام کار کشاورزی و آمادگی بیشتر بیماران مالاریایی برای ابتلا به دیگر بیماری‌ها، مورد توجه بوده و همواره به عنوان یک مسأله‌ی مهم بهداشتی تلقی گردیده است.

در سال ۱۳۰۳ بنا به تقاضای دولت ایران، سازمان جهانی بهداشت دکتر ژیل‌مور را برای مطالعه‌ی بیماری مالاریا و بیماری‌های عفونی به ایران اعزام کرد. این فرد گزارش جالبی راجع به انتشار بیماری‌های عفونی در ایران تهیه کرد که در مجله‌ی جامعه‌ی ملل سال ۱۹۲۴ چاپ و منتشر شد.

دکتر ژیل‌مور در خصوص مالاریا در آن زمان می‌نویسد:

- مالاریا شایعترین بیماری کشور ایران بوده، هر سال ۴ تا ۵ میلیون نفر از مردم این کشور به این بیماری مبتلا می‌شوند (در سال ۱۳۰۳، جمعیت ایران حدود ۱۳ میلیون نفر بود).

- حداقل ۷۵٪ از جمعیت کشور در مناطقی زندگی می‌کنند که شدت مالاریا خیز است.
- حدود ۴۱٪ از کل مرگ و میر سالانه‌ی کشور در اثر مالاریا می‌باشد.

جدول ۱ - وضعیت جهانی مالاریا در سال ۲۰۱۵

منطقه WHO	موارد اسمیر مثبت در کمتر از ۵٪ موارد مشکوک	۱ مورد در ۱۰۰۰ نفر افراد جمعیت در معرض خطر در سال	عدم انتقال محلی از طریق پشه	عدم گزارش محلی
	قبل از حذف ^۱	حذف ^۲	پیشگیری از موارد جدید ^۳	عاری از مالاریا ^۴
آفریقا	کابوردی و سوازیلند	الجزایر		
آمریکا	بلیز، دومینکن، اکوادور، مکزیک، السالوادور	آرژانتین		
شرق مدیترانه	-	ایران، عربستان سعودی	مصر، عراق، عمان، سوریه	ترکمنستان (۲۰۱۰) ارمنستان (۲۰۱۲)
اروپا	-	ترکیه، تاجیکستان	آذربایجان، گرجستان، قرقیزستان، ازبکستان	
جنوب شرقی آسیا	بوتان، جمهوری خلق کُره	-	سریلانکا	
غرب اقیانوس آرام	مالزی	چین، جمهوری کُره		

به‌طور کلی در بررسی‌های انجام شده، اندمیسیته‌ی بیماری در مناطق مختلف ایران در شمال و جنوب کشور به صورت هیپراندمی (فراابومی) و در فلات مرکزی و شرق ایران مزوآندمی یا هیپواندمی (زیرابومی) بوده است. در سال‌های قبل از جنگ جهانی دوم اقدام‌های اولیه‌ی مبارزه با مالاریا بصورت توزیع قرص‌های کینین و نفت‌پاشی روی آب‌های راکد، و در حد محدود، بهسازی محیط در مناطقی از کشور که میزان آلودگی در سطح بالاتری بوده، در دست اجرا قرار گرفته است، ولی به علت فقدان امکانات و کمبود تجربه‌ی عملی و بروز جنگ جهانی دوم این برنامه به حال رکود در آمد.

پس از جنگ جهانی دوم در سال ۱۳۲۹ بار دیگر مبارزه با مالاریا با استفاده از حشره‌کش د.د.ت شروع شد. ابتدا قسمت‌های کوچکی از نقاط آلوده‌ی کشور سمپاشی شد و در سال‌های بعد بتدریج گسترش یافت. در سال ۱۳۳۶ برنامه‌ی ریشه‌کنی مالاریا طبق توصیه‌های سازمان جهانی بهداشت با تصویب دولت و جهت خاتمه‌دادن به انتقال

¹ Pre-elimination

² Elimination

³ Prevention of Re-introduction

⁴ Malaria free

مالاریا و پاک کردن مخازن آلوده، بصورت سمپاشی مکان‌های استراحت آنوفل و از بین بردن محل‌های تخم‌ریزی آن، بیماریابی، درمان بیماران و دیگر اقدام‌های جنبی شروع شد. این برنامه تا سال ۱۳۴۰ ادامه یافت، ولی در این سال به علت بروز مقاومت مضاعف آنوفل استنفسی^۱ (ناقل مهم مناطق جنوبی کشور) به د.د.ت و دیلدرین و دیگر مشکل‌های فنی، اجرایی و اداری، عملیات ریشه‌کنی در مناطق جنوبی کشور قطع گردید. در سال ۱۳۴۷ برای اولین بار با انتخاب حشره‌کش مالاتیون و استفاده‌ی عوامل کمکی، مانند اجرای عملیات لاروکشی، توزیع ماهی گامبوزیا و توزیع همگانی دارو، تمام کشور تحت برنامه‌ی ریشه‌کنی مالاریا قرار گرفت. این اقدام‌ها موجب گردید که در سال ۱۳۵۲ بیش از دو سوم جمعیت کل کشور ساکن در شمال رشته کوه‌های زاگرس بکلی از نظر ابتلا به مالاریا ایمن شوند و در قسمت جنوبی کشور نیز بیماری مهار گردد. در سال مذکور تعداد کل بیماران در کل کشور به شانزده هزار نفر رسید. به علت وجود نقایص و رکودهایی در برنامه‌ی مبارزه با مالاریا در سال‌های ۱۳۵۳ و ۱۳۵۴، میزان آلودگی به مالاریا در قسمتی از مناطق جنوبی کشور، بویژه استان‌های هرمزگان، بلوچستان و قسمت گرمسیری کرمان افزایش یافت و بیماری بصورت اپیدمی درآمد. علاوه بر این، مسافرت افراد آلوده‌ی مناطق جنوب به نواحی پاک شده‌ی شمال کشور موجب شد که تعدادی کانون انتقال مالاریا در آن نقاط ایجاد شود.

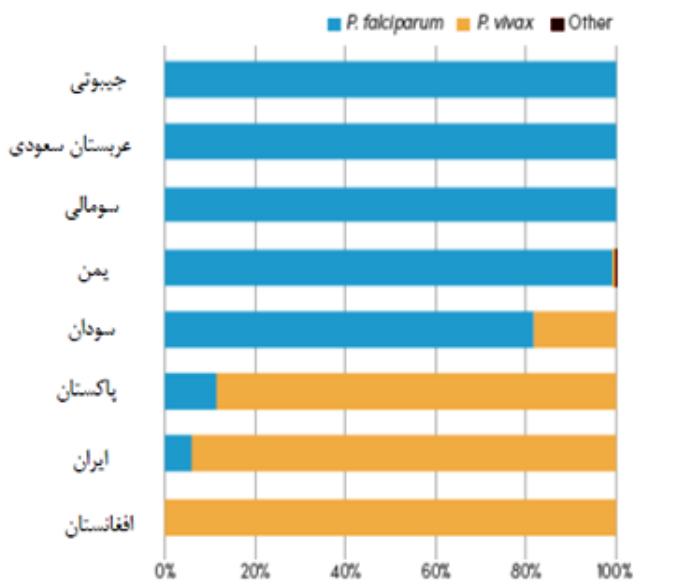
بنابراین در گذشته‌ای نه چندان دور، بیماری مالاریا در کشور ایران طی سال‌های متمادی و به طور مداوم از شیوع بسیار بالایی برخوردار بوده است و قبل از آغاز برنامه مبارزه با مالاریا حدود ۶۰ درصد جمعیت کشور، در مناطق آندمی مالاریا زندگی می‌کرده و در مناطقی از کشور که مالاریا وضعیت هیپرآندمی داشته است، علت حدود ۴۰-۳۰ درصد موارد مرگ را به خود اختصاص می‌داد. گزارش‌های مربوط به سال‌های ۴۹-۱۹۲۱ (۲۸-۱۳۰۰ شمسی)، حاکی از آندمیسیته بسیار بالای بیماری در اغلب نقاط کشور، می‌باشد. اولین دوره آموزشی مبارزه با مالاریا در سال ۱۳۲۴ برگزار شد و در سال ۱۳۲۶ برای اولین بار از حشره کش د.د.ت به صورت پایلوت در روستاهای هیپرآندمی اطراف تهران استفاده گردید که تاثیر شدیدی را بر کاهش انتقال مالاریا اعمال نمود. اقدامات انجام شده در دوره زمانی ۳۵-۱۳۲۷ شامل تشخیص، درمان، پیشگیری دارویی و مبارزه با حشره ناقل و لاروهای آن بوده که تاثیر چشمگیری بر میزان بروز مالاریا داشته است.

برنامه ریشه کنی مالاریا که در سال ۱۳۳۶ آغاز شده بود تا سال ۱۳۵۹ باعث توقف انتقال مالاریا در مناطق شمالی کشور گردید ولی در مناطق جنوبی به دلیل اشکالات تکنیکی و عملیاتی هرچند از میزان بروز و موارد بیماری کاسته شد ولی انتقال آن متوقف نشد و لذا برنامه ریشه کنی مالاریا در سال ۱۳۵۹ با تغییر نام برنامه کنترل مالاریا، ادامه یافت.

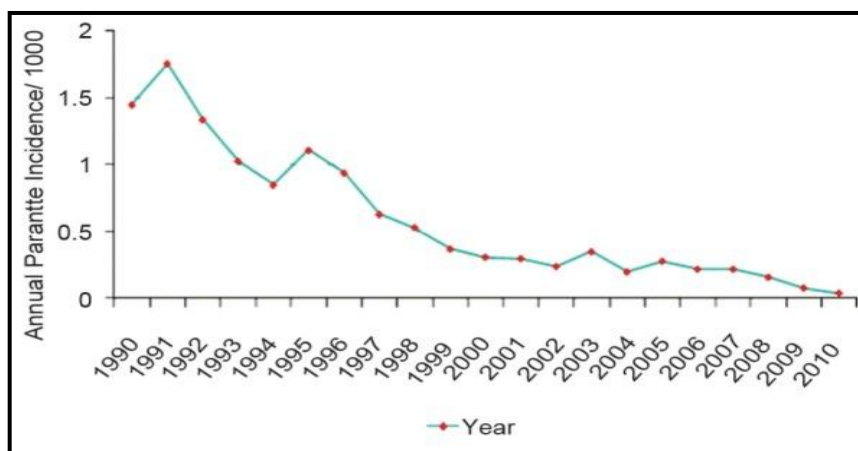
گونه‌های شایع انگل مالاریا در ایران، شامل پلاسمودیوم فالسیپاروم و ویواکس هستند ولی گونه مالاریه نیز به ندرت یافت می‌شود. ضمناً شایع‌ترین گونه انگل را پلاسمودیوم ویواکس تشکیل می‌دهد (نمودار ۱) و گونه فالسیپاروم، بیشتر در بین افراد غیرایرانی، یافت می‌گردد. مهم‌ترین معضل کنترل مالاریا در صفحات جنوب شرقی ایران شامل مقاومت بسیاری از پشه‌های آنوفل به بعضی از حشره‌کش‌ها و مقاومت شدید پلاسمودیوم فالسیپاروم، در مقابل

^۱ *A. stenphesi*

کلروکین می‌باشد. در مجموع، تحت تاثیر اقدامات کنترلی موارد بیماری از رقم ۹۶۳۴۰ مورد در سال ۱۳۷۰ (۴۵٪ فالسیپاروم) به ۱۸۹۶۶ مورد در سال ۱۳۸۴ (۱۲٪ فالسیپاروم) کاهش یافته و طی سال‌های اخیر، حدود ۳۰-۵۰ درصد مبتلایان را مهاجرین غیرایرانی تشکیل می‌دهند و روند بیماری طی دو دهه اخیر، رو به کاهش بوده است (نمودار ۲).



نمودار ۱ - نسبت موارد مالاریای ناشی از گونه‌های فالسیپاروم و ویواکس در کشورهای منطقه



نمودار ۲ - روند بیست ساله مالاریا در ایران

ج- آینده‌ی بیماری مالاریا در ایران

اهمیتی که این بیماری، از نظر ناتوان کردن نیروی انسانی مولد و انهدام مبانی اقتصادی و اجتماعی کشور دارد، مقام‌های بهداشتی کشور را موظف می‌سازد که برای از بین بردن کامل این بیماری، اقدام کنند. ریشه‌کنی مالاریا، به عوامل مختلفی بستگی دارد که مهم‌ترین آنها به شرح زیر است:

۱. گسترش و استقرار شبکه‌ی بهداشتی - درمانی در سراسر کشور و رعایت اصول بیماری‌یابی و درمان بیماران و اجرای روش‌های پیشگیری توسط شبکه‌ی بهداشتی کشور.
۲. اجرای برنامه‌های صحیح کشاورزی و آبیاری، به‌گونه‌ای که امکان رشد و نمو برای ناقلان مالاریا به کمترین میزان برسد.
۳. اجرای برنامه‌های بهسازی محیط به منظور تأمین تسهیلات بهداشتی مناسب و کاهش منابع محیط زیست لارو آنوفل‌ها.
۴. ایجاد تحولات اساسی در مناطق مسکونی و بهبود وضع ساختمان‌ها و اماکن، به طوری که تماس اهالی با ناقلان بیماری مالاریا قطع شده، یا به حداقل برسد.
۵. اجرای برنامه‌های آموزش همگانی، جهت بالابردن سطح آگاهی‌های بهداشتی مردم.
۶. انجام پژوهش‌های عملی صحرائی در زمینه‌ی انگل مالاریا، داروهای ضد مالاریا و روش‌های درمانی، اکولوژی و مبارزه با ناقلان، اکولوژی انسانی و مشارکت مردم در برنامه‌ی مبارزه با مالاریا و پژوهش‌های عملی صحرائی در زمینه‌ی همه‌گیری‌شناختی بیماری.
۷. آموزش دقیق و کامل مالاریا شناسان و دیگر نیروهای انسانی، بویژه افرادی که در سطح بالای عملیات اجرایی قرار دارند.

روند زمانی

موارد حاد بیماری در فصول گرم سال و به ویژه در فصل تابستان و پاییز که فعالیت پشه‌های آنوفل به اوج می‌رسد به فراوانی یافت می‌شود ولی موارد مزمن و عودهای بیماری در هر زمانی ممکن است یافت گردد.

تأثیر سن، جنس، شغل و موقعیت اجتماعی

جنس - افراد مذکر و مونث غیرایمن، در مقابل این بیماری حساسند و اختلاف در توزیع سنی و جنسی بیماری که در بعضی از مناطق، به چشم می‌خورد مربوط به میزان ایمنی ناشی از تماس قبلی و عواملی نظیر شغل و عادات اجتماعی، بوده و در بعضی از مناطق که انتقال مالاریا از شدت متوسطی برخوردار است اختلاف در توزیع سنی و جنسی بیماری، مربوط به درجه تماس با پشه ناقل است. شیرخواران، در مناطق آندمی از مصونیت نسبی برخوردارند زیرا آنتی بادی‌های محافظت کننده‌ای که از سد جفتی، عبور می‌نماید تا مدتی در بدن آنها باقی می‌ماند. البته عوامل دیگری نظیر عدم تماس شیرخواران با پشه ناقل و وجود هموگلوبین جنینی هم در این زمینه دخالت دارند.

نژاد - حساسیت سیاهپوستان در مقابل ابتلاء به مالاریای ویواکس، کمتر از سفیدپوستان است و مقاومت آنان به روشنی در رابطه با فقدان عامل خونی دافی^۱ در این افراد است. گویچه‌های سرخ افرادی که گروه خونی دافی منفی^۲ دارند، نسبت به عفونت با پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم ناولزی^۳ مقاوم بوده، در حالی که گویچه‌های سرخ دافی مثبت به سهولت آلودگی پیدا می‌کنند. در نواحی غرب آفریقا شیوع فنوتیپ دافی منفی در افراد بومی حدود ۹۰٪ می‌باشد.

در یک بررسی که در سال ۱۹۸۰ توسط کاگان انجام شد، نشان داده شد که انگل مالاریا و گروه خونی A در انسان پادگن‌های مشترک دارند و بنابراین در چنین افرادی عفونت مالاریایی توسط سیستم ایمنی بدن بهتر تحمل می‌شود. در مطالعه‌ی دیگری که روی ۴۷۶ بیمار مالاریایی در هندوستان انجام شد، معلوم گردید که موارد بیماری در افرادی که گروه خونی A داشتند از دیگر گروه‌های خونی بیشتر می‌باشد. با توجه به بررسی فراوانی گروه‌های خونی در ۱۳۰۰ فرد سالم در همان جامعه، کمترین موارد ابتلا در گروه خونی O بود. همچنین مشاهده شده است که عده‌ای از افرادی که هموگلوبین غیرطبیعی دارند (هتروزیگوت‌های حامل سلول داسی^۴) نسبت به پلاسمودیوم فالسیپاروم - به‌خصوص در دو سال اول زندگی - مقاومت نسبی دارند. ژن این بیماری در سیاهپوستان آفریقا و ساکنان جنوب شرقی آسیا شیوع دارد. در این افراد ملوکول‌های غیر طبیعی هموگلوبین پس از آنکه اکسیژن خود را از دست دادند، بصورت توده‌ای متراکم و کمانی شکل در می‌آیند و در نتیجه گویچه‌های سرخ به شکل داس در می‌آیند. به نظر می‌رسد تروفوزوئیت پلاسمودیوم فالسیپاروم در مصرف این هموگلوبین غیر طبیعی دچار اشکال می‌شود، بنابراین رشد آن متوقف می‌گردد. گمان می‌رود که کمبود ژنتیکی آنزیم گلوکز ۶- فسفاتدهیدروژناز^۵ (G6PD) تا حدی سبب مقاومت در برابر عفونت ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم می‌گردد.

سن - اگر چه در مناطقی که مالاریا از شیوع و شدت بالایی برخوردار است، خودنمایی ابتلا به مالاریا در کودکان بیشتر از اشخاص بالغ است و این خود، نتیجه‌ی تماس دایم انسان با انگل و پیدایش یک حالت ایمنی نسبی و تعادل بین انسان و انگل می‌باشد، با این حال در کودکان کمتر از ۶ ماهه و فور انگل در خون به طور معمول کمتر از کودکان بزرگتر از شش ماهه تا دو سال است که دلیل آن وجود مقاومت غیرفعال از مادر، یا به‌احتمالی در اثر هموگلوبین غیرطبیعی (دنباله‌ی هموگلوبین جنینی) یا تغذیه از پستان مادر می‌باشد.

جنس و شغل - جنس به طور مستقیم و طبیعی در حساسیت یا مقاومت نسبت به مالاریا دخالت ندارد، ولی ممکن است از طریق شغل یا نوع پوشش تأثیر نماید، چرا که، در بعضی مناطق دختران - بر خلاف پسران - مجبور هستند که هنگام شب پوشش کامل داشته باشند یا اینکه مردان، شب در محیط باز (مانند نگهداری مزارع برنج یا ماهیگیری) مشغول هستند، بنابراین بیشتر در معرض خطر نیش پشه قرار دارند.

¹ Duffy

² Duffy negative (fy fy)

³ P. Knowlesi

⁴ Sickle cell trait

⁵ Glucose-6-phosphate dehydrogenase

تأثیر عوامل مساعدکننده و حساسیت و مقاومت در مقابل بیماری

عوامل موثر بر حساسیت یا مقاومت در مقابل مالاریا عبارتند از ۱- عدم مصونیت قبلی ۲- سرکوب سیستم ایمنی ۳- بارداری و جراحی ۴- عوامل ژنتیک (گروه خونی دافی، هموگلوبین داسی شکل، سایر عوامل مربوط به گلبول‌های قرمز خون) ۵- وضع تغذیه ۶- اسپلنکتومی.

ارتباط بین انگل مالاریا و پاسخ ایمنی میزبان، یکی از عوامل مهم انتشار مالاریا می‌باشد. به طور کلی در مناطق آندمی مالاریا، افراد به طور مکرر با انگل مالاریا تماس پیدا می‌کنند و درجاتی از ایمنی را کسب می‌نمایند و سرانجام، به طور نسبی در مقابل این بیماری مصون می‌گردند. لازم به ذکر است که پاسخ ایمنی، اساساً ناشی از ایمنی هومورال است ولی ایمنی سلولی نیز در این زمینه دخالت دارد.

گرچه لنفوسیت‌های T در رابطه با بیماری مالاریا نقش حیاتی دارند، مکانیسم عمل آن‌ها نامشخص می‌باشد. برخی از محققین، بر این عقیده‌اند که این سلول‌ها موجب آسیب یا انهدام انگل‌های داخل سلولی می‌گردند. لنفوسیت‌های T ضمناً در رابطه با تشکیل آنتی‌بادی نیز دارای اثرات Helper می‌باشند. کسب ایمنی در بهبودی ناشی از حمله مالاریا نیز دخیل است ولی طی عفونت بعدی میزان مصونیت، باز هم افزوده می‌شود و به‌طور کلی عواملی نظیر وخامت تظاهرات بالینی، شدت پارازیتمی، تعداد دفعات پارازیتمی و تشکیل گامتوسیت، همگی تحت تأثیر ایمنی، کاهش می‌یابد. البته ایمنی حاصله ویژگی گروهی و سویه‌ای دارد و مشروط به تداوم عفونت‌های مکرر است به‌طوری که در اثر کاهش تماس‌های بعدی، از میزان آن کاسته می‌گردد و فرد بومی که مدتی در مناطق دیگری زندگی کرده و مجدداً به منطقه مالاریاخیز باز می‌گردد ممکن است دچار مالاریای شدیدی گردد.

ایمنی نسبت به مالاریا بر تولید گامتوسیت‌های انگل، نیز تأثیر دارد و در مناطق هولوآندمی و هیپرآندمی مالاریا در کودکانی که از مصونیت کمتری برخوردارند تولید گامتوسیت، به نحو واضحی بیشتر می‌باشد. از طرفی تولید گامتوسیت، در بزرگسالان درمان نشده غیر ایمن، در حد بالایی قرار دارد و تنها با تماس‌های مکرر و افزایش ایمنی آن‌ها کاهش می‌یابد.

مقاومت اکتسابی در مقابل مالاریا پس از چندین ماه حاصل گردیده و ابتدا بر تراکم گامتوسیت‌های خون محیطی و سپس بر تراکم آشکال غیرجنسی انگل، موثر واقع می‌شود و در مناطق هیپرآندمی، افراد جوان و بزرگسال، اغلب دچار عفونت خفیف بدون علامتی هستند که همراه با مقاومت نسبی در مقابل عفونت مجدد می‌باشد و به Premunition یا ایمنی نسبی در حضور عفونت، موسوم است.

در مناطقی از آفریقا که انتقال چشمگیری در طول سال صورت می‌گیرد، مثلاً در مناطق هولوآندمی و هیپرآندمی مالاریا، شیرخواران طی ۳-۶ ماهه اول بعد از تولد، به علت عبور IgG از سد جفتی و انتقال آن به جنین، در مقابل مالاریا مصون هستند. البته این شیرخواران در مقابل عفونت ناشی از مالاریا مصونیتی ندارند ولی تراکم انگل و دوره پارازیتمی در بدنشان کوتاه‌تر می‌باشد و این‌گونه مصونیت، گذرا و کوتاه مدت است و به میزان ایمنی مادر و مقدار آنتی‌کری که به جنین منتقل می‌شود بستگی دارد. از طرفی کودکان کم سن، دچار پارازیتمی شدید و تظاهرات بالینی وخیمی می‌گردند و میزان مرگ ناشی از بیماری مخصوصاً در دو سال اول زندگی، در سطح بالایی قرار دارد.

ولی در کودکان بزرگتری که زنده می‌مانند تماس‌های مکرر بعدی، باعث بروز بیماری خفیف‌تری می‌شود که در طی آن شدت پارازیتمی، اندازه طحال و میزان مرگ، کمتر از کودکان کم سن‌تر می‌باشد و حتی در سنین دبستان ممکن است این‌گونه کودکان در ۷۵٪ موارد، دچار پارازیتمی بدون علامتی گردند.

بسیاری از کودکان ساکن مناطق مالاریاخیز آفریقا دچار بزرگی طحال و کبد هستند ولی پارازیتمی و آنمی آن‌ها بدون علامت بالینی است و ضمناً تراکم انگل مالاریا در خون بزرگسالان ساکن این مناطق، به مراتب کمتر از کودکان است و سطح آنتی‌بادی ضد مالاریا در خون آنان بالاتر می‌باشد ولی علائم بالینی، نادرتر بوده و طحال آن‌ها معمولاً قابل لمس نمی‌باشد. در چنین مناطقی لزوماً فقط افراد مبتلا به مالاریای همراه با علائم بالینی، مسوول انتقال بیماری نیستند زیرا افراد مبتلا به مالاریای بدون علامت بالینی هم که دچار گامتوسیتمی هستند باعث آلودگی پشه آنوفل و انتقال بعدی مالاریا می‌شوند. شایان ذکر است که در مناطقی که شدت آندمی بودن بیماری کمتر و درجه مصونیت سکنه، در حد پایینی می‌باشد، عفونت شدیدی در کلیه گروه‌های سنی و از جمله در بزرگسالان ایجاد می‌گردد.

یادآور می‌شود که اهمیت طحال، در مقاومت نسبت به مالاریا خیلی زیاد است و حتی افرادی که قبلاً در مقابل این بیماری، مصون بوده‌اند به دنبال اسپلنکتومی در اثر ابتلاء به مالاریا جان خود را از دست داده‌اند.

میزان حملات ثانویه

مالاریا در حالت طبیعی و از راه‌های متعارف، از انسانی به انسان دیگر منتقل نمی‌شود و لذا حمله ثانویه‌ای ندارد.

منابع و مخازن، نحوه انتقال و دوره قابلیت سرایت

منبع مهم بیماری افرادی هستند که اصول بهداشتی را رعایت نمی‌کنند و کمتر از دیگران در صدد درمان خود برمی‌آیند؛ این‌ها بیشتر کودکان ۲ تا ۹ سال هستند که به علت عدم ایمنی و تعداد زیاد گامتوسیت در خون محیطی، خوابیدن در اوایل شب و نداشتن پوشاک مناسب، در معرض خطر بیشتری هستند. مسأله‌ی مالاریای انسانی با منبع حیوانی با کشف یک مورد پلاسمودیوم ناولزی^۱ که به طور طبیعی در کشور مالزی منتقل شده و یک مورد *Pl. Simium* که به طور طبیعی نزد انسان در کشور برزیل مشاهده شده، دوباره مطرح می‌باشد. انتقال طبیعی مالاریا بین میمون و انسان و یا برعکس بین انسان و میمون در دیگر مناطق نیز امکان‌پذیر است. مطالعه‌های جدید در آمریکا و مالزی روی *Pl. Cynomolgi* و *Pl. Inui* و پلاسمودیوم برزیلی^۲ نشان داد که این پلاسمودیوم‌ها نه تنها از طریق تزریق خون آلوده، بلکه از طریق نیش پشه‌ی آلوده به انسان منتقل می‌شوند. ولی نکته‌ی مهم این است که گمان نمی‌رود جهت ریشه‌کن کردن مالاریای انسانی، مالاریای میمونی بتواند مانع این امر شود.

¹ *Pl. Knowlesi*

² *Pl. Brazilianum*

الف - ناقل^۱

پشه‌ی آنوفل، ناقل و میزبان نهایی انگل مالاریا است. بدون شک - صرف‌نظر از نوع آنوفل - عوامل بسیاری از نظر عادت‌ها و ویژگی‌های بیولوژی آنوفل‌ها وجود دارند که سبب اختلاف در قابلیت انتقال مالاریا در یک نوع آنوفل مشخص می‌گردند، که عبارتند از:

۱- نوع آنوفل - از بین ۴۰۷ نوع و واریته آنوفل که در مناطق مختلف جغرافیایی دنیا انتشار دارند، تاکنون بالغ بر ۶۵ نوع و واریته به عنوان ناقل مالاریا در مناطق مختلف شناسایی شده‌اند. عده‌ای از آنوفل‌ها فقط در قسمت محدودی از منطقه‌ی انتشار خود، ناقل مالاریا هستند، در حالی که در بقیه‌ی منطقه‌ی انتشار خود، از نظر انتقال مالاریا نقشی ایفا نمی‌کنند. در ایران ۱۹ گونه پشه‌ی آنوفل وجود دارد که تاکنون ۷ گونه‌ی آن به عنوان ناقل بیماری مالاریا شناخته شده‌اند. نام این هفت‌گونه و مناطق انتشار آنها به شرح زیر است:

آنوفل سوپربیکتوس^۲، در تمام فلات مرکزی ایران همچنین در مناطق کوهستانی شمال و مناطق کوهستانی و تپه ماهورهای جنوب به میزان متغیر وجود دارد و در دشت‌های ساحلی کناره‌ی بحر خزر و خلیج فارس به مقدار کم صید می‌شود.

آنوفل ماکولی‌پنیس^۳، در تمام مناطق ساحلی بحر خزر و قسمت بزرگی از دشت و مناطق نیمه کوهستانی قسمت‌های مرکزی و غربی و شرقی ایران فعال است.

آنوفل ساکاروی^۴، این آنوفل در منطقه جنوب شرقی ساحل بحر خزر، در آذربایجان کناره‌ی رودخانه‌ی ارس و دریاچه‌ی ارومیه، مناطق مرکزی (تهران، قزوین، همدان و اصفهان) مناطق غربی و جنوب غربی و مناطق جنوبی در استان فارس (شیراز و کازرون) پراکنده است.

آنوفل کولیسیفاسیس^۵، این آنوفل در مناطق مختلف استان بلوچستان و قسمت‌های شرقی استان هرمزگان و جنوب شرقی استان کرمان انتشار دارد.

آنوفل استفنسی^۶، در تمام مناطق ساحلی دشت و تپه ماهورهای مناطق جنوبی ایران (از دامنه‌ی جنوبی رشته کوه‌های زاگرس به پایین و دره‌های آن در استان‌های خوزستان، فارس، بوشهر، کرمان، هرمزگان و بلوچستان انتشار دارد. بعلاوه، این آنوفل در ایلام و گیلان غرب صید شده است.

آنوفل فلوویاتیلیس^۷، در تمام مناطق تپه ماهوری جنوب ایران (دامنه‌ی جنوبی زاگرس، از منطقه‌ی قصر شیرین و گیلان غرب تا شرقیترین منطقه‌ی جنوبی ایران در بلوچستان) انتشار دارد.

¹ Vector

² *A. superpictus*

³ *A. maculipennis*

⁴ *A. sacharovi*

⁵ *A. culicifacies*

⁶ *A. stephensi*

⁷ *A. fluviatilis*

آنوفل دتالی^۱، انتشار آن بتقریب مشابه آنوفل فلوویاتیلیس است، به اضافه‌ی چند کانون محدود و مجزا، مانند یزد، محلات نزدیک همدان و حدود شرقی کویر نمک (منطقه‌ی طبس) که در این مناطق نیز فعالیت دارد.

۲- حساسیت آنوفل نسبت به انگل مالاریا و تطابق آن - حساسیت جمعیت آنوفل هر منطقه به سویه‌ی انگل همان منطقه، بستگی دارد.

۳- عادت‌های مربوط به استراحت و خونخواری پشه‌ها - عادت خونخواری پشه‌ها ترکیبی از دو عامل تکرر تغذیه و انتخاب میزبان می‌باشد. تکرر تغذیه با نمو تخمک‌ها ارتباط مستقیم دارد که به نوبه‌ی خود به درجه‌ی حرارت محیط زیست بستگی دارد و به طور معمول هر دو یا سه روز یک بار انجام می‌شود.

تعداد زیادی از آنوفل‌ها تمایل به خوردن خون حیوان‌ها دارند، یعنی حیوان‌دوست^۲ هستند و بر حسب اتفاق از انسان تغذیه می‌کنند. در مناطق انتشار این آنوفل‌ها وجود اغنام و احشام و کثرت آنها سبب جلب آنوفل به سمت احشام شده، در نتیجه بیماری در انسان کمتر دیده می‌شود. تعداد کمی از آنوفل‌ها انسان‌دوست^۳ هستند و در صورتی که خون انسان در اختیارشان باشد آن را ترجیح می‌دهند. این گروه در انتقال مالاریا توانایی چشمگیری دارند. تعدادی از پشه‌ها، خونخواری را در داخل اماکن انسانی انجام می‌دهند^۴ و پس از خونخواری در همان جاها استراحت می‌کنند^۵ و حال آنکه عده‌ای دیگر خارج از مکان‌های انسانی عمل خونخواری را انجام می‌دهند^۶ و در خارج از خانه‌ی افراد و در پناهگاه‌های طبیعی، مانند تنه‌ی درختان، غارها، شکاف کوه‌ها، دهانه‌ی چاه‌های آب و زیر پل رودخانه‌ها استراحت نموده، یا خونخواری دارند. این گروه، در عمل، از نظر مبارزه با مالاریا و اجرای عملیات سمپاشی مشکل‌هایی ایجاد می‌کنند، ولی خطر واقعی از نظر انتقال بیماری را آنوفل‌هایی دارند که در مکان‌های انسانی استراحت و تغذیه می‌نمایند.

۴- طول عمر^۷ - آنوفل ماده از نظر انتقال مالاریا زمانی خطرناک می‌شود که غدد بزاقی آن حاوی اسپروزوئیت^۸ باشد. سن خطرناک آنوفل به نوع آن، نوع انگل، درجه‌ی حرارت محیط و محل استراحت آنوفل از چند روز تا چند هفته بستگی خواهد داشت. بدین ترتیب پیش از آنکه آنوفل به سن خطرناک برسد، هرچه بیشتر عمر کند، خطر او بیشتر خواهد شد و هرچه درصد پشه‌ها با سن خطرناک زیادتر باشد، خطر انتقال بیماری بیشتر خواهد بود. طول عمر پشه‌ای که به خواب زمستانی می‌رود، حدود ۹ ماه است. آنوفل ماده‌ی گامبیاسه (ناقل مهم قاره‌ی سیاه آفریقا) در حدود سه ماه، آنوفل ماکولی‌پنیس ماده حدود یک تا سه ماه عمر می‌کند؛ طول عمر آنوفل نر کوتاه و حدود دو هفته است.

¹ *A. dethali*

² *Zeophile*

³ *Anthrophophilia*

⁴ *Exodophagous*

⁵ *Endophil*

⁶ *Exophagous*

⁷ *Longevity*

⁸ *Sporozoite*

- ۵- وفور آنوفل - شکی نیست که میزان خطر هر آنوفل ناقل از نظر شدت انتقال مالاریا بستگی کامل به تعداد وفورنسبی آن دارد. وفور آنوفلها به یک سلسله عوامل محیطی بستگی دارد، مانند: حرارت و رطوبت مناسب، وجود منابع کافی آب - به عنوان لانه‌ی لاروی - و شرایط مناسب جهت جلوگیری از مرگ و میر زیاد.
- ۶- عادت‌های تخم‌ریزی - عادت‌های تخم‌ریزی پشه‌ها گوناگونی‌های چشمگیر دارد. بعضی پشه‌ها در آب‌های جاری تخم‌ریزی می‌کنند (مانند آ. فلووایتیلیس)، برخی دیگر در آب‌های شور مزه مانند (*A. sumdaicus*) و گروهی در چاه‌ها، آبگیرها، چشمه‌ها، یا منابع آب که بر بلندی جاگذاری شده باشند (مانند آ. استیفنسی). آگاهی از عادت تخم‌ریزی پشه‌ها برای انجام عملیات ضد لارو، ضروری است.
- ۷- توان ناقل بودن^۱ - این اصطلاح به مجموع اثر تراکم ناقلان، حساسیت آنها به عفونت، طول عمر ناقل، و احتمال تغذیه‌ی ناقل از انسان، اطلاق می‌شود. توان ناقل بودن پشه جدا از توان فیزیولوژیک او برای انتشار بیماری است.
- ۸- مقاومت در برابر حشره‌کش‌ها - آگاهی از وضعیت مقاومت پشه در برابر حشره‌کش‌ها هم لازم است. زیرا هرگاه حشره‌ی ناقل در برابر حشره‌کش معینی مقاوم باشد، باید حشره‌کش دیگری بکار برده شود.

ب - شرایط مربوط به انسان (ویژگی‌های میزبان)

شامل نژاد، سن، جنس، شغل، که در سایر صفحات این گفتار، شرح داده شده است.

ج - عوامل محیطی

شامل محیط فیزیکی، محیط زیست‌شناختی، محیط اجتماعی و اقتصادی می‌باشند که در انتقال بیماری، تأثیر زیادی دارند.

۱. محیط فیزیکی - محیط فیزیکی شامل درجه‌ی حرارت، رطوبت، مقدار نزولات آسمانی و میزان آب‌های سطحی و غیره است و در اپیدمیولوژی بیماری تأثیر می‌گذارند. دوره‌ی اسپروگونی پلاسمودیوم ویواکس پایین‌تر از ۱۶ درجه‌ی سانتیگراد و اسپروگونی پلاسمودیوم فالسیپاروم کمتر از ۱۹ درجه‌ی سانتیگراد انجام نمی‌شود. درجه‌ی حرارت در طول دوره‌ی اسپروگونی انگل هم مؤثر است. برای مثال، دوره‌ی اسپروگونی پلاسمودیوم ویواکس در ۱۶ درجه‌ی سانتیگراد ۵۰ روز و در ۲۶ درجه‌ی سانتیگراد ۹ روز طول می‌کشد. رطوبت نسبی بر طول عمر پشه و فعالیت آن تأثیر می‌گذارد، به‌گونه‌ای که اگر رطوبت نسبی در ساعت ۸ صبح کمتر از ۶۰٪ باشد احتمال قطع انتقال بیماری وجود دارد.
۲. محیط بیولوژیکی - محیط بیولوژیکی از قبیل وجود گیاه‌های ویژه‌ای در لانه‌ی لاروی یا بودن دام در منطقه، در تکثیر ناقل بیماری و خونخواری آن از انسان و انتقال مالاریا تأثیر فوق‌العاده دارد.
۳. محیط اجتماعی - اقتصادی

¹ Vectorial capacity

انتشار مالاریا

برای آنکه مالاریا در یک منطقه شایع و بومی گردد، سه شرط یا عامل اصلی و اساسی و تعدادی عوامل ثانوی و فرعی مورد نیاز است، به بیان دیگر، زنجیره‌ی انتقال بیماری^۱ از سه عامل (انگل، ناقل و انسان حساس و پذیرنده‌ی بیماری) و تعدادی عوامل ثانوی، مشتمل بر ویژگی‌های فردی و ذاتی (مربوط به انسان، انگل و ناقل) و عوامل محیطی (فیزیکی، شیمیایی، بیولوژیکی، اجتماعی و اقتصادی) که تمام آنها روی عوامل سه‌گانه‌ی اصلی و در نتیجه پایداری و برقراری زنجیره‌ی انتقال و اپیدمیولوژی بیماری تأثیر می‌گذارند. در شکل ۱، عواملی که زنجیره‌ی انتقال بیماری را تشکیل می‌دهد، به طور شماتیک مشخص شده است.

۱- مالاریای بومی (آندمی) - مالاریا در منطقه‌ای بومی می‌باشد که موارد بیماری و انتقال آن در سال‌های متوالی - حداقل سه سال - قابل اندازه‌گیری و سنجش باشد. آندمیسیته‌ی مالاریا درجه‌های مختلف دارد:

- مالاریا زیربومی (هیپوآندمی): میزان بزرگی طحال در کودکان ۲ تا ۹ سال بین صفر تا ۱۰٪ می‌باشد.
- مالاریا مزوآندمی: میزان بزرگی طحال در کودکان ۲ تا ۹ ساله همیشه بین ۱۱ تا ۵۰٪ است.
- مالاریا فرابومی (هیپراآندمی): میزان بزرگی طحال در کودکان ۲ تا ۹ ساله همیشه بیش از ۵۰٪ است و علاوه بر این، میزان بزرگی طحال در افراد بالغ هم از ۵۰٪ تجاوز می‌کند.
- مالاریا تمام بومی (هلوآندمی)^۲: بزرگی طحال در کودکان ۲ تا ۹ ساله همیشه بیش از ۷۵٪ ولی در افراد بالغ، به علت داشتن ایمنی نسبی، از این حد پایین‌تر است.

مشخص نمودن منطقه‌ی مالاریایی از لحاظ اندمیسیته‌ی مفید است، زیرا مالاریای فرابومی (هیپراآندمی) برای جامعه به مراتب از هلوآندمی خطرناک‌تر بوده، در نتیجه با اجرای برنامه‌ی ناقص کنترل بیماری در منطقه‌ی هلوآندمی این امکان وجود دارد که مالاریا به شکل فرابومی (هیپراآندمی) در آید و در نتیجه مردم کمتر در معرض عفونت قرار گیرند و بیماری در منطقه، شیوع بیشتری پیدا کند. بر اساس تخمین تمام عوامل انتقال و واکنش اجتماع‌های انسانی تقسیم‌بندی عمومیت‌دیگری مورد بحث است که از نظر اپیدمیولوژی بیماری به دو نوع مالاریای پایدار^۳ و مالاریای ناپایدار^۴ تقسیم می‌شود که با برنامه‌ی کنترل یا ریشه‌کنی مالاریا انطباق دارد، زیرا به طور کلی ریشه‌کنی مالاریای پایدار از ریشه‌کنی مالاریای ناپایدار دشوارتر است.

ویژگی‌های همه‌گیری‌شناختی مالاریای پایدار - ناقل بیماری با طول عمر متوسط یا زیاد در منطقه وجود دارد؛ عادت خونخواری ناقل از انسان زیاد است و جهت انتقال بیماری در اکثر ماه‌های سال حرارت محیط مناسب می‌باشد. بیماری به طور معمول در شکل فرابومی (هیپراآندمی) یا هلوآندمی دیده می‌شود. بنابراین، هنگام بروز اپیدمی در منطقه بعید است افراد از ایمنی نسبی پایدار برخوردار شوند. به‌استثنای کودکان، تمام مردم نسبت به

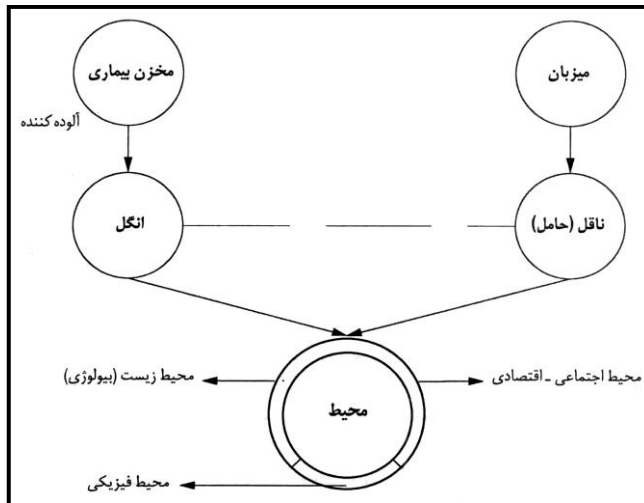
¹ Chain of causation

² Holoendemic

³ Stable malaria

⁴ Unstable malaria

عفونت مجدد مقاوم هستند. انگل غالب منطقه، پلاسمودیوم فالسیپاروم است. کنترل بیماری مالاریا بسیار مشکل بوده، مبارزه با لارو مؤثر نمی‌باشد. با وجود آنکه کانون‌های تکثیر لارو، کوچک هستند، انتقال بیماری ادامه می‌یابد. در ایران مالاریا در شکل ناپایدار دیده می‌شود و فقط در مناطق انتشار آنوفل فلوویاتیلیس پایداری متوسط است. پایداری مالاریا در دنیا به درجه‌های مختلف دیده می‌شود.



شکل ۱- زنجیره‌ی انتقال بیماری مالاریا

۲- **مالاریای همه‌گیر** - همه‌گیری بیماری بیشتر در مناطق مالاریای ناپایدار رخ می‌دهد، یعنی در مناطقی که کوچکترین تغییرها در هر یک از عوامل انتقال، تعادل را بر هم می‌زند. در این گونه مناطق، ایمنی مردم در مقابل بیماری ناچیز است. همچنین امکان دارد در ضمن یا تعقیب یک برنامه‌ی مبارزه‌ی ناموفق، اپیدمی مشاهده شود.

راه‌های انتقال بیماری:

۱- انتقال مستقیم و طبیعی^۱:

۱-۱- انتقال به طور طبیعی از طریق نیش پشه‌ی آلوده

۱-۲- انتقال از طریق جفت مادر. وفور این نوع انتقال مالاریا به نسبت نادر و اهمیت اپیدمیولوژی آن

ناچیز است.

۲- انتقال مستقیم مالاریا توسط انسان^۱: عفونت مالاریا ممکن است به روش مکانیکی و توسط انسان به‌طور تجربی، اتفاقی و یا به‌منظور درمانی صورت گیرد. این انتقال در تمام حالت‌های تلقیح انگل از راه داخل جلدی، درون ماهیچه‌ای یا داخل وریدی صورت می‌گیرد.

¹ Direct transmission

- ۱-۲- مالاریای تجربی^۲: این روش برای انجام مطالعه‌های ایمنی‌شناختی، ارزشیابی داروها، روش‌های درمانی و بررسی دیگر ویژگی‌های زیست‌شناختی انگل مالاریا بکار می‌رود.
- ۲-۲- مالاریای اتفاقی^۳: در این مورد حالت‌های مختلفی مشاهده می‌شود:
- ۱-۲-۲- مالاریای اتفاقی در آزمایشگاه بوسیله‌ی نیش آنوفل‌های آلوده به پلاسمودیوم انسانی و یا پلاسمودیوم میمون مشاهده می‌شود.
- ۲-۲-۲- مالاریای اتفاقی که در معتادان به هروئین یا مرفین و غیره عارض می‌شود و در آن، آلودگی از راه سرنگ‌های آلوده منتقل می‌گردد.
- ۳-۲-۲- مالاریای اتفاقی از راه انتقال خون. مسأله‌ی ایجاد مالاریا از راه انتقال خون به علت توسعه‌ی برنامه‌های انتقال خون و همچنین مراحل نهایی برنامه‌ی ریشه‌کنی مالاریا در بعضی کشورها اهمیت بیشتری پیدا کرده است.
- ۳-۲- مالاریای درمانی^۴: پیش از این به عنوان وسیله‌ی ایجاد شوک در امراض روانی یا در درمان بعضی عفونت‌ها به کار می‌رفت.

نحوه سنجش مالاریا

شیوع - شیوع مالاریا در یک محل و در یک مقطع زمانی معین را با معاینه‌ی یک نمونه‌ی جمعیت از نظر بزرگی طحال یا وجود انگل در خون آنها می‌توان برآورد کرد. نتایج بدست آمده با شاخص‌های زیر بیان می‌شوند:

میزان طحالی^۵: عبارت است از نسبت کودکان ۲ تا ۱۰ ساله‌ای که طحال بزرگ داشته باشند. میزان طحالی برای سنجش آندمیسیته‌ی مالاریا در جامعه بفرآوانی بکار گرفته می‌شود.

متوسط بزرگی طحال: این شاخص نوع آراسته‌تر میزان طحالی است و بر متوسط بزرگی دلالت می‌نماید. متوسط بزرگی طحال برای مالاریاسنجی^۶، شاخص سودمندی است.

میزان انگلی: عبارت است از نسبت کودکان ۲ تا ۱۰ ساله‌ای که انگل مالاریا در گستره‌ی خون آنها دیده شده است.

شاخص تراکم انگل: این شاخص نشان دهنده‌ی متوسط پارازیمی (وجود انگل در خون) در نمونه‌ای از یک گروه به طور کامل معین جمعیت است. برای محاسبه‌ی این شاخص تنها شماره‌ی گستره‌های مثبت در مخرج کسر قرار داده می‌شوند.

میزان انگلی شیرخواران: عبارت است از نسبت شیرخواران کمتر از یک ساله‌ای که انگل مالاریا در گستره‌ی خون آنها دیده شده است. این میزان حساسترین شاخص انتقال تازه‌ی مالاریا در یک محل به شمار می‌رود. اگر به مدت

¹ Induced malaria

² Experimental malaria

³ Accidental malaria

⁴ Malaria therapy

⁵ Spleen rate

⁶ Malariariometry

سه سال پشت سر هم میزان انگلی شیرخواران در جایی صفر باشد، عدم انتقال مالاریا در آن محل محسوب می‌شود، حتی اگر آنوفل ناقل در انتقال پیشین همچنان در محل باقی‌مانده باشد.

میزان نسبتی بیماران^۱: چون تعیین میزان ابتلا به مالاریا، جز در مواردی که تشخیص و گزارش‌دهی درباره‌ی هر دو مورد بصورت کامل انجام شود، دشوار است، میزان نسبتی بیماران، بکار گرفته می‌شود، که عبارت است از شمار بیماران که به عنوان مالاریای بالینی تشخیص داده می‌شوند، به ازای یک‌صد بیمار معاینه شده در بیمارستان‌ها یا درمانگاه‌ها. این میزان یک شاخص خام است، زیرا بیماران را مرتبط با توزیع زمانی و مکانی آنها در نظر نمی‌گیرد.

بروز - با کاهش مالاریا و انجام مراقبت از آن، ابزارهای معمول ارزشیابی مالاریا (که پیشتر ذکر شد) دیگر نسبت به ردگیری موارد مالاریای باقی‌مانده در جامعه حساسیت نشان نمی‌دهند و لازم است که مالاریا، نه در یک نمونه از جمعیت بلکه در همه‌ی جمعیت سنجیده شود و آن هم نه بصورت دوره‌ای بلکه با روشی پیوسته. از این رو اصطلاح سنجش از شیوع به بروز تغییر یافته، اینک شاخص‌هایی مانند بروز سالانه‌ی انگل و بروز سالانه‌ی فالسیپاروم برای اندازه‌گیری بروز مالاریا در جامعه بکار گرفته می‌شود.

شاخص‌های مربوط به ناقل - بررسی مالاریا بدون کاوش‌های مربوط به حشره‌ی ناقل کامل نیست. بعضی شاخص‌های مهم ناقل عبارتند از:

شاخص خون انسان^۲: عبارت است از نسبت پشه‌های آنوفل که به تازگی خون انسان را خورده‌اند و در معده‌ی آنها خون انسان هست. این شاخص درجه‌ی انسان‌دوستی (آنتروفیلیسم) پشه را نشان می‌دهد. میزان اسپوروزوئیت: عبارت است از نسبت آنوفل‌های ماده‌ای که در غدد بزاقی آنها اسپوروزوئیت یافت می‌شود. تراکم پشه: این شاخص به طور معمول بصورت شماره‌ی پشه‌هایی که در یک ساعت توسط یک نفر گرفته شده بیان می‌گردد.

میزان گزش انسان توسط پشه^۳ (تراکم گزش): عبارت است از متوسط گزش‌های آنوفل در یک روز برای هر یک نفر - این شاخص بوسیله‌ی ناقل‌های صید شده‌ی استاندارد بر طعمه‌های انسانی تعیین می‌شود. میزان تلقیح: عبارت است از میزان گزش انسان ضرب در میزان اسپوروزوئیت‌های آلوده کننده. همه‌ی این میزان‌ها در سنجش‌های کمی مالاریا و ترسیم مجموع نمای همه‌گیری‌شناختی مالاریا بکار می‌روند.

شاخص‌های مربوط به مراقبت از مالاریا - برابر تعریف، مراقبت از بیماری شامل بررسی مداوم همه‌ی جنبه‌های بروز و گسترش بیماری می‌باشد که با کارساز بودن مبارزه با بیماری بستگی دارد. از جمله‌ی این کارها کاوش‌های محلی و گردآوری منظم اطلاعات است. شاخص‌های زیر در مراقبت اپیدمیولوژی از بیماری مالاریا بفرآوانی بکار گرفته می‌شوند:

میزان بروز سالانه‌ی انگل^۴:

¹ Proportional case rate

² Humam Blood index

³ Man biting rate

⁴ Annual Parasite Incidence (API)

$$\text{بروز سالانه‌ی انگل} = \frac{\text{موارد تأیید شده در مدت یک سال}}{\text{جمعیت زیر مراقبت}} \times 1000$$

بروز سالانه‌ی انگل یک اندازه‌گیری پیچیده‌ی بروز مالاریا در جامعه است و برپایه‌ی مراقبت فعال و غیرفعال (پاسیو) جدی قرار دارد، برای این کار باید، بیماری بوسیله‌ی آزمایش خون تأیید شود. میزان آزمایش خون در سال^۱:

$$(ABER) = \frac{\text{شماره‌ی گستره‌های آزمایش شده}}{\text{جمعیت}} \times 1000$$

در سال ۱۹۶۴ کمیته‌ی کارشناسی سازمان جهانی بهداشت درباره‌ی مالاریا توصیه نمود که شماره‌ی گستره‌هایی که در هر ماه آزمایش می‌شود باید دست‌کم برابر ۱٪ جمعیت باشد. در برنامه‌ی عملیاتی تغییر یافته این رقم دست‌کم ۱۰٪ در سال تعیین شده است.

میزان آزمایش خون سالانه یک شاخص کارسازی عملیات است. بروز سالانه‌ی انگل به میزان آزمایش خون در سال بستگی دارد، اگر شماره‌ی گستره‌های خون به اندازه‌ی کافی و به طور منظم بدست آید و آزمایش شود، بروز دقیق انگل در سال بدست خواهد آمد.

بروز سالانه‌ی فالسیپاروم^۲ - به علت پدید آمدن دشواری‌های مربوط به فالسیپاروم داده‌های مربوط به این انگل نسبت به کل بیماران و بیماران مالاریایی جداگانه گردآوری می‌شود. شاخص‌های دیگر - میزان مثبت بودن گستره‌ها^۳ و میزان گستره‌های فالسیپاروم^۴، شاخص‌های سودمندی هستند. این دو شاخص، اطلاعاتی درباره‌ی روند انتقال مالاریا بدست می‌دهند. علاوه بر این موارد، برخی دیگر از شاخص‌های مالاریاسنجی مانند، ضریب طحالی، میزان انگلی، و میزان انگلی شیرخواران هم پیش از این شرح داده شدند.

پیشگیری و کنترل

پیشگیری اولیه

پیشگیری مالاریا دامنه‌ی وسیعی دارد. اگر هدف، پیشگیری فردی باشد، می‌توان از ساده‌ترین وسایل استفاده کرد. ولی اگر منظور مبارزه‌ی منطقه‌ای است، عملیات وسیعتری مانند سمپاشی، مبارزه با لارو و غیره را ایجاب می‌نماید.

¹ Annual Blood Exam Rate (ABER)

² Annual Falciparum Incidence (AFI)

³ Side Positive Rate (SPR)

⁴ Slide Falciparum Rate (SFR)

اگر هدف ریشه‌کنی مالاریا در یک منطقه یا یک کشور است، باید عملیات را با وسعت، دقت و مرحله‌بندی کاملتری انجام داد. بیشتر روش‌های پیشگیری بر چهار هدف عمده استوار هستند:

- ۱- حذف انگل مالاریا از میزبان انسانی؛ ۲- جلوگیری از تماس پشه با انسان؛ ۳- کاهش منابع تکثیر پشه (مبارزه با لارو پشه)؛ و ۴- مبارزه با آنوفل بالغ.
- برای رسیدن به اهداف بالا، روش‌های پیشگیری انفرادی و جمعی، شامل روش‌های بهسازی محیط، کنترل شیمیایی، بیولوژیکی و ژنتیکی بکار می‌رود.

حذف انگل مالاریا در میزبان انسانی

پیشگیری دارویی - پیشگیری دارویی (شیمیوپروفیلاکسی) به عنوان پیشگیری از بیماری، سال‌های متمادی بکار برده شده است و پیشگیری قطعی بیماری نیاز به دارویی دارد که بعد از ورود اسپروزوئیت به میزبان از سیر تکاملی و سریع آن جلوگیری کند. در حال حاضر چنین دارویی در دسترس نمی‌باشد. داروهایی مانند پریماکین^۱ و پروگوانیل^۲ مانع سیر تکاملی انگل در سلول‌های کبدی - قبل از ورود آن به مرحله‌ی خونی - می‌شوند، ولی به علت اثر سمی دارو و مقاومت به گونه، توزیع همگانی نمی‌شود. کلروکین^۳ مانع ادامه‌ی سیر تکاملی انگل در گلبول‌های قرمز و پیدایش علائم بالینی بیماری می‌گردد و به عنوان پیشگیری و درمان به مقدار زیاد و بی‌رویه طی سال‌های طولانی توزیع شد که منجر به مقاومت انگل در برابر این دارو گردید. کینین^۴ جهت پیشگیری مصرف نمی‌شود. مفلوکین^۵ برای پیشگیری همگانی توزیع نمی‌شود، بلکه جهت پیشگیری فردی، به افرادی که به مناطق بومی (آندمی) - بویژه مناطق پلاسمودیوم فالسیپاروم مقاوم - مسافرت می‌کنند، تجویز شده‌است.

کاربرد پیشگیری دارویی به موقعیت محلی، گونه‌ی انگل، حساسیت انگل در مقابل دارو، آندمیسیته‌ی بیماری، درصد پوشش مردم، نوع دارو، مدت توزیع و نظم آن بستگی دارد. از مشکل‌های دیگر پیشگیری دارویی، هزینه زیاد، مشکل توزیع و پذیرش مردم می‌باشد. به علت وجود این مشکل‌ها، پیشگیری دارویی همگانی در مناطق بومی در حال حاضر توصیه نمی‌شود. فقط در موارد استثنایی برای دو گروه آسیب‌پذیر (یعنی زنان باردار، بویژه بارداری نوبت اول و کودکان سنین پایین) پیشگیری دارویی تجویز می‌شود و یا بر آن تاکید می‌گردد و همچنین در افراد غیرایمنی که به مناطق آلوده مسافرت می‌کنند، اجرا می‌گردد.

مایه کوبی - بیش از بیست سال است که جهت پیشگیری بیماری به تهیه‌ی واکسن اهمیت خاص داده می‌شود، ولی تهیه‌ی واکسن خیلی پیچیده و وقت‌گیر است. برای تهیه‌ی واکسن مفیدی جهت پیشگیری همگانی راه درازی در پیش است، اگرچه بررسی‌های بالینی آن در دست اجرا می‌باشد. واکسن مالاریا برای سه مرحله از سیر تکاملی انگل بویژه برای پلاسمودیوم فالسیپاروم، (به علت وخامت و شیوع زیاد آن) تهیه شده است که در زیر توضیح داده می‌شود:

¹ Primamquine

² Proguanil

³ Chloroquine

⁴ Quinine

⁵ Mefloroquine

۱- واکسن برای مرحله اسپروزوئیت: عفونت مالاریا به دنبال ورود اسپروزوئیت از طریق نیش پشه‌ی آلوده صورت می‌گیرد. این نوع واکسن سبب می‌شود که عفونت متوقف شود و از پیدایش علائم بالینی و انتقال بعدی بیماری جلوگیری گردد.

۲- واکسن برای مراحل غیرجنسی: واکسن برای مراحل غیرجنسی انگل در خون تهیه شده، سبب از بین رفتن مروزوئیت‌ها و مانع رسیدن آنان به گلبول‌های قرمز خون و ادامه‌ی سیر تکاملی انگل می‌شود و تأثیری بر مرحله‌ی نسجی انگل در کبد ندارد، ولی مانع بروز علائم بالینی بیماری می‌گردد.

۳- واکسن برای گامتوسیت‌ها: واکسن سبب از بین رفتن گامتوسیت‌ها و مانع انتقال بیماری می‌شود. بنابراین، به طور مستقیم سبب حفاظت فرد واکسینه نمی‌شود.

ترکیبی از این سه نوع واکسن مورد توجه می‌باشد که در مراحل مختلف سیر تکاملی انگل ایجاد محافظت می‌کند. حتی اگر برای مالاریا واکسن مؤثر و مفیدی کشف و توزیع شود، پیشگیری بیماری و درمان بیماران باید از طریق ادغام فعالیت‌های ضد مالاریایی در شبکه‌ی خدمات بهداشتی - درمانی انجام شود.

جلوگیری از تماس پشه با انسان

چندین روش و تکنیک محافظتی وجود دارد که اگر به طور دائم بکار گرفته شود سبب کاهش تماس انسان با پشه و در بعضی موارد باعث نابودی پشه می‌شود.

پشه‌بند- با توجه به اینکه فعالیت خونخواری آنوفل از غروب آفتاب تا قبل از طلوع ادامه دارد، استراحت در درون پشه‌بند، مانع نیش‌زدن پشه‌ها می‌گردد. در بررسی‌های انجام گرفته در مناطق بومی مالاریا در سال‌های اخیر مشاهده شده که کاربرد پشه‌بند بویژه آغشته به حشره‌کش‌های گروه پیرتروئید، مانند پرمترین، مانع مفیدی است که از تماس پشه با انسان جلوگیری می‌کند. در بعضی از این مطالعه‌ها استفاده از پشه‌بند آغشته به حشره‌کش سبب کاهش تعداد پشه‌ها و میزان بروز بیماری شده است. حتی اگر پشه‌بند پاره یا ناقص هم نصب شده باشد، باعث می‌شود که از بیماری‌هایی که از طریق حشره‌ها، مانند مگس، شپش و کک منتقل می‌شود، جلوگیری کند. پشه‌بند بافته شده از نایلون یا پلی‌اتیلن را در محلول ۱۵ تا ۲۵ لیتر حشره‌کش با غلظت ۱ تا ۲٪ که در یک ظرف پلاستیک یا آلومینیوم تهیه شده به مدت یک دقیقه خیس کرده، سپس آن را پهن می‌کنند تا خشک شود. اثر حشره‌کشی آن ۶ تا ۱۲ ماه دوام دارد. بهترین روش آغشته کردن پشه‌بند در محل کاربرد آن در روستا است که بین مردم توزیع می‌گردد. تمام این فعالیت‌ها بوسیله‌ی مأمور بهداشت روستا انجام خواهد شد.

در یک برنامه‌ی پیشگیری، بیش از دو میلیون پشه‌بند آغشته به سم در چند استان کشور چین توزیع شده است. در افرادی که از پشه‌بند استفاده کردند، مالاریا ۸۷٪ کاهش یافته است. در ویتنام این برنامه برای چهارهزار نفر اجرا شده و کاهش موارد مالاریا همزمان با استفاده از پشه‌بند آغشته به سم، ۸۰٪ بوده است. کاهش بهای پشه‌بند و حشره‌کش مصرفی، سبب مصرف بیشتر آن توسط گروه‌های کم درآمد جامعه خواهد شد. همچنین می‌توان از پرده‌های آغشته به سم استفاده نمود.

دفع‌کننده‌ها^۱ - مصرف دورکننده‌ها مانند دیت^۲ با قیمت ارزان و با اثر طولانی (تا ۱۰ ساعت) بر ضد حشره‌های نیش‌زن مؤثر بوده است. این مواد بصورت پماد برای استعمال جلدی در قسمت‌های باز بدن، مانند گردن، زانو و مچ دست و پا و بصورت محلول برای آغشته کردن لباس و وسایل خواب و پشه‌بند بکار می‌روند. صابون محتوی پرمترین و دیت به تازگی در نقاطی از آسیا برای اثر حشره‌کشی آن مورد بررسی قرار گرفته است. اسپری پیرتروم^۳ که یک حشره‌کش طبیعی است، سبب نابودی پشه‌های اطراف شخص خوابیده می‌شود. روش‌های تدخینی مانند استفاده از Coil، حشره‌کش مؤثری می‌باشد.

نصب توری^۴ - وسیله‌ی استحضافی فردی و خانوادگی مناسبی به شمار می‌رود. تمام منافذی که اجازه‌ی ورود به پشه‌ها را می‌دهند، مانند در، پنجره، سوراخ‌ها و منافذ مختلف باید با توری پوشانده شوند.

البسه - البسه‌ی محافظ در شرایط اختصاصی و مواردی که افراد به علت حرفه‌ی خود مجبور هستند که در ساعات‌های حمله و گزش پشه‌ها در خارج باشند، (مانند سربازان و کارگران)، ارزش نسبی دارد.

انتخاب محل زندگی^۵ - محل سکونت دائمی یا موقت نباید همجوار با محل تکثیر پشه‌ها باشد. انتخاب مسکن مناسب اهمیت زیادی دارد.

انحراف پشه‌ها از انسان به طرف حیوان‌ها^۶ - سبب کاهش تماس پشه با انسان می‌شود.

مبارزه با لارو پشه‌ها و کاهش منابع لاروی

روش‌های مکانیکی^۷ - روش‌های مکانیکی یا فیزیکی از قدیمی‌ترین روش‌های مبارزه با لارو پشه‌ها و کنترل مالاریا به‌شمار می‌روند. به‌طور کلی، هدف روش‌های مکانیکی عبارت است از جلوگیری از ایجاد لانه‌های لاروی، از بین بردن لانه‌های موجود در اطراف اماکن انسانی از راه زهکشی^۸، پر کردن و از بین بردن گودال‌ها، حلب‌های خالی، حوض، و پوشش در یا سرپوش برای چاه‌ها و تانکر آب خانه‌ها. کاشتن درخت اکالیپتوس در نواحی باتلاقی سبب خشک‌شدن باتلاق می‌شود. عدم توجه به بهداشت محیط در هنگام توسعه‌ی شهر یا روستا، احداث جاده‌ها، برقراری نظام آبیاری و حفر چاه‌های آب، مخاطره‌آمیز می‌باشد. این گونه برنامه‌ها در مناطق مالاریا خیز خطر بیماری را دو چندان می‌کند و برای ناقلان شهری فرصت مناسبی بوجود می‌آورد.

کنترل شیمیایی - کنترل شیمیایی شامل کاربرد مواد نفتی در سطح لانه‌های لاروی و لاروکش‌های شیمیایی از گروه ترکیب‌های ارگانوفسفره مانند تمفوس^۹ می‌باشد.

¹ Repellents

² MIN. Diethyl Toluamide (DEET)

³ Pyrethrum

⁴ Screening

⁵ Site selecting

⁶ Zoo prophylaxis

⁷ Mechanical methods

⁸ Drainage

⁹ Temephos abate

روش‌های بیولوژیکی^۱ - روش‌های بیولوژیکی شامل بکارگیری شکارچی‌ها^۲، مانند ماهی‌های لاروخوار (ماهی گامبوزیا که از قدیم کاربرد آن معمول بوده است و ماهی آفانیوس^۳ بومی جنوب ایران است) و پاتوژن‌ها^۴ در مبارزه با لارو پشه‌ها مؤثر بوده، بصورت تجاری در دسترس می‌باشند. نظر به اینکه کاربرد حشره‌کش‌ها باعث بروز مقاومت ناقل در مقابل آنان و همچنین سبب آلودگی محیط زیست انسان و دیگر موجودات می‌شود، کاربرد پاتوژن‌ها جهت جانشینی مورد تأکید است. کاربرد باسیل در مناطقی که دارای لانه‌های لاروی محدود می‌باشد، مؤثر بوده و تکرار آن در نوع پودر و تابل یا گرانول و غیره لازم است.

مبارزه با آنوفل بالغ

حشره‌کش‌های ابقایی^۵ - در این روش از خاصیت حشره‌کشی بعضی مواد شیمیایی که از راه تماس یا تدخین و تماس، سبب مرگ و میر پشه‌ها و دیگر حشره‌ها می‌گردند، استفاده می‌شود. برای این منظور تمام سطوح اماکن و پناهگاه‌هایی که در محل استراحت موقت یا دایم پشه‌ها شناخته شده‌اند (اعم از سطوح داخلی یا خارجی پناهگاه‌های دایم و موقت و غیره)، با ماده‌ی حشره‌کش سمپاشی می‌شوند. بدین ترتیب حشره‌کش، از یک طرف با تأثیر تدریجی و مستمر موجب مرگ و میر در پشه‌ها و پایین آمدن یا به صفر رسیدن تعداد آنان می‌گردد و از طرف دیگر با کوتاه کردن طول عمر پشه‌ها باعث می‌شود که سیر تکاملی انگل مالاریا در پشه‌ها انجام نگیرد، و در نتیجه، انتقال مالاریا قطع شود. انتخاب نوع و مقدار حشره‌کش و تناوب سمپاشی بستگی به حساسیت پشه‌ها به مواد حشره‌کش، حداقل مقدار مؤثر و غیرخطرناک و اثر ابقایی آن حشره‌کش، فصل انتقال مالاریا در منطقه، شرایط جغرافیایی و ساختمانی آن نقطه و بالاخره امکانات مالی و اجرایی محلی دارد. در چند دهه‌ی اخیر حشره‌کش‌های د.د.ت و مالاتیون با اثر ابقایی طولانی، مهمترین روش ضد مالاریایی در برنامه‌های مبارزه با مالاریا بوده است.

سمپاشی فضایی^۶ - هدف از این روش، کشتن پشه‌های در حال پرواز یا در حال استراحت، با تأثیر از راه تدخین و یا تماس می‌باشد. سمپاشی فضایی را ممکن است در داخل اماکن مسدود یا در فضای خارج انجام داد. حالت اخیر، زمانی است که مسأله‌ی آگزوفیلی و آگزوفازی پشه‌ها مطرح باشد.

روش‌های ژنتیکی^۷ - با اجرای این روش‌ها، حشره برای انهدام خود بکار گرفته می‌شود و تخریب و بر هم زدن جمعیت طبیعی پشه‌ها را باعث می‌گردد. این عمل ممکن است با بکاربردن ژن‌های مخرب صورت گیرد؛ مانند روش عقیم‌کردن^۸ حشره‌ها یا تغییر نسبت جنسی حشره یا دیگر روش‌های ژنتیکی.

¹ Biological methods

² Predators

³ A. Phanius

⁴ B. sphaericus, Bacillus Thuringiensis H-14

⁵ Residual insecticides

⁶ Space spraying

⁷ Genetic manipulations

⁸ Sterilization

پیشگیری ثانویه

تشخیص زودرس و درمان مناسب بیماری - چنانکه توضیح داده شد - در این پیشگیری مد نظر است.

پیشگیری ثالثیه

این بیماری معمولاً منجر به نقص عضو نمی‌شود و نیاز به درمان‌های جراحی و ارتوپدیک ندارد ولی اگر باعث آسیب اساسی کلیه‌ها و نهایتاً عمل جراحی پیوند کلیه شد، پیشگیری سطح سوم به حساب خواهد آمد.

جدول ۲- نحوه‌ی کمپروپرفیلاکسی مالاریا

نام دارو	مورد استفاده	دوز بزرگسالان	دوز اطفال
Atovaquone + Proguanil	به عنوان پیشگیری دارویی، در مناطقی که مالاریای فالسیپاروم مقاوم به کلروکین یا مفلوکین وجود دارد.	۱۰۰/۲۵۰ میلیگرم / دهان/روز (قرص = ۲۵۰ و ۱۰۰)	۱۱-۲۰ کیلوگرم: ۶۲/۵ / ۲۵ میلیگرم ۲۱-۳۰ کیلوگرم: ۱۲۵ / ۵۰ میلیگرم ۳۱-۴۰ کیلوگرم: ۱۸۷/۵ / ۷۵ میلیگرم بیشتر از ۴۰ کیلوگرم: ۲۵۰ / ۱۰۰ میلیگرم
Chloroquine	به عنوان پیشگیری دارویی، در مناطقی که مالاریای حساس به کلروکین و یا صرفاً مالاریای ویواکس وجود دارد.	۳۰۰ میلیگرم / دهان / هفته (قرص = ۱۵۰ میلیگرم)	۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم در هفته (حداکثر ۳۰۰ میلیگرم در هفته)
Doxycycline	به عنوان پیشگیری دارویی، در مناطقی که پلاسمودیوم فالسیپاروم مقاوم به کلروکین یا مفلوکین وجود دارد.	۱۰۰ میلیگرم / دهان / روز (کپسول = ۱۰۰ میلیگرم)	بیشتر از ۸ سال: ۲ میلیگرم به ازای کیلوگرم در روز (حداکثر ۱۰۰ میلیگرم در روز)
Mefloquine	به عنوان پیشگیری دارویی، در مناطقی که مالاریای فالسیپاروم مقاوم به کلروکین وجود دارد.	۲۵۰ میلیگرم / دهان/ هفته (قرص = ۲۵۰ میلیگرم)	کمتر از ۱۵ کیلوگرم: ۵ میلیگرم/کیلوگرم ۱۵-۱۹ کیلوگرم: یک چهارم قرص ۲۰-۳۰ کیلوگرم: نصف قرص ۳۱-۴۵ کیلوگرم: سه چهارم قرص بیشتر از ۴۵ کیلوگرم: یک قرص / هفته
Primaquine	به عنوان پیشگیری دارویی، در مناطقی که عمدتاً مالاریای ویواکس وجود دارد و نیز در درمان عود بیماری	۱۵ میلیگرم / دهان/ روز/۴ روز (قرص = ۱۵ میلیگرم)	۰/۳ میلیگرم / کیلوگرم/ روز/ ۱۴ روز

سایر اقدامات کنترلی

اقداماتی که طی طغیان‌ها، همه‌گیری‌ها و پاندمی‌های بیماری باید انجام داد:

- تعیین وسعت و طبیعت همه‌گیری
- مبارزه با حشره بالغ و لارو
- نامساعد کردن شرایط و محیط تکثیر حشره بالغ و لارو
- درمان صحیح بیماران
- استفاده از پشه بند و توری و سایر پوشش‌های محافظ
- کموپروویلاکسی افراد در معرض خطر (جدول ۲)

اقداماتی که طی بروز حوادث و سوانحی نظیر سیل، زلزله، آتشفشان، جنگ و امثال آن باید انجام داد:

طی بروز حوادثی نظیر جنگ و سیل ممکن است بر میزان بروز بیماری افزوده گردد بنابراین در این گونه موارد، باید با آمادگی و دقت بیشتری به اقدامات پیشگیرنده پرداخته شود.

چند نکته

مالاریا یکی از بیماری‌های قابل پیشگیری و درمان‌پذیر است که متأسفانه هر نیم ساعت یکی از کودکان جهان را به کام مرگ فرو می‌برد، سالانه یک میلیون نفر که عده کثیری از آنان شیرخواران، کودکان و زنان باردار می‌باشند را از بین می‌برد و اغلب این موارد در قاره آفریقا رخ می‌دهد. در گذشته‌ای نه چندان دور، سالانه بیش از ۱۵۰۰۰ مورد آن در کشور ایران رخ می‌داد ولی هم اکنون به مرحله حذف رسیده است.

منابع

1. World Health Organization, Malaria Fact sheet. Updated April 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/> . [Last accessed June 2016].
2. World Health Organization, Global Malaria Programme, World malaria report 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf . [Last accessed June 2016].
3. World Health Organization, Global Technical Strategy for Malaria 2016–2030. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/176712/1/9789241564991_eng.pdf?ua=1 . [Last accessed June 2016].
4. Edrissian GhH. Malaria in Iran: Past and Present Situation. Iranian J Parasitol 2006; 1: 1-14.
5. Hemami MR, Sari AA, Raeisi A, et al. Malaria Elimination in Iran, Importance and Challenges. Int J Prev Med 2013; 4: 88–94.
6. Heymann DL. (Edit.). Control of Communicable Diseases Manual, an Official report of the American Public Health Association; 19th Edition, 2008, pp. 373-93.
7. Whit NJ, Breman JG. Malaria, In: Kasper, Braunwald, Fauci ... Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill, Medical publishing division, New York, 19th ed., 2015, pp. 1368-84.
8. Weekly Epidemiological Record, Malaria situation, 2015. World Health Organization. No. 45, 2015, 90, 609–616.

9. Bruce-Chwatt LJ. Essential Malarialogy. 2nd ed., Alden press, Oxford, 1985 p 493.
10. World Health Organization. Malaria control activities in the last 0 years. Wld Hlth Statist Quart 1988; 4:71-3.
11. Zaim M. Malaria control in Iran. Present and future. J Am Mosq Control Assoc 1987; 3:392-6.
12. Faust ECPE, Russell RC. Clinical Parasitology. June 1974 p 890.
13. Motabar M, Tabibzadeh I, Manouchehi AV. Malaria and its control in Iran. Trop Geogr Med 1975; 27: 71-8.
14. World Health Organization. Manual on Practical entomology in Malaria. Part 3: 160, 1975.
15. World Health Organization. Environmental management for vector control. WHO Techni Ser 1980, pp 649-75.
16. World Health Organization. Resistance of vectors and reservoirs of disease to pesticides. WHO, Techn Rep Ser 1986, pp 737-87.
۱۷. زارع م. بررسی وضعیت بیماری مالاریا در کشور از سال ۱۳۷۲ لغایت ۱۳۷۶، نشریه‌ی اداره مبارزه با بیماری‌ها، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی.
۱۸. فقیه م. مالاریاشناسی و ریشه‌کنی مالاریا، انتشارات دانشگاه تهران، شماره ۱۲۵۷، ۱۳۴۸، ص ۷۲۶.
۱۹. معتبر م. بیماری مالاریا در ایران، مجله بهداشت ایران ۱۳۵۵؛ ۵: ۵۲-۶۶.
۲۰. معتبر م منوچهری م. مالاریا و مناطق ساحلی خلیج فارس - دریای عمان، مجله دانشکده پزشکی تهران ۱۳۵۰؛ ۲۹: ۱۶۰-۲.
۲۱. آمار و مستندات موجود در مرکز مدیریت بیماری‌ها تا پایان سال ۱۳۸۶.
۲۲. حاتمی ح. اپیدمیولوژی و کنترل مالاریا، در: کتاب جامع بهداشت عمومی، ویراست سوم، چاپ دوم، انتشارات ارجمند، ۱۳۹۴، صفحات ۱۲۲۹-۱۲۱۴.

تب مالت

دکتر علی اصغر کلاهی

تب مالت (بروسلوزیس)، یک بیماری سیستمیک باکتریایی مشترک بین انسان و حیوانات (زئونوز) است (۱). نام‌های دیگر بیماری شامل تب موج، تب مدیترانه ای و تب دیوانه است. بیماران دارای شکایات غیر اختصاصی مانند تب، سردرد، ضعف، تعریق، لرز، درد مفاصل، افسردگی، کاهش وزن و درد عمومی بدن هستند. تب الگوی مشخصی ندارد ممکن است مداوم، متناوب یا نامنظم و با دوره های متفاوت ظاهر شود. شروع بیماری ممکن است به صورت حاد، یا تدریجی ظاهر شود و حتی بصورت مزمن درآید (۲).

تشخیص بیماری برای نظام مراقبت مطابق دستورالعمل کشوری به شرح زیر می باشد.

۱. تشخیص مشکوک یا مظنون^۱: وجود علائم بالینی بیماری (تب و لرز، تعریق، ضعف، درد مفاصل) + سابقه تماس با حیوان مشکوک یا مبتلا به بیماری یا با فرآورده های آلوده حیوانی (در ایران ۶۰٪ موارد سابقه تماس وجود دارد).

۲. تشخیص محتمل^۲: تشخیص مظنون + تیتراژ آزمایش راییت مساوی یا بالاتر از ۱/۸۰

۳. تشخیص قطعی^۳: جدا کردن ارگانیسم یا افزایش ۴ برابر تیتراژ راییت به فاصله ۲ هفته یا 2ME مساوی یا بالاتر از ۱/۴۰ یا کومبس راییت مثبت (۳).

اهمیت بهداشتی

تب مالت به دلایل زیر دارای اهمیت می باشد:

۱. مشکلات تشخیصی به علت تظاهرات متعدد غیر اختصاصی و درگیری ارگان های مختلف
۲. صدمات اقتصادی به علت سقط جنین، کاهش وزن و شیر در حیوانات
۳. موانع تجارت و صادرات فرآورده های دامی مانند پوست و روده حیوانات
۴. افزایش موارد گزارش شده بیماری در سال های اخیر

عوامل سبب شناسی (اتیولوژی)

بروسلاها باسیل های گرم منفی، کوچک، هوازی و غیر متحرکی هستند که فاقد کپسول واسپورهستند. گونه هایی از بروسلا که برای انسان، بیماریزا هستند، عبارتند از:

¹ Suspected

² Probable

³ Definite

۱. بروسلا ملی تنسیس با سه بیوتیپ که در بز وگوسفند بیشتر است و اکثر موارد تب مالت انسانی در ایران با این عامل است.
۲. بروسلا آبورتس با ۹ بیوتیپ، که در گاو بیشتر است.
۳. بروسلا سوئیس با ۴ بیوتیپ که در خوک بیشتر است.
۴. نوع بروسلا کانیس که موجب اپیدمی در سگ ها می شود و بندرت در انسان دیده می شود(۳).
۵. بروسلا کانیس و سوئیس را که تاکنون در ایران گزارش نشده است (۲).

اپیدمیولوژی توصیفی و رویداد بیماری

دوره نهفتگی

دوره کمون بیماری بسیار متغیر است ولی معمولا ۵ تا ۶۰ روز (۳-۱ هفته) می باشد. بندرت چند ماه و حتی ۱۷ ماه هم گزارش شده است.

سیر طبیعی

در صورتی که تعداد ارگانسیم های مهاجم بروسلائی، زیاد نباشد، سیستم ایمنی می تواند با دفاع خود مانع تشکیل گرانولوم شود و عفونت بدون علامت ایجاد شود. در مجموع موارد بدون علامت بروسلوز، حدود ۱۲ برابر موارد علامت دار برآورد شده است. زمانی که تعداد میکرو ارگانسیم زیاد باشد در صورتی که درمان در طول ۳-۴ هفته پس از شروع عفونت، آغاز شود، گرانولوم های کوچک، از بین می روند و بهبودی کاملی حاصل می شود. در صورت عدم درمان، گرانولوم های کوچک، می توانند به یکدیگر وصل شده و گرانولوم های بزرگتری را تشکیل دهند که سرانجام، چرکی شده به صورت منبعی برای باکتری های مکرر بعدی در آیند. علائم بیماری تب مالت تا حد زیادی به نوع بروسلا وابسته است، علائم متنوع بوده و دارای چهره های مختلف می باشد.

بطور کلی علائم بیماری شامل، تب، لرز، تعریق، سردرد، خستگی، بی حالی، ضعف عمومی، کاهش وزن، درد مفاصل و کمر، درد های شکمی و بزرگ شدن کبد و طحال می باشد. بر اساس شدت علائم ممکن است بیماری به یکی از صورت های زیر مشاهده گردد:

- ۱- عفونت بدون علامت ۲- بروسلوز حاد ۳- تحت حاد ۴- بیماری موضعی ۵- بروسلوز عود کننده ۶- بروسلوز مزمن ۷- بروسلوز ناشی از تلقیح واکسن حیوانی

عوارض بروسلوز حاد، در ۳۰-۱۰٪ موارد، دیده می شود. البته عوارض ناشی از بروسلا آبورتوس یا سوئیس، در صورت تشخیص و درمان، طی هفته های اول بیماری، کمتر از ۱٪ می باشد ولی در صورتی که تشخیص و درمان بیماری بیش از دو ماه به تاخیر افتد، عوارض افزایش می یابد. این عوارض در هر عضو یا ارگانی و در هر مرحله ای از بیماری و حتی در بیمارانی که تحت مراقبت هستند می تواند بروز نماید و از طرفی ممکن است این بیماری از ابتدا با بعضی از عوارض خود ظاهر شود. بیماری تب مالت بدون درمان، تنها در ۱۵٪ موارد بیش از سه ماه، تداوم

می‌یابد و میزان مرگ ناشی از بیماری حاد، در حدود ۲٪ می‌باشد (۲).

انتشار جغرافیائی

وضعیت جهانی و منطقه ای بیماری

بروسلوز، در نقاط مختلف جهان، توزیع یکسانی ندارد و از ۰/۰۳ تا ۱۶۰ نفر در هر یکصد هزار نفر جمعیت، متفاوت است و در کشورهای حوزه مدیترانه، بالکان، خلیج فارس، خاورمیانه و آمریکای مرکزی و جنوبی از شیوع بیشتری برخوردار است و در مجموع در کشورهای در حال توسعه، شیوع بیشتری دارد و در کشورهای صنعتی جهان تا حدود زیادی ریشه کن شده است (۴). هر سال حدود ۵۰۰/۰۰۰ مورد به سازمان جهانی بهداشت گزارش می‌شود (۵).

تخمین زده می‌شود که این آمار تنها ۴٪ موارد بیماری در جهان را شامل می‌شود و ۹۶٪ موارد بیماری گزارش نمی‌شود (۲). سازمان جهانی بهداشت هم بروز واقعی بیماری را ۲۵-۱۰ برابر بیشتر از موارد گزارش شده برآورد می‌کند (۶). در آخرین گزارش در دسترس منطقه مدیترانه شرقی سازمان جهانی بهداشت از ۲۳ کشور این منطقه تنها از دو کشور بحرین و قبرس موردی از تب مالت گزارش نشده است. بیشترین گزارش بیماری به ترتیب از پنج کشور سوریه، عراق، ترکیه، ایران و عربستان سعودی می‌باشد (۷).

وضعیت بیماری در ایران

تب مالت یک بیماری بومی ایران است که از ۳۵۰۰ سال قبل در شمال ایران وجود داشته است (۸). با وجود تلاش‌های زیاد برای ریشه کنی، بیماری هنوز جزء ۲۰ بیماری اول کشور می‌باشد (۹). بطوریکه میزان بروز گزارش شده بیماری در سال ۱۳۹۳ برابر ۲۶ در یکصد هزار نفر جمعیت بود. ولی بیماری در کشور توزیع یکسانی ندارد، همانطور که در جدول شماره ۱ دیده می‌شود توزیع بیماری بر حسب گزارشات دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور از بیشترین میزان در کردستان تا کمترین میزان در هرمزگان متغیر است (۱۰). البته باید توجه داشت که اهتمام گزارش دهی دانشگاه‌ها و به تبع آن دقت و درستی آنها یکسان نمی‌باشد. به نظر می‌رسد که گزارشات دانشگاه‌های بزرگ از جمله دانشگاه‌های واقع در تهران کمتر قابل اطمینان باشد.

توجه به توزیع استانی نشان می‌دهد که بروز بیماری با هیچکدام از اقلیم‌های موجود در ایران انطباق ندارد. هر چند کانون عمده بیماری غرب کشور می‌باشد، و هر چه به طرف شرق می‌رویم از بروز بیماری کاسته می‌شود، ولی در این روند استثناهایی نیز مشاهده می‌شود. بروز بیماری تابعی از ایمن‌سازی دام‌ها و رفتار مردم در مصرف فراورده‌های دامی پاستوریزه نشده می‌باشد. این فرضیه با بالا بودن بروز بیماری در روستاها تأیید می‌شود زیرا به نظر می‌رسد که مصرف فرآورده‌های دامی غیر پاستوریزه در مناطق روستائی بیشتر از شهرها بویژه شهرهای بزرگ می‌باشد. در مورد ایمن‌سازی دام‌ها مطالعات نشان می‌دهد که با افزایش ایمن‌سازی دام‌ها، موارد تب مالت انسانی کاهش می‌یابد. بطور مثال نشان داده شده است که با افزایش ایمن‌سازی گوسفند و بز از ۱۷/۵٪ در سال ۱۳۸۱ به

۶۰٪ در سال ۸۷ و در گاو و گوساله از ۵/۶٪ به ۳۸٪، بروز تب مالت انسانی از ۸۶ به ۴۴/۷ در صد هزار نفر کاهش می‌یابد (۱۱). این کاهش در مطالعات دیگر نیز تأیید شده است (۵، ۱۲).

جدول ۱- میزان بروز تب مالت به تفکیک دانشگاه های علوم پزشکی کشور سال ۱۳۹۳*

میزان بروز	نام دانشگاه علوم پزشکی
خیلی بالا (بیش از ۸۹)	کردستان (۱۰۱)، لرستان (۹۷) و همدان (۸۹)
بالا (۶۳-۳۹)	کرمانشاه (۶۳)، زنجان (۶۲)، خراسان جنوبی (۵۳)، آذربایجان غربی (۵۲)، خراسان شمالی (۴۶)، آذربایجان شرقی (۴۵) و خراسان رضوی (۳۹)
متوسط (۳۵-۲۴)	قزوین (۳۵)، مرکزی (۳۴)، سمنان (۳۰)، گلستان (۲۸)، کهکگیلویه و بویراحمد (۲۸)، ایلام (۲۶)، فارس (۲۵) و چهارمحال بختیاری (۲۴)
پائین (۲۰-۷)	اردبیل (۲۰)، اصفهان (۱۸)، کرمان (۱۷)، یزد (۱۵)، مازندران (۱۱)، قم (۷) و خوزستان (۷)
خیلی پائین (۵-۱)	البرز (۵)، بوشهر (۵)، سیستان و بلوچستان (۴)، تهران (۳)، گیلان (۲) و هرمزگان (۱)

* اطلاعات مرکز مدیریت بیماریها، معاونت بهداشت، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

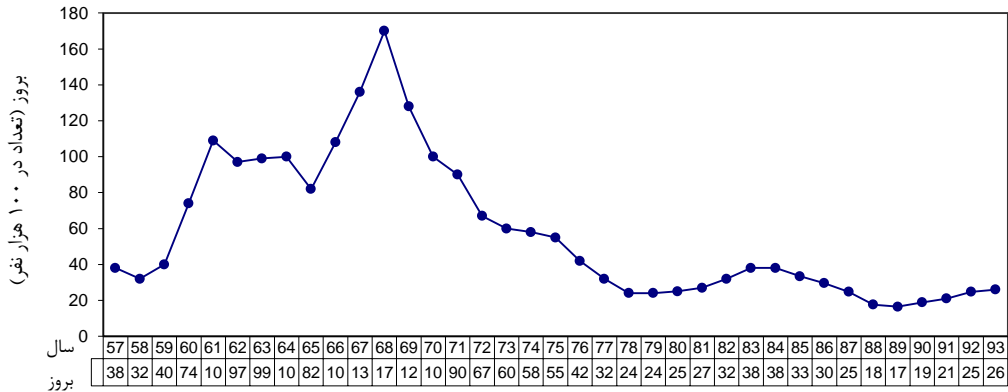
شیوع سرو اپیدمیولوژیکی بروسلوز در کشور

یک یافته ملی واحد در مورد شیوع سرو اپیدمیولوژیکی بروسلوز در کشور وجود ندارد. مطالعات مختلف بر حسب استانهای مختلف، جمعیت عمومی و افراد در معرض خطر، زمانها و روشهای اندازه گیری متفاوت، موجب گزارش اعداد مختلف شده است.

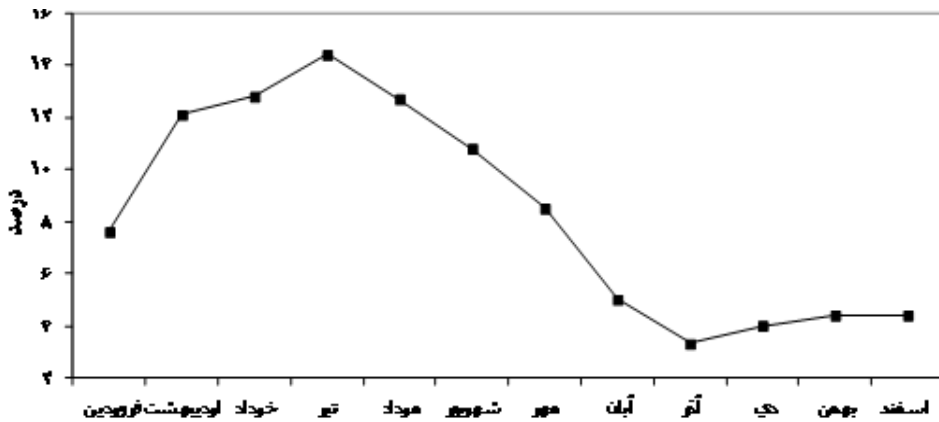
یک مطالعه انجام شده در شیراز نشان داد که شیوع تب مالت در جمعیت عمومی بر اساس سرولوژی با آزمونهای رزبنگال، آگلوتیناسیون رایت ۱/۸۰ و 2ME به ترتیب ۱٪، ۲/۴٪، و کمتر از ۱٪ بود (۱۳). مطالعه‌ای در شهرستان کاشان نیز شیوع آلودگی به تب مالت را ۰/۹ نشان داد (۱۴). مطالعات جدیدتر در کردستان در بین ترکیبی از افراد با خطر بالا و جامعه ۶/۴٪ و در قصابان ۱۲٪ (۱۲)، در جمعیت دامداران، قصابان و کارکنان کشتارگاه ارومیه ۲۱/۵٪ (۸/۳٪ بروسلوز حاد و ۱۳/۲٪ بروسلوز مزمن) (۱۵)، دامداران استان بوشهر ۱۰/۸٪ (۱۶)، کارکنان گواداریها و دامپزشکی شهرستان کرمان ۳/۲٪ دارای سرولوژی مثبت بودند (۱۷). در مجموع میزان شیوع بیماری بر اساس سرولوژی در ایران در مقایسه با سایر کشورهای منطقه مانند عربستان سعودی ۱۵٪ (۱۸)، عراق ۶٪ (۱۹) کمتر است.

اطلاعات موجود ۳۶ سال گذشته بر اساس نظام مراقبت از بیماریها نشان می‌دهد که میانگین بروز گزارش شده بیماری در طی ۳۶ سال اخیر برابر ۵۹/۴ در صد هزار نفر جمعیت بوده است. یعنی بطور متوسط هر سال ۴۷۵۰۰ مورد بیمار داشتیم. کمترین و بیشترین موارد بروز به ترتیب در سال ۱۳۸۹ برابر ۱۷ و در سال ۱۳۶۸ برابر ۱۷۰ مورد در صد هزار نفر جمعیت بوده است. با وجود روند رو به کاهش بیماری، در سالهای اخیر شاهد افزایش میزان بروز دور از انتظار بیماری هستیم (نمودار شماره ۱). در حالیکه انتظار می‌رود با کاهش جمعیت روستائی کشور و

افزایش مصرف فرآورده های لبنی پاستوریزه، بروز بیماری هرچه بیشتر کاهش یابد. عواملی که می تواند در این افزایش بروز موثر باشد، افزایش مسافرت ها، نقل و انتقال بدون کنترل دام در بین استانهای کشور و همچنین از کشورهای همسایه (۱۲) و وجود نقص احتمالی در ایمن سازی دام های جوان است.



نمودار ۱ - روند میزان بروز تب مالت انسانی در ایران از سال ۱۳۵۷ تا ۱۳۹۳



نمودار ۲ - بروز ماهانه موارد تب مالت در کشور - سال ۱۳۸۲

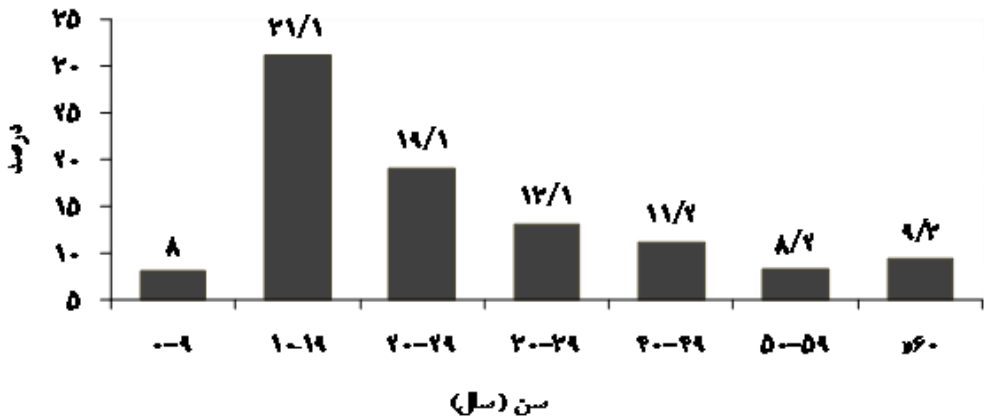
روند زمانی

بیشترین زمان بروز بیماری در فصل بهار و تابستان و کمترین آن در فصل پاییز است. چون فصل زایش دامها است، تماس با جفت و ماحصل بارداری سقط شده، مصرف شیر خام و پنیر تازه و بخصوص آغوز، موجب بروز افزایش موارد بروسلوز حاد در این فصل می گردد. حالت فصلی بیماری در کانون های بروسلوز گوسفندی و تا

حدودی کانون‌های بزی، مشخص‌تر و بارزتر از کانون‌های گاوی می‌باشد و در این رابطه عوامل چندی دخالت دارد که یکی از آنها دوران شیردهی طولانی گاوها است. نمودار شماره ۲ توزیع زمانی بیماری را بر حسب ماه نشان می‌دهد.

تأثیر سن، جنس، شغل و موقعیت اجتماعی

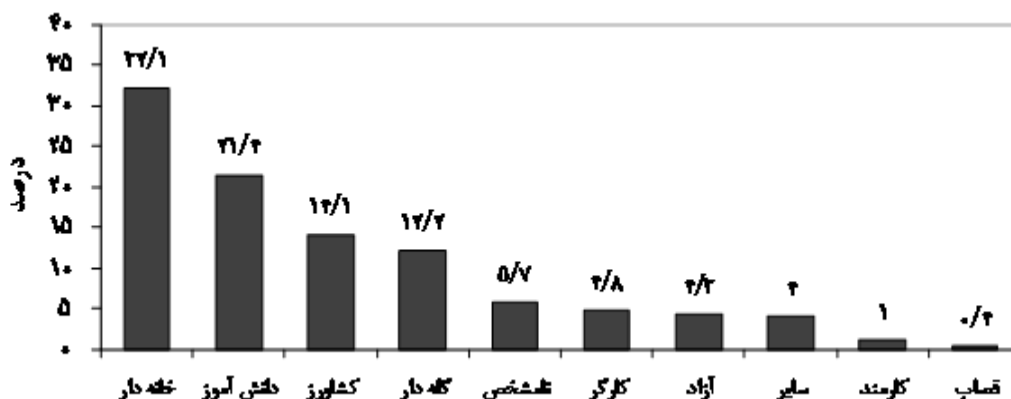
داده‌های کشوری سال ۱۳۹۳، نشان داد که بیشترین گروه مبتلایان در گروه سنی ۵۵ تا ۶۴ سال قرار داشتند. در مقابل داده کشوری سال ۱۳۸۲ این گروه سنی کمترین تعداد مبتلایان را داشت. در سال ۱۳۸۲ بیشترین گروه سنی مبتلایان ۱۹-۱۰ سال بود. میانگین سن ابتلا از ۳۴ سال در کردستان (۲۰)، ۳۷ سال در بابل (۲۱)، گروه سنی ۲۹-۲۰ سال در قم (۲۲) بسیار متغیر می‌باشد. بطور کلی می‌توان نتیجه‌گیری کرد که هیچ گروه سنی از ابتلا مصون نیست، ولی به نظر می‌رسد در مجموع، گروه سنی زیر ۱۰ سال کمترین درصد ابتلا را دارند (۲۳-۲۴). نمودار شماره ۳ توزیع موارد تب مالت بر حسب گروه‌های سنی را در سال ۱۳۸۲ در کشور نشان می‌دهد.



نمودار ۳- توزیع موارد تب مالت در کشور بر حسب گروه‌های سنی در سال ۱۳۸۲

در کشورهایی که تب مالت فقط یک بیماری شغلی است نسبت ابتلاء مردان به زنان حدود ۵ تا ۶ می‌باشد. ولی به علت اینکه راه عمده انتقال بیماری در ایران، خوردن فرآورده‌های دامی آلوده و تماس نزدیک با دام می‌باشد، تفاوت چندانی در ابتلا به بیماری بین زنان و مردان دیده نمی‌شود. درصد ابتلا مردان در کشور و در چند مطالعه انجام شده بین ۵۳ تا ۶۰ درصد (۲۱-۲۳) گزارش شده است. هرچند در ایران مشاغلی مانند قصابی و سلاخی در معرض خطر بیشتر بیماری هستند (۱۶) ولی در افراد دیگری مانند خانم‌های خانه‌دار در شهرها که بنحوی با گوشت خام تماس دارند، و همچنین خانم‌های خانه‌دار ساکن مناطق روستائی و عشایر که هم پای مردان و یا حتی بیشتر از آنها در نگهداری و دوشیدن دام‌های اهلی مشارکت دارند، بروسلا می‌تواند از طریق پوست ناسالم و

ملتحمه، وارد بدن بشود. سایر اعضای خانواده نیز به علت تماس نزدیک با دام (لمس جفت، جنین، روده ها، نوازش بره، بزغاله، جمع آوری مدفوع دام با دست) و خوردن شیر، آغوز و سر شیر بصورت خام و مشارکت زنان در نگهداری و دوشیدن شیر در معرض ابتلا قرار دارند. لازم به ذکر است که ۷۸٪ موارد گزارش شده تب مالت در کشور، ساکن مناطق روستائی هستند (۱۰). دو مطالعه در کردستان و کرمانشاه نشان داد که ۹۰٪ مبتلایان ساکن روستا هستند (۲۰، ۲۵). مجموع عوامل ذکر شده موجب بروز بیماری در سطح خانواده می شود. یک مطالعه انجام شده در استان قم نشان داد که ۴۰٪ مبتلایان خانه دار و دانش آموز بودند (۲۲). نمودار ۴، توزیع موارد تب مالت در کشور را بر حسب شغل در سال ۱۳۸۲ نشان می دهد.



نمودار ۴- توزیع موارد تب مالت در کشور بر حسب شغل در سال ۱۳۸۲

تأثیر عوامل مساعد کننده

کوچ، خشکسالی به علت کشتار زیاد دام و تماس انسان با امعاء و احشاء دام آلوده، بارندگی زیاد و در نتیجه افزایش زایش های دام و تماس انسان با بره و بزغاله و مسافرت به مناطق روستائی و اندمی را می توان به عوامل مساعد کننده نام برد.

عوامل مؤثر بر کاهش میزان بروز و شیوع بروسلوز (بیماری تب مالت) در انسان

- حرارت جوش استریلیزاسیون به مدت یک دقیقه یا پاستوریزاسیون ۶۸ درجه سانتی گراد به مدت ۱۵ دقیقه میکروکوکوس ملی تنسیس در شیر آلوده را نابود می کند ولی برای این که اطمینان از حرارت جوش به ویژه در مناطق روستائی و عشایری حاصل شود، توصیه بر این است که شیر به مدت پنج دقیقه در حرارت جوش قرار گیرد.

- بقای بروسلا در فراورده‌های غذایی بستگی به نوع ماده غذایی، میزان رطوبت، حرارت، تغییرات PH و عمل بیولوژیکی دیگر باکتری‌های موجود و مدت زمان نگهداری فراورده دارد.

- در شیر با حرارت صفر درجه سانتی گراد تا ۱۸ ماه
- در شیر با حرارت ۲۵-۳۷ درجه سانتی گراد تا ۲۴ ساعت
- در شیر با درجه حرارت ۳۸ درجه سانتی گراد کمتر از ۹ ساعت
- در خامه با حرارت چهار درجه سانتی گراد ۶-۴ هفته
- در بستنی با حرارت صفر درجه سانتی گراد تا ۳۰ روز
- در کره با درجه حرارت هشت درجه سانتی گراد تا ۱۴۲ روز
- در انواع پنیر نمک زده ۷۵-۱۰۰ روز

در بسیاری از جوامع، شیر به صورت خام مصرف شده و پنیر تازه از شیر حرارت ندیده تولید می‌گردد عموماً مدت زمان سه ماهه برای نگهداری پنیر در نظر گرفته می‌شود.

- در درجات دمای پایین، بروسلا قادر است برای مدت تا ده هفته در خاک و تا ۲/۵ سال در کود مایع دوام بیاورد.
- در لاشه‌های منجمد، ارگانیزم تا چند سال زنده است.

حساسیت و مقاومت در مقابل بیماری

شدت و دوره بیماری در افراد متغیر است و طول مدت مصونیت بعد از ابتلا نامشخص می‌باشد. اختلاف چشمگیری بین مقاومت افراد بر حسب سن و جنس یافت نشده است. به نظر می‌رسد در بین افرادی مانند کارگران کشتارگاه‌ها که با نسوج آلوده تماس مداوم دارند، طول مدت مصونیت طولانی‌تر باشد.

میزان حملات ثانویه

شواهدی از انتقال از انسان به انسان در تماس‌های معمولی وجود ندارد.

منابع و مخازن، نحوه انتقال بیماری و دوره قابلیت سرایت

مخازن بروسلا در ایران گوسفند، بز، گاو و شتر می‌باشد.

راه‌های انتقال تب مالت از حیوان به انسان عبارتند از:

- از طریق دستگاه گوارش، خوردن شیر خام و سایر فرآورده‌های لبنی غیر پاستوریزه و آلوده بخصوص پنیر تازه، سرشیر. به نظر می‌رسد که عمده‌ترین راه انتقال بیماری در ایران از طریق دستگاه گوارش باشد.

- از طریق دستگاه تنفس، استنشاق هوای آلوده آغل، کشتارگاه و آزمایشگاه

- از طریق خراش های پوستی، و تماس با گوشت، جفت، خون و ادرار، جنین سقط شده، بافت دام های آلوده
 - از طریق ملتحمه چشم
 - از طریق مقاربت، که بسیار نادر است.
 - از طریق انتقال خون و مغزاستخوان
 - از طریق جفت که ندرتا باعث عفونت نوزاد می شود.
 - فرو رفتن اتفاقی سر سوزن حاوی واکسن دامی در زمان تلقیح واکسن به گوسفند و گاو به دست واکسیناتور
- حیوانات، معمولاً خود بخود بهبود می یابند ولی برای مدت متغیری از طریق ترشحات رحمی، ادرار و شیر خود، ارگانسیم ها را دفع نموده، موجب آلودگی سایر حیوانات یا انسان ها می شوند. هرچند گاو و بز، ممکن است تا پایان عمر خود، آلوده باقی بمانند. حیوانات وحشی ممکن است با بروسلا آلوده شده و منشاء بالقوه انتقال عفونت به حیوانات اهلی گاو، گوسفند و بز باشند.

پیشگیری و کنترل

پیشگیری اولیه

- آموزش عموم مردم و افراد در معرض خطر در مورد بیماری، راه های انتقال و پیشگیری
- شناسائی حیوانات آلوده و جداسازی یا کشتار آنها
- واکسیناسیون بره، بزغاله و گوساله ها (بقای ایمنی ۷ سال)
- پاستوریزه کردن شیر و فرآورده های آن
- استفاده از وسایلی حفاظتی نظیر ماسک، دستکش و عینک در دستکاری لاشه، جفت و جنین سقط شده و آزمایش نمونه های بافتی و خون انسان و حیوان
- جلوگیری از تردد بدون مجوز دامها
- استفاده از افراد صاحب نفوذ مانند روحانیون و معتمدین محلی و اخذ کمک از آنها به منظور ارتقاء آگاهی های افراد بومی، نسبت به بیماری، راه های انتقال و پیشگیری از بیماری
- بیمه کردن دام های روستائیان یا تامین غرامت مناسب در مقابل اخذ دام های آلوده
- گزارش
- گند زدائی همزمان ترشحات بیماران
- جستجوی تماس ها و منبع عفونت

پیشگیری ثانویه

- بیمار یابی و درمان بیماران به مدت کافی
- هرچند تشخیص و درمان بروسلوز انسانی، تاثیر چندانی در کنترل بیماری ندارد ولی چون درمان زودرس، مانع بروز عوارض می شود و از مزمن شدن بیماری جلوگیری می نماید حائز اهمیت است.

پیشگیری ثالثیه

در صورت بروز عوارض مانند گرفتاری مهره‌ای، استئومیلیت باید با درمان دارویی و مداخله جراحی، از پیشرفت بیماری و بروز عوارض ناتوان کننده جلوگیری کرد.

نکات مورد تأکید در درمان بیماری تب مالت

- شروع درمان تک دارویی در مورد بیماری تب مالت توصیه نمی شود مگر در ماه اول و ماه آخر حاملگی.
- دوره درمان هشت هفته و حداکثر آن بستگی به نظر پزشک معالج دارد.
- با توجه به اهمیت برنامه کنترل رشد جمعیت، درمان موارد مبتلا به بیماری تب مالت با رژیم درمانی دارای ریفامپیسین سبب بی اثر شدن قرص های کنتراسپتیو می شود که به بیماران واجد شرایط باید آگاهی لازم داده شود.
- برای کنترل نتیجه درمان بیمار، بررسی آزمایشگاهی به تنهایی توصیه نمی شود بلکه علائم بالینی و نتیجه آزمایشگاهی خصوصا تیترا ME2 با همدیگر در میزان پاسخ به درمان تعیین کننده هستند.

وظایف مراکز بهداشتی درمانی

۱. نظارت و اجرای برنامه مبارزه با بیماری تب مالت در سطح روستا (جمعیت تحت پوشش مراکز بهداشتی درمانی شهری)
 ۲. نظارت بر آموزش مردم توسط بهورزان (آموزش مردم تحت پوشش مراکز بهداشتی درمانی شهری از طریق رابطین بهداشت، کاردان های بهداشت عمومی و پزشکان)
 ۳. نظارت بر کار بهورز در مورد شناخت خانوارهای دارای دام های واجد شرایط واکسیناسیون و سقط جنین ناشی از بیماری در دام و اعلام به مرکز بهداشت شهرستان
- ۱-۳- در صورت انتقال محلی باید سریعاً مراتب به مرکز بهداشت شهرستان اطلاع داده شود تا با هماهنگی اداره دامپزشکی شهرستان نسبت به شناسایی منبع عفونت، اقدام لازم صورت گیرد.
- ۲-۳- در صورتی که مورد وارده باشد، منطقه آلوده مشخص و نسبت به شناسایی منبع عفونت و حذف آن سریعاً اقدام شود.

۴. بررسی سیمای اپیدمیولوژی بیماری منطقه تحت پوشش مرکز بهداشتی درمانی (به محض کشف اولین مورد، بررسی ابتدایی توسط پزشک به همراه کاردان مرکز بهداشتی درمانی مربوط صورت می‌گیرد تا مشخص شود که انتقال محلی است یعنی مخزن بیماری در محل وجود دارد یا مورد مثبت، به محل وارد شده است).
۵. آزمایش رایت در آزمایشگاه مرکز بهداشتی درمانی با نظارت پزشک مرکز انجام و گزارشات بیماری توسط کاردان مبارزه با بیماری ها جمع آوری و ثبت می گردد. موارد مثبت ثبت شده در دفاتر آزمایشگاه ها نباید به عنوان آمار موارد مثبت بیماری تب مالت تلقی گردد زیرا احتمال دارد باعث افزایش کاذب موارد مثبت گردد. موارد مثبت شهرستان در واقع مواردی است که از مراکز بهداشتی درمانی شهری و روستایی و دیگر مراکز ارائه خدمات شهرستان به مرکز بهداشت شهرستان گزارش گردیده‌اند و از گزارش آزمایشگاه ها می‌توان به عنوان یک منبع خبری در جهت کنترل آمارهای موجود و قطعی نمودن یا رد تشخیص استفاده نمود.
۶. نظارت بر کار بهورز در مورد ادامه و صحت کار درمان بیماران ارجاعی پس از تشخیص و تجویز دارو
۷. گزارش ماهانه موارد بیماری به مرکز بهداشت شهرستان با استفاده از فرم بررسی اپیدمیولوژی بیماری

سایر اقدامات کنترلی

اقداماتی که طی طغیان‌ها، همه‌گیری‌ها و پاندمی‌های بیماری باید انجام داد:

به منظور پیدا کردن منبع اصلی عفونت که معمولا شیر و فراورده های غیر پاستوریزه از گله‌های آلوده است، باید به جستجو پرداخت. فراورده های لبنی آلوده را باید از فروشگاه ها جمع آوری کرده و از تولید مجدد آنها نیز ممانعت به عمل آورد مگر اینکه از روش های قابل قبول بهداشتی، نظیر پاستوریزه کردن، استفاده نمایند (۲).

اقداماتی که طی بروز حوادث و سوانحی مانند سیل، زلزله، آتشفشان، جنگ و امثال آن باید انجام داد:

- آموزش
 - توزیع سریع و کافی شیر و فراورده های آن بصورت پاستوریزه در بسته بندی‌های مقاوم و ماندگار
 - در صورت حملات بیوتروریستی لازم است اقدامات زیر برای کسانی که در معرض تماس با افشانه‌های آلوده بروسلائی قرار گرفته‌اند (۲)، انجام شود:
۱. شستشوی سریع بدن با آب و صابون
 ۲. کمپروفیلاکسی با داکسی سیکلین (۲۰۰ میلی گرم در روز) و ریفامپین (۶۰۰ میلی گرم در روز) در صورت جدی بودن تهدید بیولوژیک، در عرض ۵ روز پس از تماس با مورد آلوده و به مدت ۶ هفته

نکات مهم در تشخیص، درمان و کنترل بیماری

- تاریخچه بیماری، از اهمیت زیادی در تشخیص بروسلوز به ویژه در افراد در تماس با حیوانات برخوردار است.

- دوره‌های کوتاه درمان با داروهای ضد بروسلا ممکن است به محو موقتی نشانه‌های بیماری منجر شده، اما برای درمان کامل بیماری کافی نیستند. درمان ناقص یکی از فاکتورهای منتهی به افزایش موارد بروسلوز مزمن می‌باشد.
- تحت نظر داشتن بیماران درمان شده قابل اهمیت بوده، چرا که احتمال عود بیماری حتی پس از درمان با داروهای مناسب وجود دارد.
- در نقل و انتقال خون‌های آلوده در آزمایشگاه، شرط احتیاط ضروری است.
- پاستوریزه کردن شیر و سایر لبنیات، در کنترل بروسلوز، اقدام ارزشمندی است ولی موجب کنترل بیماری نمی‌شود.
- رابطه مستقیمی بین شیوع بروسلوز حیوانات اهلی و بروز عفونت انسانی وجود دارد. در بررسی‌های اپیدمیولوژی نشان داده شده که در این رابطه حداقل سه فاکتور روش‌های پرورش دام، استانداردهای بهداشتی و عادات مصرف غذایی مؤثر می‌باشند. موثرترین برنامه، جهت کنترل نهائی بروسلوز در انسان حذف بیماری در حیوانات اهلی با ایمن‌سازی آنها می‌باشد (۱۸). کنترل بروسلوز به حذف و ریشه‌کنی بیماری در منشاء آن، یعنی حیوانات وابسته است.
- سازمان دامپزشکی کشور به عنوان متولی اصلی، طی سالیان متمادی برنامه مبارزه با بروسلوز را در قالب طرح‌های ملی مبارزه با بروسلوز در دستور کار داشته است. امکانات و منابع موجود برای اجرای مبارزه با بروسلوز دامی در حدی است که تنها می‌توانند با حفظ وضع موجود به فعالیت‌های خود ادامه دهند و امکان توسعه فعالیت‌ها برای هدف حذف و ریشه‌کنی بیماری در حال حاضر میسر نخواهد بود که دلایل آن شامل موارد زیر است:
 ۱. پایین بودن میزان اعتبارات و منابع مورد نیاز طرح مبارزه با بروسلوز در اجرای برنامه‌های واکسیناسیون دامی، تست و کشتار و پرداخت غرامت به صاحبان دام
 ۲. کم توجهی به برنامه‌های مبارزه با بیماری‌های قابل انتقال بین انسان و حیوان در مجموعه اولویت‌ها و سیاست‌های مسئولین ذیربط
 ۳. ناکافی بودن همکاری سایر سازمان‌ها در اجرایی شدن اهداف کنترل و پیشگیری بیماری
 ۴. ناکافی بودن همکاری رسانه‌های همگانی در ارتقاء آگاهی جامعه

منابع

۱. حاتمی حسین. اپیدمیولوژی و کنترل تب مالت. کتاب جامع بهداشت عمومی، جلد دوم، چاپ سوم، انتشارات ارجمند، تهران، ۱۳۹۲، ص ۱۳-۱۲۰۶
۲. حاتمی حسین، ساغری هوشنگ. بیماری تب مالت. در کتاب رایانه ای اپیدمیولوژی بالینی و کنترل بیماری های مرتبط با بیوتروریسم. ویرایش دوم ۱۳۸۴، ص ۲۶۰-۱۹۵. قابل دسترس در تاریخ ۹۴/۷/۲۹.
۳. اداره مبارزه با بیماری های قابل انتقال بین انسان و حیوان، مرکز مدیریت بیماری های واگیر، معاونت بهداشت، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. برنامه اجرایی پیشگیری و مراقبت بیماری تب مالت در کشور ۱۳۹۱.
4. Gul H.C, Erdem H. Brucella species. In: Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed., 2015, pp. 2584-89. Mostafavi E, Asmand M. Trend of Brucellosis in Iran from 1991 to 2008. *IiRJE* 2012; 8:94-101.
6. Hasanjani R MR, Ebrahimpour S. Human brucellosis: An overview. *Caspian J Intern Med* 2015; 6:46-7.
7. Regional epidemiological data on brucellosis and rabies 1989-97. *East Mediterr Health J.* 1998; 4: 394-6.
8. 8.Samadi-Kafil H, Hosseini SB, Sohrabi M, Asgharzadeh M. Brucellosis: presence of zoonosis infection 3500 years ago in North of Iran. *Asian Pac J Trop Dis* 2014; 4: S684-6.
9. Ebrahimzadeh-Leylabadlo H, Zahedi-Bialvaei A, Samadi Kafil H. Brucellosis in Iran: Why Not Eradicated? *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1629-30.
۱۰. مرکز مدیریت بیماریها، معاونت سلامت، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. اطلاعات جمع آوری شده تب مالت در نظام مراقبت، سال ۱۳۹۳.
11. Moradi A, Norouzi NA, Talebi B, et al. Evaluation of Animal Vaccination against Brucellosis on Human Incidence Rate in Hamadan Province 2002-2008. *Scientific Journal of Hamadan University of Medical Sciences and Health Services* Fall 2009; 1:44-48.
12. Esmaeili S, Pourhossein B, Gouya MM, et al. Seroepidemiological survey of Q fever and brucellosis in Kurdistan Province, western Iran. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2014; 14:41-5.
13. Karimi A, Alborzi A, Rasooli M, et al. Prevalence of antibody to Brucella species in butchers, slaughterers and others. *East Mediter Health J* 2003; 9:178-84.
14. Moniri R, Dastegoli K. Seroepidemiology of human Brucellosis in Kashan, 1996. *KAUMS Journal (FEYZ)* 1997;1:35-40.
15. Sadegh-Khalili F, Taravati MR, Salari-Lak Sh, et al. Seroepidemiological Study of Brucellosis among Slaughter House, Veterinary Staff in Urmia. *Urmia Medical Journal* 1386;18:436-41.
16. 16.Vahdat K, Jafary S, Hashemi S. Seroepidemiological prevalence of brucellosis in livestock breeders of the central rural area of Bushehr province 2003-4. *ISMJ* 2006; 9:51-8.
17. Mohammadkhani M, Sharifi H, Rashidi H, et al. Seroepidemiology of Brucellosis in Industrial and Semi-industrial Dairy Personnel and Veterinary Network Staff in Kerman, 2012. *IrJE* 2015; 10:54-6.
18. Al-Sekait MA. Seroepidemiological survey of brucellosis antibodies in Saudi Arabia. *Annals of Saudi medicine* 1999; 19:219-22.
19. Yacoub AA, Bakr S, Hameed AM, et al. Seroepidemiology of selected zoonotic infections in Basra region of Iraq. *East Mediterr Health J* 2006; 12:112-8.
20. Esmaeilnasab N, Banafshi O., Ghaderi E, Bidarpour F. Epidemiologic Change Investigation of Brucellosis in Kurdistan Province in 2006-2007. *Journal of Large Animal Clinical Science Research (Journal of Veterinary Medicine)* Fall 2007; 1:53-8.

21. Hasanjani Roushan MR, Mohrez M, Smailnejad Gangi SM, et al. Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. *Epidemiol Infect* 2004; 132:1109-14.
22. Noroozi M, Saghafipour, Zia-Sheikholeslami A, Arsang-Jang Sh. Investigation of the Epidemiology of Brucellosis and Its Associated Risk Factors in Qom Province (2001-2011). *Alborz University Medical Journal* 1391;1:193-9.
23. Salari MH, Khalili MB and Hassanpour GR. Selected epidemiological features of human brucellosis in Yazd, Islamic Republic of Iran: 1993–1998. *Eastern Mediterranean health J* 2003; 9:1054-60.
24. Ayatollahi J. Epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic survey of 686 cases of brucellosis. *Ann Saudi Med* 2004;24:398-9
25. Sahargahi B, Rezae M, Naderi M, et al. Comparison of the human brucellosis incidence trend in Eslam Abad-e-Gharb town, Kermanshah province and Iran (2006-2010). *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences* 1393; 18:122-4.

هاری

دکتر احمد فیاض، دکتر علیرضا غلامی

هاری یک بیماری حاد کشنده ویروسی است که موجب آنسفالومیلیت در همه پستانداران خونگرم و انسان می‌شود. این بیماری عفونی از زئونوزهای مهم و یکی از قدیمی‌ترین بیماری‌های ویروسی است. بیماری هاری به طور معمول پس از گزش، از راه بزاق حیوان هار به حیوان دیگر یا انسان منتقل می‌شود. لوئی پاستور در سال ۱۸۸۵ میلادی برای نخستین بار موفق شد با واکسیناسیون ضد هاری، جان پسر بچه‌ای را که توسط یک سگ هار مجروح شده بود، نجات دهد. از آن تاریخ به بعد واکسن‌های ضد هاری جدیدی ابداع شد، ولی هنوز درمان دارویی برای هاری وجود ندارد و واکسیناسیون و در مواردی سرو واکسیناسیون ضد هاری تنها راه نجات اشخاص هار گزیده می‌باشد. در صورت ظهور علائم بیماری هاری، درمان امکان ندارد و مرگ این بیماران حتمی است. همه ساله در نقاط مختلف دنیا میلیون‌ها انسان که در اثر گزش حیوانات در خطر ابتلای به بیماری هاری هستند، علیه بیماری هاری واکسینه می‌شوند و موارد هاری حیوانی، به خصوص در بین حیوانات وحشی در بعضی نقاط جهان رو به فزونی است.

سبب شناسی (اتیولوژی)

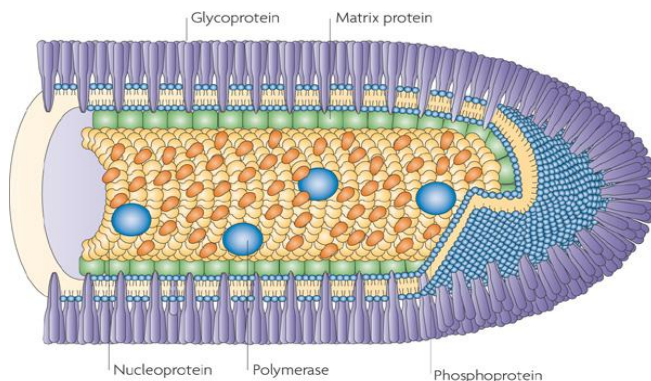
عامل این بیماری، ویروسی عصب دوست^۱، متعلق به خانواده رابدوویروس‌ها^۲ و از جنس لیساویروس^۳ است. رابدوویروس‌ها در طبیعت بسیار زیادند و در مهره داران، بی مهرگان و گیاهان، موجب بیش از ۸۰ نوع بیماری عفونی ویروسی می‌شوند. دانه‌های آزاد و مجزای ویروس هاری استوانه‌ای شکل و شبیه گلوله‌ی تفنگ هستند که یک سر آنها گرد و انتهای دیگر مسطح است. طول ویروس هاری متغیر و به طور متوسط ۱۸۰ نانومتر و قطر آن ۷۵ نانومتر است. ژنوم ویروس هاری غیر بیماریزا و حاوی اسید ریبونوکلیئیک (RNA) تک رشته منفی با وزن مولکولی $10^6 \times 4/6$ دالتون و دارای ۱۱۹۳۲ نوکلئوتید می‌باشد. سطح ویروس را غشایی پوشانده که دارای زوایدی از جنس گلیکوپروتئین به درازای ۱۰ نانومتر است (شکل ۱). در ساختمان ویروس هاری ۷۴٪ پروتئین، ۲۰٪ لیپید و ۳٪ اسید نوکلئیک وجود دارد. پروتئین‌های اصلی ویروس پنج نوع هستند. ویژگی‌های پروتئین‌های مذکور در جدول ۱ بیان شده است. از پروتئین‌های یاد شده، تنها گلیکوپروتئین G است که در غشای ویروس وجود دارد و در بدن موجب تولید پادتن خنثی کننده علیه ویروس می‌شود و بنابر این نقش مهمی در ایجاد ایمنی علیه هاری دارد. سال‌ها گمان می‌شد که اعضای جنس لیساویروس‌ها همگی از نوع پادگن شبیه هم هستند، ولی از سال ۱۹۷۵ به

¹ Neurotrope

² Rhabdovirus

³ Lyssavirus

کمک پادتن‌های تک دودمانی (منوکلونال) واریته‌های مختلفی از آنها شناخته شد و سویه‌های ویروس‌های کلاسیک هاری را از سویه‌های ویروس‌های وابسته به هاری، مانند EBL, Duvenhage, Mokola, Lagos-Bat مجزا ساختند. تا امروز هزاران لیسوایروس جدا شده از انسان و حیوانات اهلی و وحشی با روش‌های مولکولی بررسی شده است. این مطالعات تقسیم بندی لیسوایروس‌ها را به ژنوتایپ‌های مختلف موجب شده است (جدول ۲) و نشان می‌دهد ویروس‌های جدا شده در یک منطقه‌ی جغرافیایی مشخص دارای یک الگوی توالی ژنتیکی واحد در نوکلئوکپسید و گلیکوپروتئین هستند که این موضوع می‌تواند برای مشخص نمودن مخازن اصلی ویروس‌ها به کار رود. ویروس‌های کلاسیک هاری شامل اغلب ویروس‌های کوچک^۱ و ویروس ثابت پاستور^۲ هستند.



شکل ۱- شکل شماتیک ذره ویروس هاری. پنج پروتئین تشکیل دهنده این ویروس نشان داده شده است

جدول ۱- ویژگی‌های پروتئین ویروس هاری

تعداد اسیدهای آمینه	وزن مولکولی (کیلودالتون)	موقعیت در ذره ویروسی	پروتئین
۲۱۴۲	۱۸۰	نوکلئوکپسید	ترانس کریپتاز (L Protein)
۴۵۰	۵۷	نوکلئوکپسید	نوکلئوپروتئین (N Protein)
۲۹۷	۳۸	نوکلئوکپسید	فسفوپروتئین (M1 or NS)
۲۰۲	۲۶	لایه داخلی غشا	M or M2 پروتئین ماتریکس
۵۲۴	۶۷	زواید سطحی	گلیکو پروتئین G Protein

¹ Street virus

² Fixed Virus

ویروس‌های کوچه به طور معمول از حیوان‌های هار وحشی و اهلی جدا می‌شوند. ویروس ثابت هاری توسط لویی پاستور بواسطه تزریق‌های مکرر ویروس کوچه به حیوان‌های آزمایشگاهی بدست آمده است. این ویروس در صورت تزریق داخل مغزی به حیوان آزمایشگاهی دوره ی نهفتگی کوتاه و ثابت ۴ تا ۶ روز تا بروز بیماری در حیوان دارد. دوره‌ی کمون بیماری هاری ناشی از ویروس‌های کوچه در مقایسه با ویروس ثابت، متغیر و طولانی است. ویروس هاری به حلال‌های چربی (محلول صابون، اتر، کلرفرم و استون) و به اتانول، ید و ترکیبات چهار ظرفیتی آمونیوم حساس است. همچنین این ویروس نسبت به درجه حرارت‌های پاستوریزه کردن و اشعه ی فرابنفش حساس است. در دمای ۴ درجه سانتیگراد هفته‌ها و در برودت ۷۰ درجه زیر صفر و انجماد خشک تا سال‌ها فعال می‌ماند.

جدول ۲- ژنوتیپ‌های لیساویروس‌ها به‌مراه توزیع جغرافیایی و گروه فیلوژنتیک دربرگیرنده آن‌ها*

گروه فیلوژنی	منشاء جغرافیایی	نام اختصاری	گونه ویروس هاری
۱	بسیاری از کشورها	RABV	Rabies virus
۲	لاگوس، نیجریه	LBV	Lagos bat virus
۳	جنگل موکولا، ایالت اویو (Oyo)، نیجریه	MOKV	Mokola virus
۱	کنیا	DUVV	Duvenhage
۱	اروپا	EBL-1	European bat lyssavirus-1
۱	اروپا	EBL-2	European bat lyssavirus-2
۱	نیو سات ولز (New South Wales)، استرالیا	ABLV	Australian bat lyssavirus
۱	آسیای مرکزی	ARAV	Aravan virus
۱	آسیای مرکزی	KHUV	Khujand virus
۱	شرق سبیری، خاور دور روسیه	IRKV	Irkut virus
۳	قفقاز	WCBV	West Caucasian bat virus
۲	کنیا	SHBV	Shimoni bat virus
۳	سرنگتی (Serengeti)، آفریقا	IKOV	Ikoma virus
۳	اسپانیا	LLEBV	Lleida bat lyssavirus
۱	آلمان	BBLV	Bokeloh bat lyssavirus

* اکثر لیساویروس‌ها، بغیر از ویروس موکولا، از گونه‌های خفاش جدا شده اند.

اپیدمیولوژی توصیفی و رویداد بیماری

بیماری‌زایی ویروس

به طور معمول ویروس هاری از طریق زخمی که هنگام گاز گرفتن حیوان‌ها ایجاد می‌شود، وارد بدن شده و پس از مدتی وقفه، در محل گزش تکثیر می‌یابد و سپس از طریق گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین و اتصالات عصبی ماهیچه‌ای (نوروماسکولار)، وارد عصب شده و از راه اندونوریوم سلول‌های شوان یا فضا‌های بافتی مربوط به اعصاب حسی به طرف دستگاه عصبی مرکزی پیشروی می‌نماید. سرعت حرکت ویروس به طرف مرکز اعصاب، ۱۵ تا ۱۰۰ میلی‌متر در روز است. ویروس پس از تکثیر در مرکز اعصاب از طریق اعصاب محیطی به غدد بزاقی و سایر بافت‌ها، مانند قرنیه و دیگر اعضای بدن می‌رسد. فاصله زمانی بین ورود ویروس در زخم و هجوم آن به سلول‌های عصبی، بدون شک، تنها فرصتی است که درمان پس از آلودگی می‌تواند نتیجه‌ی رضایت بخش در پی داشته باشد.

علاوه بر غدد بزاقی، ویروس هاری از اعضای دیگر نظیر غدد فوق کلیه، چربی بین‌شانه‌ای (در خفاش‌ها)، کلیه، شش‌ها، مثانه، تخمدان و بیضه‌ها جدا شده است. ویروس هاری بطور معمول در خون وجود ندارد. گاهی ویروس هاری جدا شده از شش‌ها، عیار بالایی داشته و این امر نشان می‌دهد که ویروس می‌تواند در خارج از سیستم عصبی نیز تکثیر نماید. در مواردی نیز عیار ویروس هاری در غدد بزاقی از عیار آن در مغز حیوان مبتلا بیشتر شده است. حضور ویروس در بزاق، بویژه با عیار بالا، از نظر اپیدمیولوژی حایز اهمیت است. در اغلب موارد، دفع ویروس از راه بزاق همزمان با شروع بیماری است ولی در مواردی وجود ویروس تا هفت روز قبل از ظهور علائم بیماری در بزاق سگ‌هایی که در طبیعت‌ها شده‌اند، مشاهده شده است. این فاصله زمانی، به گونه‌ی استثنایی، حتی تا ۱۴ روز گزارش شده است.

ویروس هاری در سلول‌های عصبی انسان یا حیوان‌ها ضایعه‌هایی ایجاد می‌کند که به نام کاشف آن Negri نامیده شده است. این اجسام که اجتماعی از پروتئین‌های ویروس در حال تکثیر هستند در شاخ آمون مغز (هیپوکامپ)، سلول‌های پیرامیدال قشر مغز و سلول‌های پورکینز بیشتر دیده می‌شوند.

ویروس هاری در میان پستانداران زمینی و خفاش‌ها پراکنده است و سبب ۱۵ تا ۲۰ میلیون مورد مواجهه با حیوانات مشکوک به هاری تقریباً در همه جای کره زمین می‌شود. ویروس هاری در همه جهان بجز قطب جنوب، از اراضی یخبندان قطب شمال تا مناطق گرم استوایی گسترش پیدا کرده است و سالانه جان بیش از ۶۰۰۰۰ انسان را در جهان می‌گیرد. به طور کلی کشورهای مختلف از نظر آلودگی به سه دسته تقسیم می‌شوند:

۱. کشورهای هاری شهری و وحشی در آنها به صورت بومی (آندمی) وجود دارد، تقریباً همگی کشورهای آسیایی، آفریقایی و کشورهای آمریکای لاتین جز این دسته هستند.

۲. کشورهای هاری منتقله از سگ کنترل شده، ولی هاری وحشی وجود دارد مانند کشورهای اروپای غربی، کانادا و ایالات متحده‌ی آمریکا، ژاپن، مالزی و تعدادی از کشورهای آمریکای لاتین. در سال‌های اخیر از واکسن‌های خوراکی ضد هاری به منظور ایمن‌سازی حیوانات وحشی به خصوص روباه‌ها (ناقلان اصلی در اروپا) استفاده شده و منجر به حذف هاری در فرانسه و قسمت‌هایی از آلمان شده است.

برنامه ایمن‌سازی حیوانات حیات وحش با واکسن خوراکی گران است و بستگی به امکانات مورد نیاز و روش مبارزه دارد (جدول ۳). در ایران نیز مشکل هاری در حیوانات حیات وحش بطور جدی مشاهده شده و احتمال می‌رود کنترل آن نیاز به استفاده از واکسن هاری خوراکی داشته باشد.

۳. کشورهایی که از نظر بیماری هاری پاک هستند^۱، مانند انگلستان، استرالیا، ژاپن، اسپانیا، زلاند جدید، سوئد و نروژ. آمار مرکز مدیریت بیماری‌های وزارت بهداشت نشان می‌دهد که سگ به تنهایی عامل ۸۵٪ موارد گزش انسانی را در ایران تشکیل می‌دهد. هاری منتقله از سگ در همه جای جهان به عنوان عامل اصلی ابتلای انسان به هاری شناخته می‌شود. هرچند که سایر گوشتخواران اهلی و وحشی و همچنین خفاش نیز در مواردی ناقل بیماری به انسان هستند. از نقطه نظر اپیدمیولوژی، دوام ویروس وابسته به انتقال آن از طریق گزش بین گوشتخواران اهلی و وحشی است. در همین راستا، چرخه‌های وحشی و شهری برای هاری در نظر گرفته می‌شود که وابسته به گونه حیوانی و توزیع جغرافیایی آن است. در ایران نیز بیشترین موارد تلفات هاری انسانی مربوط به گزش توسط سگ و گربه می‌شود.

جدول ۳- دوره‌های مبارزه با هاری در کشورهای مختلف و هزینه برنامه‌های حذف هاری در این کشورها

کشور	دوره اجرای برنامه	هزینه‌های موجود در برنامه	هزینه کل برنامه (میلیون دلار)
فرانسه	۱۹۸۸-۱۹۹۳	درمان پس از مواجهه افراد، واکسیناسیون پیشگیرانه در احشام، سگ و گربه، واکسیناسیون خوراکی هاری	۲۶۱
آلمان	۱۹۸۳-۲۰۰۸	واکسیناسیون خوراکی هاری	۱۲۲
استونی	۲۰۰۵-۲۰۱۰	واکسیناسیون خوراکی هاری	۱۵/۵

همه گیری شناختی هاری انسانی

در بیشتر کشورهای جهان، اپیدمیولوژی هاری در انسان بستگی به شیوع بیماری در حیوانات اهلی دارد. هاری انسانی در همه نقاط دنیا، به استثنای استرالیا و اراضی قطب جنوب گزارش شده است، ولی در بیشتر موارد مربوط به کشورهای در حال پیشرفت است، زیرا در این کشورها بیماری هاری در سگ کنترل نشده است. آمار سازمان‌های بین‌المللی نشان می‌دهد که ۹۹٪ موارد هاری در انسان ناشی از گاز گرفتن سگ است.

تعداد کل موارد هاری انسانی در کشورهای مختلف دنیا به طور کامل مشخص نیست و به دلیل عدم وجود گزارش‌های صحیح، رقم واقعی مرگ انسان ناشی از هاری چندین برابر بیش از گزارش هاری رسمی کشورها تخمین زده می‌شود. برای مثال، در سال ۱۹۶۴ از کالبد گشایی ۱۵۹۶ جسد در بیمارستان کالی (Cali) در کلمبیا، ۲۷ مورد از نظر هاری مثبت بود. بر اساس آمار سازمان جهانی بهداشت، سالانه متجاوز از ۶۰۰۰۰ نفر در

^۱ Rabies free

جهان جان خود را در اثر ابتلا به هاری از دست می‌دهند. از این تعداد بالغ بر ۳۰۰۰۰ نفر در هندوستان جان خود را در اثر ابتلا به این بیماری از دست می‌دهند، در حالی که گزارش‌های این کشورها به سازمان جهانی بهداشت ارقام بسیار کمتری را نشان می‌دهد. در سال ۱۹۸۰ میلادی مرگ انسان در اثر هاری در کشورهایی که هاری سگ به صورت بومی (اندمی) است، آمارگیری شد که حداقل آن در کشور کامرون (۴ در صد هزار نفر) و حداکثر در هندوستان (۳/۳ در صد هزار نفر) برآورد شده است.

چگونگی بروز بیماری

مطالعه‌هایی در زمینه‌ی بیماری هاری در سال‌های اخیر موجب شد که در خصوص ارتباط بین مواجهه، عفونت و بالاخره بروز بیماری مطالب بیشتری ارایه شود. در بیماری هاری هر تماسی منجر به مواجهه نمی‌شود و همه‌ی مواجهه‌ها نیز موجب عفونت نمی‌گردند. هنگامی که عفونت به وجود می‌آید، ممکن است از طریق عوامل ناشی از مایه کوبی متوقف شود یا پیشرفت کرده، موجب بروز نشانه‌های بالینی بیماری و بالاخره مرگ شود.

مواجهه

مواجهه مستلزم حضور ویروس بیماریزا (در بیشتر موارد در بزاق حیوان‌های گزنده) و نفوذ آن به داخل زخم یا غشای مخاطی است. سرایت بیماری به انسان، اغلب به دنبال گاز گرفتن حیوان‌های هار صورت می‌گیرد و به طور معمول شدت جراحات‌ها و محل آنها، واریته‌ی ویروس، مقدار آن در ایجاد عفونت و بروز بیماری نقش عمده‌ای دارند. گرچه مواجهه انسان از راه‌های غیر از گاز گرفتن حیوان‌های هار زیاد نیست، تماس‌های بدون گاز گرفتگی، نظیر خراش، لیسیدن، پیوند بافت‌های سخت (مانند قرنیه، کلیه، کبد، لوزالمعده، ریه، رگ)، استنشاق هوای بسیار آلوده به ویروس و مواجهه در آزمایشگاه‌ها می‌توانند موجب مواجهه و سرانجام عفونت و بالاخره ابتلا به هاری گردند. تا کنون ۸ نفر در جهان در اثر پیوند قرنیه آلوده به ویروس هاری جان خود را از دست داده‌اند. تزریق تصادفی ویروس زنده‌ی هاری موجب شده است که مواردی از هاری انسانی بروز کند. برای مثال، در سال ۱۹۶۰ میلادی در کشور برزیل به دنبال واکسیناسیون ۶۶ نفر با واکسن ضد هاری که حاوی ویروس زنده بود، تعداد ۱۸ نفر در اثر ابتلا به هاری فلجی جان خود را از دست دادند. در بین سال‌های ۱۹۷۸ تا ۱۹۸۸ میلادی ۶ نفر (در آمریکا یک نفر، در فرانسه یک نفر، در تایلند دو نفر و در هندوستان نیز دو نفر) به دنبال پیوند قرنیه، مبتلا به هاری شدند. مطالعه‌های بعدی نشان داد که علت مرگ دهندگان قرنیه، بیماری هاری بوده است. همچنین در سال ۱۳۷۳ شمسی، ۲ مورد هاری انسانی ناشی از پیوند قرنیه، در ایران اتفاق افتاده است. استنشاق هوای حاوی آئروسول‌های محتوی ویروس هاری نیز می‌تواند یکی دیگر از راه‌های آلودگی غیر گاز گرفتگی باشد. از ۱۹۵۰ به بعد در آمریکا، چهار مورد هاری انسانی از راه استنشاق هوای آلوده به ویروس هاری گزارش شده است. دو مورد مربوط به حضور دو نفر در غارهای فریو در آمریکا بوده است که بدون داشتن جراحاتی در بدن، در غار آلوده شده و در اثر ابتلا به هاری تلف شده‌اند. البته، در غارهای مذکور میلیون‌ها خفاش زندگی می‌کنند و درصد قابل توجهی از آنها ناقل ویروس هاری هستند. دو مورد دیگر تکنسین‌های آزمایشگاه هاری بودند که هنگام کار و بدون ایجاد جراحی

دچار هاری شدند. ابتلا به هاری از طریق استنشاق، در شرایطی ایجاد می‌شود که غلظت ویروس در هوا به حد بسیار بالایی برسد تا سرایت بیماری ممکن شود، وگرنه آلودگی از این راه در شرایط عادی آزمایشگاه‌های هاری بسیار ضعیف و توسط عده‌ای از دانشمندان تایید نشده است. مسیر اعصاب بویایی و گیرنده‌های حسی این سیستم به عنوان عوامل دخیل در انتقال ویروس به سیستم مرکزی اعصاب نشان داده شده اند. آلودگی از طریق خراش و لیسیدن مخاط‌ها، به ویژه زخم‌های باز توسط حیوان‌های مبتلا نیز یکی از راه‌های آلودگی غیر گاز گرفتگی است و موارد هاری انسانی ناشی از این نوع آلودگی گزارش شده است.

اولین مورد آلودگی از طریق خراش در ایران در سال ۱۳۶۹ مشاهده شد، به این ترتیب که یک تکنسین دامپزشکی هنگام معاینه، دست خود را در دهان گاوی که علائم فلجی داشته، فرو برد و پس از مدتی به هاری مبتلا شد. آزمایش FAT که پس از فوت از مغز وی به عمل آمد نیز هاری را تایید کرد.

بروز عفونت بدون علامت بالینی

به طور معمول آلودگی به ویروس هاری در شخص به یکی از سه حالت زیر منتج می‌شود: اول اینکه هیچ واکنش ایمنی شناختی یا بالینی ایجاد نمی‌شود. دوم اینکه آلودگی تبدیل به عفونتی بدون نشانه خواهد شد که با سنجش سرمی پادتن ضد هاری قابل تایید می‌باشد و این حالت در بعضی دامپزشکان و شکارچیان راکون آمریکا که از پیش سابقه‌ی واکسیناسیون ضد هاری نداشته‌اند، مشاهده شده است. البته در حیوان‌ها، عفونت بدون علامت بیشتر گزارش شده و در ایران نیز مواردی از این قبیل در روباه‌های کردستان مطالعه و تایید شده است. سومین حالت، شکل رایج با بروز علائم بالینی بیماری هاری است که به مرگ فرد منتهی می‌شود.

بروز بیماری

ابتلا به بیماری در اشخاصی که موجود هار آنان را گاز گرفته و به علت عدم درمان به بیماری هاری مبتلا می‌شوند، بسیار متفاوت است. این نسبت از ۰/۱ درصد در افرادی که جراحات‌های سطحی و کوچک دارند، ۱۵ تا ۴۰ درصد در ناحیه دست و ۵۰ تا ۸۰ درصد در کسانی که جراحات‌های شدید در ناحیه سر و صورت دارند متغیر است. در موارد مجروحیت توسط گرگ و عدم درمان، میزان مرگ و میر حتی تا ۸۰٪ گزارش شده است. با استفاده از پادتن‌های تک دودمانی و روش تعیین توالی ژنتیکی، سویه‌های متعددی از ویروس هاری کوچه بررسی شده و وارپته‌های متفاوتی مشخص شده است. امکان دارد که سویه‌های خاصی از ویروس موجب بروز شکل‌های مختلف هاری (خشمگین یا فلجی) در انسان شود. اکثر مبتلایان به هاری که در اثر گاز گرفتگی خفاش‌ها آلوده شده‌اند، دچار هاری فلجی می‌شوند. همچنین اشخاصی که در اثر پیوند قرنیه به هاری مبتلا شده‌اند در دوران بیماری خودنمایی‌های بالینی آنان شبیه علائم دهندگان قرنیه بوده است. عوامل شخصی در مجروح که "عوامل میزبان" نامیده می‌شوند، در سرایت بیماری نقش دارند. به بیان دیگر، برای بروز هاری در انسان توسط یک ویروس حیوانی باید سد بین گونه‌ای شکسته شود و ویروس در میزبان جدید تکثیر یابد (۱۹-۲۱). بنابراین، بر خلاف تصور عموم، انسانها حساسیت زیادی به هاری ندارند و به همین علت همه آلوده شدگان دچار هاری نمی‌شوند. در واقعاً تصادفی

کشور برزیل که پیش از این ذکر شد، با اینکه در تمام واکسن‌های تزریق شده به ۶۶ نفر، ویروس زنده به میزان مساوی بود، ۱۸ نفر مبتلا به هاری شدند و بقیه سالم ماندند. به طور کلی به نظر می‌رسد که علاوه بر حیوان گزنده، وارپته سوش هاری و میزان آن و همچنین نوع جراحات‌ها، عوامل میزبان در شخص مجروح، یعنی اختلاف‌های ژنتیکی، تعداد اعصاب سطحی در محل جراحی و ایمنی علیه هاری (پیشگیری از هاری قبل و بعد از آلودگی)، هر یک می‌توانند خطر ابتلا به هاری را تغییر دهند.

مراحل پنجگانه بیماری هاری

با وجود اینکه بیماری هاری چنانچه با علائم کلاسیک ظاهر شود قابل تشخیص است، در مواردی تشخیص در مراحل اولیه بیماری و شروع دوره بالینی با بیماری‌های دیگر اشتباه می‌شود. بطوری که در این حالت‌ها فقط در اواخر دوره بیماری یا حتی پس از مرگ تشخیص میسر می‌شود. آشنایی با مراحل مختلف بیماری هاری در انسان ممکن است بعضی از سردگمی‌ها و اشکال‌های تشخیصی را- که گهگاه این بیماری ایجاد می‌کند- از بین ببرد.

۱- دوره نهفتگی - دوره نهفتگی، فاصله بین آلودگی و نخستین نشانه‌ی دوره پیش آگهی است. طول دوره نهفتگی از سایر عفونت‌های حاد بسیار متغیرتر است. در این دوره، ویروس هاری در ماهیچه‌های سطحی محل گازگرفتگی تکثیر می‌کند و شخص آلوده به جز نشانه‌های جراحات‌های التیام یافته یا در حال التیام ناشی از گازگرفتگی توسط حیوان است، سالم به نظر می‌رسد. طول دوره نهفتگی به طور معمول بین ۳۱ تا ۹۰ روز است، ولی دوره کوتاهی از ۳۱ روز و طولانی‌تر از ۹۰ روز نیز مشاهده شده است. در ایران دوره نهفتگی حداقل ۱۰ روز و حداکثر ۵ سال گزارش شده است (مشاهده‌های انستیتو پاستور ایران). در سایر کشورها کوتاهترین دوره ۴ روز (آلودگی به ویروس ثابت هاری) و طولانی‌ترین دوره به طور استثنایی ۱۴ و حتی ۱۹ سال گزارش شده است. باید در نظر داشت در مواقعی که دوره نهفتگی طولانی شود، امکان دارد مجروح تاریخ دقیق گزیده شدن را فراموش کند. تفاوت‌ها در طول دوره نهفتگی با عامل‌هایی مانند نزدیکی محل گازگرفتگی به مرکز سیستم اعصاب، فراوانی رشته‌های عصبی^۱ محل جراحی، تعداد ویروس وارد شده در زخم در اثر گزش حیوان هار، سن و فراوانی رشته‌های عصبی و نزدیکی به مراکز اعصاب ارتباط دارد. پر عصب بودن و پوشیده نبودن صورت هنگام گازگرفتگی و در نتیجه شدت آلودگی جراحات‌های آن موجب بروز بیماری با دوره نهفتگی کوتاه است. عده کمی از پژوهشگران ارتباط بین طول دوره نهفتگی و محل آسیب را صحیح نمی‌دانند. در کودکان طول دوره نهفتگی کوتاهتر از بزرگسالان است و این امر شاید به این علت است که زخم‌های ایجاد شده در بیشتر موارد در کودکان زیادتر و شدیدتر از بزرگسالان است و در نتیجه ویروس زیادتری وارد بدن مجروح می‌شود. در مواقعی که علت ابتلا به هاری آلودگی با ویروس ثابت هاری باشد، دوره

^۱ Innervations

نهفتگی کوتاه‌تر است. به همین علت، دوره‌ی نهفتگی در ۱۸ نفر که در برزیل در اثر تزریق واکسن ضد هاری دچار این بیماری شدند، ۴ تا ۱۳ روز و به طور متوسط ۸ روز بود.

۲- پیش آگهی و علایم اولیه - در پایان دوره‌ی نهفتگی، ویروس هاری به عقده‌های عصبی - ماهیچه‌ای یا انتهای اعصاب حرکتی سطحی نفوذ کرده، به طرف نخاع و مرکز سیستم اعصاب حرکت می‌کند. به طور معمول در زمان آشکار شدن علایم که پایان دوره‌ی نهفتگی و شروع دوره‌ی پیش آگهی است، ویروس هاری با عیار بالا در مرکز سیستم اعصاب ظاهر می‌شود. در نیمی از بیماران علایم اولیه هاری غیر اختصاصی است و به صورت بی حالی، تب، لرز و خستگی ظاهر می‌شود، و گاهی نیز به شکل اختلال در دستگاه تنفسی (گلودرد، سرفه و تنگی نفس) یا در دستگاه گوارش (بی اشتها، اشکال در بلع، تهوع و استفراغ، دردهای شکمی و اسهال) یا در دستگاه عصبی مرکزی (سر درد، سرگیجه، نگرانی و ترس، تحریک پذیری و عصبی بودن) هستند. علایم اولیه غیر اختصاصی ممکن است تا ۱۰ روز پیش از اختلالات عصبی ادامه یابد. در این حالت‌ها، تشخیص‌های اولیه در بیشتر موارد عفونت‌های معمولی (ویروسی یا باکتریایی) مانند آنفولانزا، سرما خوردگی و گاستروانتریت خواهد بود. هر چه بیماری پیشرفت کند علایم غیر طبیعی دیگری ظاهر می‌شود (عدم آرامش، ترس از نور، نفوذ غیر طبیعی آلت تناسلی، افزایش میل جنسی، بی خوابی، دیدن کابوس و افسردگی) که موجب تشخیص‌هایی مانند آنسفالیت یا اختلال‌های روانی خواهند شد. تنها علامت اختصاصی که در این دوره وجود دارد درد یا اختلال‌های حسی نظیر سوزش، بیحسی و گاهی مور مور شدن و خارش در محل گازگرفتگی است. این علامت در ۱۶ تا ۸۰ درصد از موارد هاری انسانی مشاهده می‌شود.

۳- دوره حاد عصبی - دوره‌ی حاد عصبی هنگامی شروع می‌شود که علایم واقعی اختلال‌های اعصاب بر دیگر علایم بالینی بیمار غلبه کند. اگر در این مرحله، تکاپو و تحرک‌های زیاد بدن از علایم مشخصه باشد، بیماری به صورت هاری خشمگین ظاهر می‌شود، ولی وقتی فلج اولین علامت باشد، بیماری شکل هاری فلجی و آرام را خواهد داشت. تب، اختلال‌های حسی، سفتی پشت گردن، انقباض‌های ماهیچه‌ها، تشنج، تنفس عمیق و طولانی، خروج بزاق نسبتاً فراوان و کف آلود از دهان، علایمی است که می‌تواند در هر دو شکل بیماری وجود داشته باشد. در شکل خشمگین بیماری، مغز بیش از نخاع درگیر خواهد شد، در حالی که در شکل آرام بیماری، اغلب عکس آن است.

۳-۱- هاری تهاجمی^۱: در حدود ۸۰٪ بیماران هاری بصورت خشمگین ظاهر می‌شود. تظاهرات بیماری در این حالت آغازی همراه با یک یا چند علامت از تحرک‌های زیاد نظیر عدم آرامش با توهم‌ها و نگرانی، دست و پا زدن، دودیدن، گاز گرفتن و دیگر رفتارهای غیر طبیعی دارد. یکی از علایم اختصاصی این دوره هیدروفوبی یا ترس از آب است. نسبت افرادی که هیدروفوبی مشخص از خود نشان می‌دهند، بین ۱۷ تا ۸۰ درصد بیماران متغیر است. در فاز آنسفالیتیک بیماری، بیماران دوره‌هایی از آشفتگی و تحریک پذیری

^۱ *Furious rabies*

شدید در فواصل مختلف نشان می‌دهند. این جنبه‌ها نمایانگر درگیری مغز با عفونت است. دوره‌های مذکور ممکن است با گیجی، توهم، تلاطم، و رفتار پرخاشگرانه همراه باشد که می‌تواند خود بخود و یا در اثر محرک‌های لمسی، شنوایی، بینایی و یا بویایی آغاز شود. معمولاً طول دوره‌های مذکور هر بار ۱ تا ۵ دقیقه است و در فاصله‌ی دو دوره حال بیمار نسبتاً خوب به نظر می‌رسد. گاز گرفتن توسط بیمار مبتلا به هاری گزارش شده ولی عمومیت ندارد. ترس از آب با درخواست از بیمار که بزاق خود را فرو ببرد، و ترس از هوا^۱ با دمیدن هوا به بیمار نشان داده می‌شود.

در جریان این دوره شعور بیمار در نوسان است. مراحل‌ی همراه با اضطراب شدید ظاهر می‌شود که به افسردگی می‌انجامد. با وجود اینکه سیستم اعصاب مرکزی به شدت متاثر است، آزمایش‌های معمولی سیستم عصبی بیمار نتایج غیر طبیعی نشان نمی‌دهند. غیر از موارد استثنایی که به مرگ ناگهانی منجر می‌شود، به طور معمول فلجی عارض می‌شود و فکر و شعور بیمار مختل و اختلال حواس، عدم جهت‌یابی و گیجی مقدمه ورود به دوره‌ی اغما خواهد بود. دوره‌ی عصبی حاد ۲ تا ۷ روز طول می‌کشد و به اغما یا مرگ به علت وقفه‌ی دستگاه تنفسی منجر می‌شود. دوره‌ی حاد عصبی در هاری فلجی طولانی‌تر است.

۳-۲- هاری فلجی: این شکل در ۲۰٪ بیماران با علامت مشخصه‌ی فلجی ظاهر می‌شود. در این بیماران در مقایسه با هاری خشمگین، حواس آسیب نمی‌بینند. افرادی به این شکل بیماری مبتلا می‌شوند در مواردی که با سویه‌های هاری خفاش‌ها یا به ویروس ثابت هاری آلوده شده باشند بیشتر دیده می‌شوند. در این بیماران ضعف، سستی، گاهی از بین رفتن رفلکس، همراه فلجی ظاهر می‌شود. با پیشرفت بیماری فلجی نیمه تحتانی^۲، فلجی سه‌گانه^۳ و یا فلجی چهارگانه^۴ خودنمایی می‌کند و بیماری گاهی به صورت فلجی قرینه پیشرونده از نوع گیلن باره، مشاهده و با این سندرم اشتباه می‌شود. درگیری اسفنکتر بویژه همراه با بی‌اختیاری ادرار در هاری پارالیتیک دیده می‌شود که از تظاهرات بالینی سندرم گیلن باره نیست. هیدروفوبی و خودنمایی‌های خشمگین نیز گاهی وقت‌ها در بیماران دیده می‌شود. به طور معمول طول مراحل انکوباسیون بیماری مشابه ولی دوره‌ی بیماری در هاری فلجی طولانی‌تر از هاری خشمگین است.

۴- اغما- در پایان دوره‌ی حاد عصبی، دوره‌های تنفس‌های شدید و طولانی و پیامد آن فلج عمومی بدن و بالاخره اغماء غیر قابل تشخیص از آنچه که در سایر آنسفالیت‌ها ظاهر می‌شود، مشاهده می‌شود. در جریان اغما اگر مراقبت‌های شدید انجام نشود، وقفه‌ی تنفسی چند ساعته رخ می‌دهد. اگر برای تنفس به بیمار کمک شود، ممکن است از وقفه‌های تنفسی پیشگیری شود و برای هفته‌ها یا بیشتر زنده بماند، ولی در غیر این صورت اغما به مرگ منجر می‌شود.

¹ Airophobia

² Paraplegia

³ Triplegia

⁴ Quadriplegia

۵-مرگ - اگر انسان مبتلا به هاری به طور کامل مراقبت نشود، در هفت روز اول بیماری می‌میرد که این امر به طور معمول ناشی از عدم توانایی در تنفس و ایست قلبی است. در بیست سال اخیر در آمریکا با مراقبت‌های شدید از بیماران دچار هاری، متوسط عمر آنان، طولانی‌تر شده و تا ۱۶/۵ روز رسیده است و به طور معمول در این بیماران که تحت مراقبت شدید هستند، بیماری و عوارض آن به بیشتر اندام‌ها، آسیب وارد می‌آورد و در بیشتر موارد توقف فعالیت مغزی و قلبی - عروقی موجب مرگ آنان خواهد شد. در تاریخچه‌ی بیماری هاری تا کنون یازده مورد بهبود از بیماری گزارش شده است، ولی در همه موارد عوارض نورولوژیک متوسط تا شدید در بیماران باقی مانده است. برای تایید بیماری، ویروس هاری در هیچ یک از سه مورد فوق از بیماران جدا نشده، گزارش‌دهندگان تنها وجود پادتن ضد هاری با عیار بالا در سرم خون و مایع نخاع آنان را دلیل بر بیماری دانسته‌اند. بنابراین، پاسخ ایمنی قوی میزبان در پاکسازی محیطی ویروس نقش اساسی داشته است (A).

تشخیص آزمایشگاهی

حفاظت و ایمنی: بیماری هاری دارای بیشترین میزان مرگ در بین بیماری‌های عفونی است، به همین علت ایمنی در حین کار با لیسوویروس‌ها دارای اهمیت فراوانی است. به طور کلی شرایط حفاظت و ایمنی در سطح ۲ برای کارهای آزمایشگاهی نظیر تشخیص و کار با حیوانات مناسب است. در صورتی که کار با غلظت‌های بالای ویروس باشد، سطح ایمنی ۳ توصیه می‌شود. علاوه بر امکانات ایمنی در کار، احتیاط‌های کافی در حین کار و اکسیژناسیون قبل از آلودگی برای پرسنل آزمایشگاه لازم است. در مواردی که امکان پراکنده شدن آئروسول در هوا زیاد باشد (مانند بکارگیری اره برقی جهت باز کردن جمجمه) یا در آزمایشگاه‌هایی که مسئولیت تهیه مقادیر زیاد ویروس هاری و به خصوص ویروس تغلیظ شده را دارند، حفاظت و ایمنی سطح ۳ توصیه می‌شود و تمام احتیاط‌های لازم برای کار با عوامل بیماریزا باید در نظر گرفته شود.

انتقال نمونه‌ها: برای جلوگیری از آلودگی‌های احتمالی نمونه‌ها باید برای تشخیص هاری طبق مقررات ملی و بین المللی ارسال شود. نمونه‌های تشخیصی باید یخ زده یا در حرارت عادی در محلول فیزیولوژی محتوی گلیسرین ۵۰٪ ارسال شوند. مشاوره با دواير مسئول در این ارتباط الزامی است. حتی در مواردی که تشخیص بالینی بیماری در مبتلایان به هاری انجام یابد، تایید بیماری در انسان یا حیوانی که از هاری مرده است به کمک روش‌های متداول در آزمایشگاه ثابت می‌شود.

بافت شناسی (هیستولوژی): همانگونه که در تاریخچه‌ی بیماری آمد، ویروس هاری ضایعه‌هایی در سیتوپلاسم نورون‌های مبتلایان ایجاد می‌کند که به نام کاشف آن اجسام، نگری نامیده شده است. این اجسام با رنگ آمیزی‌هایی نظیر سلرز (Sellers) یا مان (Mann) در زیر میکروسکوپ معمولی قابل تشخیص هستند. حساسیت این روش آزمایشگاهی حدود ۸۰٪ است. بنابراین، به تازگی در آزمایشگاه‌های هاری، کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد (A).

روش پادتن فلورسانت (FAT): روش پادتن فلورسانت. روش انتخابی و اختصاصی‌ترین آزمایش برای تشخیص ویروس هاری در بافت‌های مغز و غدد بزاقی است. از این روش می‌توان به منظور تشخیص هاری قبل از مرگ نیز با آزمایش لام‌های تهیه شده از قرنیه و پوست استفاده کرد. البته آزمایش قبل از مرگ و حتی ساعت‌های آخر حیات در صورت مثبت بودن نشانگر بیماری هاری است، ولی منفی بودن نتیجه آزمایش، وجود بیماری را نفی نمی‌کند (۳۵).

Rapid Rabies Enzyme Immuno Diagnosis (RREID): این طریقه که همانند روش FAT و یا نوربلاستوما حساس و اختصاصی است، از دهه ۸۰ متداول شده، بیشتر در مطالعه‌های اپیدمیولوژی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

جدا کردن ویروس: برای جدا کردن پادگن‌های هاری از تزریق داخل مغزی حیوان‌های آزمایشگاهی، بخصوص نوزاد موش و همچنین به کار بردن کشت سلول‌های حساس نظیر نوربلاستوما موش استفاده می‌شود.

تشخیص پادتن ضد هاری: تشخیص پادتن هاری ممکن است در بیمارانی که از قبل علیه هاری واکسینه نشده اند، موید وقوع بیماری باشد. پادتن خنثی کننده ویروس در هفته اول که علائم بیماری ظاهر می‌شود بندرت وجود دارد، اما در اغلب انسان‌های هار در صورت زنده ماندن، در جریان دومین هفته بیماری قابل اندازه‌گیری است. در این موارد عیار پادتن از عیار افرادی که علیه هاری واکسینه شده‌اند، بسیار بالاتر است. ۲ تا ۷ روز پس از ظهور پادتن در سرم خون بیماران می‌توان آن را در مایع نخاع نیز جستجو کرد، ولی چون بیماران به ندرت تا هفته ی سوم زنده می‌مانند، این روش در همه‌ی بیماران قابل استفاده نیست. البته باید دانست در مایع نخاعی اشخاصی که بطور معمول علیه هاری واکسینه می‌شوند، پادتن وجود ندارند.

روش PCR: در این روش ژنوم ویروس هاری جدا می‌شود و با استفاده از آنزیم ترانس کریپتاز معکوس^۱ به cDNA تبدیل می‌شود. cDNA حاصل شده در دستگاه ترموسایکلر با استفاده از آنزیم Taq Polymerase ازدیاد می‌شود و سپس بر روی ژل الکتروفورز شناسایی می‌شود. این روش بسیار حساس و سریع می‌باشد، بنابراین، برای تشخیص پیش از مرگ بر روی نمونه‌های بزاق یا پوست بسیار کارآمد است. از این روش علاوه بر تشخیص، برای تایپینگ و مطالعه‌های اپیدمیولوژی هاری استفاده می‌شود (۳۵).

^۱ Reverse Transcriptase

روش‌های تشخیص آزمایشگاهی هاری در انسان

حساسیت روش‌های تشخیص هاری بر حسب مرحله بیماری، وضعیت آنتی بادی، وجود ویروس در بافت مورد آزمایش و بالاخره پرسنل آموزش دیده‌ی آزمایشگاه متغیر است. به همین مناسبت نتیجه‌ی آزمایش، بیماری هاری را تایید می‌کند ولی نتیجه‌ی منفی آزمایش، بیماری را نفی نمی‌کند. آنتی ژن ممکن است با بکارگیری روش FAT از نمونه بیوپسی پوست بیمار، تشخیص داده شود. معمولاً بیوپسی پوست از ناحیه‌ی پشت گردن^۱، تهیه می‌شود. آزمایش FAT از گستره‌های تهیه شده از قرنیه به‌ندرت قابل اعتماد است. بر اساس نظر سازمان جهانی بهداشت، استاندارد طلایی تشخیص هاری پس از مرگ، مشاهده مستقیم آنتی ژن‌های ویروس با روش ایمونوفلورسانس مستقیم است. از نمونه‌ی بزاق و بعضی ترشحات بیمار هار نظیر اشک، مایع نخاعی با روش تزریق داخل مغزی به موش آزمایشگاهی یا به کار بردن سلول‌های نوروبلاستوما می‌توان ویروس را جدا کرد. معمولاً آنتی بادی خنثی‌کننده در سرم یا مایع نخاع بیمار هار، حدود هشتمین روز بیماری ظاهر می‌شود. در مواقعی که روش RFFIT مقدرور نیست، می‌توان از روش ELISA برای مشخص کردن آنتی بادی آنتی گلیکوپروتئینی استفاده کرد. در تشخیص پیش از مرگ، روش PCR را نیز می‌توان برای تشخیص آنتی ژن در نمونه‌های بزاق، مایع نخاعی، اشک، بیوپسی پوست گردن و ادرار به کار برد. مایع نخاعی برای وجود پادتن ضد هاری نیز بررسی می‌شود اما بدلیل تاخیر در سروکانورژن، تست‌های سرولوژیک ارزش چندانی در تشخیص پیش از مرگ ندارند. از آن جایی که در این روش‌ها نتایج مثبت و یا منفی کاذب به دست می‌آید، هیچکدام از این تست‌ها به تنهایی برای تشخیص آزمایشگاهی کافی نیست.

از تکنیک‌های جدید تر در تشخیص آنتی ژن هاری در نمونه می‌توان به روش مستقیم ایمنوهیستوشیمی سریع^۲ یا dRIT اشاره کرد. اساس این روش تشخیص نوکلئوپروتئین هاری در سوسپانسیون مغزی بوسیله مخلوط خالص و بسیار غلیظی از پادتن‌های تک دودمانی است. صحت این روش تا ۱۰۰٪ با روش ایمونوفلورسانس مستقیم همخوانی دارد. روش دیگر عبارت از rapid immunodiagnostic test یا RIDT است که اساس آن ایمونوکراتوگرافی می‌باشد. از برتری‌های این روش که یک مرحله‌ای و تست نواری است، عدم نیاز به تجهیزات آزمایشگاهی می‌باشد. علیرغم حساسیت بالای این روش، اختصاصیت آن نیاز به بهبود دارد.

روش real-time PCR، روش دیگری است که برتری فراوانی نسبت به PCR معمولی دارد. این روش، ضمن غلبه بر احتمال آلودگی متقاطع که در PCR وجود دارد، از امکان مقایسه کمی و نیز حساسیت بسیار بالا برخوردار می‌باشد. در یک مطالعه نشان داده شده که Real-Time PCR در نمونه‌های مایع نخاع ۴۵/۵٪ بیوپسی پوست گردن ۶۰٪ و بزاق ۸۶٪ مثبت بوده است و لذا با مجموع سه نمونه، این روش تا ۸۵٪ صحت پاسخگویی دارد.

درمان پس از مواجهه بر علیه هاری

برای هاری هیچ درمان دارویی وجود ندارد، به نحوی که پس از بروز علائم بیماری، مرگ فرد مبتلا حتمی است. منظور از درمان ضد هاری پس از مواجهه این است که، بلافاصله پس از مواجهه درمان موضعی محل زخم و

^۱ Nuchal

^۲ Direct Rapid Immunohistochemical Test

همچنین تزریق واکسن (به تنهایی یا به همراه ایمنوگلوبولین ضد هاری) انجام شود. نیاز به استفاده از سرم ضد هاری به شدت جراحات ناشی از مواجهه فرد با حیوان مهاجم بستگی دارد. لوئی پاستور در سال ۱۸۸۵ برای اولین بار موفق شد بر علیه هاری، واکسن تهیه نماید. این واکسن حاوی ویروس زنده ضعیف شده بود که از نخاع خرگوش فراهم آمده بود. بعد از پاستور، واکسن‌های دیگری مورد استفاده قرار گرفت که در بدو امر همگی حاوی ویروس زنده بودند، ولی بعدها با استفاده از بتا پروپیولاکتون به صورت واکسن کشته عرضه شدند. این واکسن‌ها که از بافت‌های عصبی حیوان‌ها تهیه می‌شد، پس از واکسیناسیون، واکنش‌های عصبی ایجاد می‌کردند. امروزه استفاده از واکسن‌های بافت عصبی توسط سازمان جهانی بهداشت منع شده است. پس از موفقیت تکثیر ویروس هاری بر روی کشت سلول جانوری، در دهه‌های اخیر برای احتراز از واکنش‌های نامطلوب از واکسن‌هایی که بر پایه کشت سلول یا با استفاده از جنین مرغ تولید می‌شوند برای درمان ضد هاری استفاده می‌شود. این واکسن‌ها بطور کلی cell culture and embryonated egg-based rabies vaccines یا CCEEVs نام دارند. سه نوع از این واکسن‌ها که در حال حاضر به عنوان واکسن‌های انتخابی برای واکسیناسیون پیشگیرانه و همچنین در پروفیلاکسی پس از مواجهه در انسان بکار می‌روند عبارتند از :

- واکسن ضد هاری (Human Diploid Cell Vaccine) HDCV (i i)
- واکسن ضد هاری (Vero Rabies Vaccine) VERO
- واکسن ضد هاری (Purified Chicken Embryo Cell Culture) PCEC

در کشورهایی که هاری جنبه عمومی (اندمی) دارد، هرگونه گاز گرفتگی به وسیله حیوان به خصوص حیوان‌های وحشی باید مشکوک به هاری تلقی شود و بی‌درنگ برای درمان ضد هاری پس از مواجهه اقدام شود، مگر اینکه وجود هاری در حیوان مذکور با روش صحیح منتفی شود. نکته مهم در درمان پس از مواجهه. شستشوی زخم‌ها و پرهیز از بخیه آنهاست. اگر در ساعت‌های اولیه رویداد هار گزیدگی، محل گازگرفتگی با آب و صابون به طور مکرر و دست کم به مدت ۱۵ دقیقه بطور عمقی شستشو شود و ویروس هاری وارد شده از محل زخم خارج خواهد شد. بعد از شستشو می‌توان از ضد عفونی کننده‌ها مانند الکل ۷۰٪ یا محلول ید استفاده کرد و زخم‌ها را پانسمان نمود. در صورت لزوم، درمان ضد کزاز و به کار بردن داروهای ضد میکروبی نیز توصیه می‌شود. باز بودن زخم و بخیه نکردن آن امری ضروری است. البته در مورد زخم‌های عمیق که سرخرگ‌های خونریزی‌دهنده دارند، بطور استثناء می‌توان شریان خونریزی‌دهنده را بخیه نمود ولی قبل از آن باید سرم ضد هاری یا ایمنوگلوبولین اختصاصی ضد هاری را درون زخم بکار برد. هنگام درمان اختصاصی ضد هاری رعایت چند نکته لازم است: ۱- در هر نوع گزیدگی توسط حیوان‌های وحشی درمان توأم با ایمنوگلوبولین و واکسن ضد هاری انجام گیرد. ۲- برای مجروحانی که در اثر گازگرفتگی حیوان‌های اهلی در سر و صورت، گردن و یا نوک انگشتان جراحات‌های متعدد و عمیق ایجاد شده باشد، درمان توأم (ایمنوگلوبولین به اضافه واکسن) ضروری است. ۳) هنگامی که گاز گرفتن حیوانات اهلی موجب خراش زخم سطحی شود، تنها واکسن ضد هاری کافی است. ۴) اگر حیوان‌های گزنده سگ یا گربه باشند، در صورت امکان باید آنها را ۱۰ روز تحت مراقبت انجام داد چون در صورتی که در پایان این دوره حیوان سالم باشد، ادامه درمان ضرورتی ندارد. ۵) اشخاصی که از قبل با واکسن تهیه شده روی سلول، علیه هاری واکسینه شده یا به دنبال

آلودگی درمان شده‌اند ضعف سیستم ایمنی ندارند، در صورتی که دوباره مورد گازگرفتگی قرار گیرند، نیازی به تزریق سرم یا گاماگلوبولین اختصاصی ضد هاری ندارند و تزریق دو نوبت واکسن ضد هاری سلولی به فاصله ۳ روز کافی است.

برای ایجاد ایمنی غیر فعال، سه محصول بیولوژیک عرضه شده است:

- ایمونوگلوبولین ضد هاری انسانی (HRIG)
- ایمونوگلوبولین ضد هاری اسبی (ERIG)
- ایمونوگلوبولین ضد هاری اسبی بسیار خالص شده [F(ab')₂]

ایمونوگلوبولین ضد هاری اسبی (هترولوگ) را باید در یک نوبت و به مقدار ۴۰ واحد بین المللی، برای هر کیلو گرم وزن بدن و ۲۰ واحد بین المللی برای هر کیلوگرم وزن بدن از ایمونوگلوبولین ضد هاری انسانی (همولوگ) تجویز نمود. اولین نوبت واکسن ضد هاری همراه با ایمونوگلوبولین ضد هاری در موضع دیگر از بدن، داخل ماهیچه (غیر از ماهیچه دلتوئید بازو) تزریق می‌شود. واکسیناسیون ضد هاری در روزهای صفر، ۳، ۷، ۱۴ و ۳۰ پس از حیوان گزیدگی انجام می‌شود.

باید در نظر داشت اگر قصد بر این است که به مجروحان، ایمونوگلوبولین ضد هاری هترولوگ تجویز شود، باید قبل از تجویز سرم، چگونگی حساسیت فرد مجروح مشخص شود. در مورد مایه کوبی زنان باردار و کودکان هیچ گونه منعی وجود ندارد. در هیچ مورد نباید فرد حیوان گزیده را به علت تاخیر در مراجعه به پزشک از درمان اختصاصی ضد هاری محروم کرد. کمیته‌ی کارشناسان هاری سازمان جهانی بهداشت به منظور راهنمایی بیشتر در درمان ضد هاری پس از آلودگی، مجروحان را در سه گروه تقسیم بندی کرده، برای هر گروه توصیه‌های خاصی نموده است.

به کارگیری واکسن ضد هاری برای ایجاد ایمنی فعال

روش داخل عضلانی

واکسن‌های کشت سلولی یا تهیه شده در تخم مرغ جنین‌دار باید دارای حداقل پتانسی ۲/۵ واحد بین المللی در هر دوز بوده و باید به روش‌های زیر به کار روند:

- **روش ۵ دوز داخل عضلانی (روش Essen):** یک دوز از واکسن داخل عضلانی در روزهای صفر، ۳، ۷، ۱۴ و ۲۸ در ناحیه ماهیچه‌ی دلتوئید بازو تزریق می‌شود. دوز کودکان در ماهیچه‌ی کناری ران تزریق می‌شود. واکسن هرگز نباید در ناحیه‌ی گلوئیتال (سرین) تزریق شود.
- **روش ۱-۱-۲ داخل عضلانی:** در روز صفر (نخستین مراجعه پس از گزش) یک دوز از واکسن داخل عضلانی در بازوی چپ و یک دوز در بازوی راست (ناحیه‌ی دلتوئید) تزریق می‌شود و در روزهای ۷ و ۲۱، هر نوبت یک دوز از واکسن در یک بازو (ناحیه‌ی دلتوئید) تزریق می‌شود. در این روش، مجروح در مقایسه با روش قبل دو بار کمتر به درمانگاه مراجعه می‌کند و یک دوز واکسن نیز کمتر دریافت می‌کند.

روش‌های داخل جلدی

- **روش صلیب سرخ تایلند (Thai Red Cross) (۲-۲-۲-۰-۲):** در این روش یک دوز از واکسن به حجم ۰/۱ میلی لیتر داخل جلدی در قسمت بالای هر دو بازوی راست و چپ در روزهای صفر، ۳، ۷، و ۲۸ تزریق می‌شود. در موقع تزریق داخل جلدی باید برآمدگی مشخص و قابل لمس ایجاد شود. در مواقعی که تزریق اشتباه زیر جلدی یا داخل عضلانی انجام شده، باید دوز جدیدی داخل جلدی تزریق شود. در حال حاضر دو واکسن ضد هاری Vero و PCEC دارای pre-qualification سازمان جهانی بهداشت توسط آن سازمان برای این روش مناسب شناخته شده‌اند. روش داخل جلدی سبب صرفه جویی قابل توجهی در مصرف واکسن می‌شود. لکن محدودیت‌های خاص خود را دارد، از جمله برای افراد دارای ضعف سیستم ایمنی توصیه نمی‌شود.

- **روش ۸ نقطه داخل جلدی (۸-۰-۴-۱-۱):** در این روش که در هند ابداع شده است، روز صفر، ۰/۱ میلی لیتر از واکسن داخل جلدی در هشت نقطه مختلف (بالای بازوها، کنار ران، ناحیه ی کتف‌ها و دو طرف پایین شکم) و روز ۷ مقدار ۰/۱ میلی لیتر از واکسن در چهار نقطه (بالای بازوها در ناحیه دلتوئید و پهلوی ران‌ها) داخل جلدی تزریق می‌شود. روزهای ۲۸ و ۹۰ نیز مقدار ۰/۱ میلی لیتر واکسن داخل جلدی تزریق می‌شود. برای این روش واکسن‌های HDCV و PCEC مناسب تشخیص داده شده است. روش‌های تزریق داخل جلدی باید به وسیله ی پرسنل تعلیم دیده انجام شود. واکسن‌ها پس از حل شدن در محلول مربوطه در حرارت ۲+ تا ۸+ سانتیگراد در یخچال نگهداری و هر چه زودتر (حداکثر تا ۶ ساعت پس از حل شدن)، باید مصرف شود.

درمان ضد هاری پس از مواجهه در اشخاص آلوده به HIV و مبتلایان به ایدز

مطالعات متعدد در بیماران مبتلا به ایدز نشان داده است که به علت کمبود تعداد CD4 در این بیماران پس از واکسیناسیون علیه هاری آنتی بادی خنثی کننده به مقدار کم در سرم خون آنها ایجاد می‌شود. در بعضی موارد پادتن مذکور آنقدر کم است که قابل شناسایی نیست. به طور کلی در این مجروحین و سایر مجروحینی که دارای نقص در سیستم ایمنی هستند به کار بردن موضعی ایمونوگلوبولین زدهاری در زخم‌ها (به صورت انفیلتراسیون) قویا توصیه می‌شود. این مجروحین حتی اگر به علت نحوه جراحات حاصل از حیوانات مشکوک به هاری در گروه II جدول راهنمایی درمان زدهاری قرار دارند، بایستی ایمونوگلوبولین زدهاری علاوه بر یک دوره کامل واکسن زدهاری دریافت نمایند.

واکسن هاری و شکست درمان پس از مواجهه

در دهه ۴۰ میلادی، انتشار تجربه‌های سالها درمان ضد هاری در انستیتو پاستور ایران نشان داد که واکسیناسیون تنها قادر به نجات جان مجروحانی که موجود هاری آنان را گاز گرفته و در سرو صورت زخم‌های عمیق و متعدد

دارند، نمی باشد. این مجروحان که اغلب توسط گرگ هار گاز گرفته شده بودند در جریان دوره واکسیناسیون یا چند روز پس از خاتمه آن فوت می کردند. این نقص را پژوهشگران انستیتو پاستور ایران در سال ۱۹۴۷ میلادی (شمسی ۱۳۲۶) به اطلاع پژوهشگران دیگر جهان رساندند و از آن پس تلاش پیگیری برای رفع آن به عمل آمد و نتیجه آن در سال ۱۹۵۵ (شمسی ۱۳۳۴) با عنوان اثر درمان قاطع ضد هاری با روش سروواکسیناسیون در هار گزیدگان گزارش شد. در حال حاضر در همه مراکز ضد هاری جهان از این روش که توسط کمیته کارشناسان هاری سازمان جهانی بهداشت تأیید شده است مورد استفاده قرار می گیرد. امروزه شکست درمان پس از مواجهه، زمانی که یک بیمار علیرغم دریافت درمان می میرد در میان ۲۰ میلیون درمان شدگان سالانه در جهان پدیده‌ای بسیار نادر است. اکثر آنها نیز مربوط به انحراف از پروتوکل درمانی توصیه شده توسط سازمان جهانی بهداشت هستند. این انحرافات منجر به مرگ، اغلب به دلیل تاخیر در مراجعه به مراکز درمانی، نبود یا کمبود سرم ضد هاری یا تزریق ناصحیح آن در زخم، رسیدگی ناصحیح اولیه به زخم، و یا کیفیت پایین واکسن هستند.

پیشگیری هاری قبل از آلودگی

ایجاد ایمنی قبل از آلودگی^۱ یا به عبارتی واکسیناسیون ضدهاری به عنوان پیشگیری در مورد افرادی مانند کارکنان آزمایشگاه‌های هاری و افراد شرکت کننده در برنامه‌های مبارزه و کنترل هاری ضروری است. دامپزشکان، جنگلبانان، کارکنان کشتارگاه‌ها، افرادی که به کشورهای با شیوع بالا سفر می کنند و به طور کلی همه‌ی افرادی که ممکن است به نحوی به ویروس هاری آلوده شوند، به شدت توصیه شده است.

در کشور هایی که توصیه‌های سازمان جهانی بهداشت را به کار می برند، واکسیناسیون قبل از آلودگی در روزهای صفر (اولین روز مراجعه)، ۷، ۲۸ و به دنبال آن یک نوبت تزریق یادآور سال بعد انجام می شود. سپس هر دو یا سه سال یکبار، یک نوبت واکسن یادآور تزریق می شود. در صورت وجود امکانات آزمایشگاهی میتوان پادتن ضد هاری را در افراد واکسینه اندازه گیری کرد و چنانچه عیار آن کمتر از ۰/۵ واحد بین المللی در هر میلی لیتر سرم باشد تزریق مجدد واکسن ضروری است.

مراقبت از بیماران هار بستری در بیمارستان

دوره بالینی بیماری خواه با حالت هیجانی یا فلجی آغاز شود، کوتاه است. بیماران معمولاً هوشیارند و اکثراً از طبیعت بیماری خود، آگاهند. این بیماران به شدت مضطرب هستند بویژه وقتی هیجان نشان غالب بیماری باشد. به علت خطر انتقال بیماری از طریق تماس، بیماران را باید در اتاق انفرادی (ایزوله) نگهداری کرد و ضمن مراقبت‌های پزشکی مناسب، مسکن کافی برای آرام کردن بیمار به کار برد. تزریقات مکرر داخل رگی مورفین یا بنزودیازپین‌ها می تواند اضطراب و هیجان شدید در بیماران مبتلا به هاری خشمگین را آرام کند. هنگامی که هاری تشخیص قطعی داده شد، با توجه به مرگ حتمی بیمار، تمرکز درمان باید روی آسایش بیمار با آرامبخش‌های

^۱ Pre-exposure Immunization

سنگین مانند باربیتورات‌ها و مورفین باشد. از لوله‌گذاری و اقدامات پشتیبانی از حیات^۱ پرهیز شود. معمولاً مراقبت از بیمارانی که در آن‌ها تشخیص هاری داده شده است، نه تنها باعث اضطراب در کادر پزشکی و پرستاران می‌شود بلکه در محیط بیمارستان و عموم پرسنل ایجاد نگرانی می‌نماید. در حالی که برای کادر پزشکی مسوول مراقبت از بیمار هار، خطر بیش از سایر عفونت‌های ویروسی و باکتریایی نیست. پرسنل مسوول مراقبت از این بیماران باید از گان و عینک‌های ایمنی، ماسک و دستکش استفاده نمایند و در صورت مواجهه با نمونه‌های آلوده‌ی بیمار هار باید واکسیناسیون پس از مواجهه، دریافت نمایند. ویروس هاری در خون ظاهر نمی‌شود و به تواتر در بزاق، مایع مغزی-نخاعی، ادرار و در برخی از بافت‌های دیگر، ظاهر می‌شود. در بخش‌های عفونی بیمارستان‌هایی که امکان پذیرش بیمار هار وجود دارد، برای پرسنل مسوول مراقبت، واکسیناسیون ضد هاری به عنوان ایمنی قبل از آلودگی توصیه می‌شود. در مواردی لازم است اطرافیان بیمار که با وی تماس نزدیک داشته‌اند نیز درمان پس از مواجهه دریافت نمایند.

درمان بیماران مبتلا به هاری

همانطوری که قبلاً اشاره شد. بیماری هاری کشنده است ولی تاکنون گزارشاتی برای یازده بیمار هار ارائه شده که همه علایم بالینی را نشان داده و سپس شفا یافته‌اند. در سال ۲۰۰۴ میلادی، نوجوانی که در ویسکانسین امریکا به وسیله‌ی خفاش مجروح شده بود، مبتلا به هاری شد. او اولین انسانی بود که پس از درمان تجربی که شامل ایجاد کومای دارویی بود، بدون مصرف مواد بیولوژیک ضد هاری شفا یافت. در همه نجات‌یافتگان، خواه بوسیله درمان دارویی یا بدون آن، پاسخ ایمنی قوی و زود هنگامی دیده شده است. در ارتباط با کارهای انجام شده در سال‌های اخیر در زمینه‌ی درمان اشخاص هار، تحقیقات جدیدی در مورد داروهای ضد ویروسی به خصوص ویروس‌های با RNA تک رشته‌ای ضروری به نظر می‌رسد.

بیماری هاری در حیوان‌ها

گوشتخواران و خفاش‌ها، حیوان‌هایی هستند که در طبیعت موجب بقای ویروس هاری می‌شوند. در بین گوشتخواران اهلی، سگ به علت کثرت و همچنین الفتی که با انسان دارد در سرایت این بیماری نقش عمده‌ای دارد. علفخواران و جوندگان با وجود حساسیت به ویروس هاری نقشی در اپیدمیولوژی بیماری ندارند. در ایران نیز سگ عامل بیش از ۸۵٪ موارد گزش مشکوک به هاری است. تا کنون هیچ مورد انتقال هاری از جوندگان به انسان گزارش نشده است.

در سگ دوره نهفتگی بیماری بین ده روز تا دو ماه یا بیشتر است و دوره نهفتگی طولانی یک ساله نیز مشاهده شده است. اولین علامت ابتلای سگ به هاری، تغییر رفتار و عادت‌های معمولی حیوان است. در این مرحله حیوان پریشان و مضطرب بوده، آرام و قرار ندارد. با پیشرفت بیماری رفتار غیر عادی حیوان شدت می‌یابد و بالاخره

^۱ Life-support measures

اشتهای کاذب پدید می‌آید و به بلع سنگ و چوب و چیزهای غیر قابل هضم مبادرت می‌ورزد و هر چه سر راه خود ببیند به دندان می‌گیرد.

به زودی به علت فلج ماهیچه‌های حلق، بزاق از دهان جاری می‌شود. بیماری در گوشتخواران از جمله سگ نیز به دو شکل خشمگین و فلجی ظاهر می‌شود. صدای سگ در دوران بیماری خشن، ناموزون و بریده می‌شود و کم کم سرکشی حیوان شدت پیدا کرده به طور جنون آمیزی به حیوان‌ها و انسان‌ها حمله می‌کند. در روزهای چهارم و پنجم بیماری اختلال عمل تنفسی شدیدتر شده، علایم فلجی در پاها ظاهر می‌شود و در نهایت حیوان تلف می‌شود. در شکل فلجی بیماری علایم سرکشی و میل به حمله وجود ندارد و حیوان به گوشه‌ی تاریکی پناه می‌برد. دشواری در بلع، اختلال‌های تنفسی و بالاخره پیشرفت فلجی موجب مرگ حیوان می‌شود. در هاری گربه دوره‌ی نهفتگی از سگ کوتاه‌تر است و علایم بیماری در این حیوان با سرکشی فوق‌العاده و حمله‌های جنون آمیز همراه است. گرگ‌ها به سبب قدرت زیاد و ایجاد جراحات‌های عمیق و متعدد در سر و صورت از لحاظ انتقال هاری خطرناک‌ترین حیوان وحشی است. به طور معمول بیماری هاری در گرگ‌ها به شکل خشمگین و تهاجمی بروز می‌کند. گرگ‌ها حس و غریزه‌ی حفاظت جان خود را از دست می‌دهد و از این رو در حمله و جنگ و گریزی که در بین جماعتی ایجاد می‌کند، ضمن اینکه موجب آلودگی گروهی می‌شود به فکر فرار نمی‌افتد تا بالاخره در اثر ضربه‌های وارده و ضعف و ناتوانی حاصل از خود بیماری، کشته می‌شود یا می‌میرد، حال آنکه گرگ سالم که بیشتر به علت گرسنگی به کسی حمله می‌کند یا وارد گله‌ای می‌شود به محض شنیدن سر و صدای مردم فرار میکند. هاری در دیگر حیوان‌های گوشتخوار، از قبیل شغال و روباه با هاری سگ تفاوت زیادی ندارد و از لحاظ دوره‌ی نهفتگی و دیگر علایم نیز شبیه آن است. در سگ و گربه، از زمان ظهور عامل بیماری در بزاق حیوان تا بروز علائم کمتر از ۱۰ روز به طول می‌انجامد. لذا چنانچه سگ یا گربه تا ۱۰ روز پس از گزیدن فرد سالم باشد، در زمان گزش سالم بوده است.

بیماری هاری در خفاش‌ها

در قاره‌های متخلف، لیسایروس‌ها در خفاش‌ها یافت می‌شوند. تا به حال، خفاش‌ها به عنوان ناقل برای همه‌ژنوتیپ‌های شناخته شده‌ی ویروس هاری (بجز ویروس موکولا) مشخص شده‌اند. خفاش‌ها، ویژگی‌های زیستی مشخصی دارند که آنها را از گوشتخوار میزبان کاملاً متمایز می‌نمایند. این ویژگی‌ها عبارتند از اندازه‌ی کوچک آنها، زیاد بودن طول عمر، و پایین بودن میزان رشد (زاد و ولد) در جمعیت داخلی آنها. به علاوه گونه‌های مختلف خفاش ویژگی‌های متنوع و کاملاً تعریف شده‌ای دارند. بنابراین خصوصیات لیسایروس‌های آداپته شده به خفاش‌ها می‌باید متفاوت از لیسایروس‌های گونه‌های گوشتخواران باشد. بیان مطلب فوق همچنان به عنوان یک فرضیه تلقی می‌شود زیرا همه‌ی جوانب اپیدمیولوژی و زیست‌شناسی جمعیتی خفاش‌ها کاملاً کشف نشده است.

لیسایروسها در آفریقا، استرالیا و یوروآسیا - سوبه‌های جدا شده‌ی لیسایروس از خفاش‌های آفریقایی منسوب به ژنوتیپ ۲ (Lagos) و ۴ (Duvenhage) هستند. ویروس جدا شده از خفاش‌ها در لاگوس (پایتخت

نیجریه) به نام *Lagos Bat Virus (LBV)* است که از خفاش‌های بزرگ میوه خوار آفریقایی (Mega chiroptera) جدا شده متعلق به ژنوتیپ ۲ می‌باشد. این ویروس ابتدا در گونه ای از خفاش‌ها *Eidolon (helvum)*، در نیجریه به سال ۱۹۵۶ جدا شد. اما بعدها در گونه‌های دیگری از خفاش‌ها در جمهوری آفریقایی مرکزی، سنگال و آفریقای جنوبی دیده شد. بروز یک اپی ژنوسی (همه گیری) ناشی از گونه ویروس فوق سبب مرگ قابل ملاحظه‌ای در خفاش‌های *Epomophorus* در منطقه‌ی ناتال، آفریقای جنوبی شد. از آن به بعد هنوز هم گاه گاهی ویروس جدا می‌شود. اما تا به حال هیچ گونه‌ی مورد انسانی از ویروس فوق گزارش و تایید نشده است. ویروس *Duvenhage* منسوب به ژنوتیپ ۴، اولین بار در سال ۱۹۷۰ و از شخصی که پنج هفته قبل از آن توسط یک خفاش حشره خوار آفریقای جنوبی مورد گزش واقع شده بود و مبتلا به آنسفالیات ناشی از هاری و مرگ شده بود جدا شد. بعدها این ویروس در دو خفاش حشره خوار در آفریقای جنوبی و زیمبابوه نیز جدا شد.

در اروپا سویه‌های جدا شده به عنوان ژنوتیپ ۵ و ۶ شناخته می‌شوند. در قاره اروپا و در پنجاه سال گذشته موارد تک‌گیر (sporadic) تعریف شده‌ای از هاری ناشی از خفاش‌ها تشخیص داده شده است. در سال ۱۹۸۵ یک محقق فنلاندی متخصص زیست شناسی خفاش‌ها از ابتلای به بیماری هاری در گذشت. در همان زمان وقوع اپی ژنوسی‌هایی در بین خفاش‌های *Serotine (Eptesicus serotinus)* در دیگر بخش‌های شمالی اروپا، عمدتاً در دانمارک و هلند، ثبت شد. امروزه دو گروه از ویروس‌های خفاش‌ها در اروپا شناخته شده اند: دسته ای از ویروس‌ها که از خفاش‌های *Serotine* منشا گرفته اند و به نام *EBLV-1* (ژنوتیپ ۵) شناخته می‌شوند. دسته‌ای دیگر که به ندرت از خفاش‌های *Myotis* جدا می‌گردند و *EBLV-2* (ژنوتیپ ۶) نامیده می‌شوند. از سال ۱۹۷۷ تا ۲۰۱۴ جمعاً ۱۰۸۵ مورد هاری خفاش در اروپا تایید شده است. تقریباً ۹۰٪ این خفاش‌ها بترتیب از دانمارک، هلند، آلمان، و لهستان بوده است. به طور کلی تا به حال چهار مورد هاری انسانی ناشی از خفاش‌ها در اروپا تایید شده اند: دو مورد در فدراسیون روسیه (۱۹۷۷ و ۱۹۸۵)، یک مورد فنلاند (۱۹۸۵)، و یک مرد ۵۶ ساله حامی محیط زیست در آنگوس اسکاتلند (۲۰۰۲). بعدها مورد دیگری از هاری خفاش در انسان در اوکراین گزارش شد لکن به تایید آزمایشگاهی نرسید.

در سال ۱۹۹۶ یک لیسایروس جدید *ABLV* (ژنوتیپ ۷) از خفاش‌های میوه خوار (روباه‌های پرند *Pteropus alecto*) در سواحل شرقی استرالیا جدا شد- کشوری که از سال ۱۸۶۷ به عنوان یک منطقه عاری از هاری شناخت می‌شد. همچنین یک زیر گونه از این ژنوتیپ از خفاش‌های حشره خوار جدا شد. دو مورد مرگ و میر انسانی ناشی از ابتلا به *ABLV* در استرالیا گزارش و تایید شده است. گستردگی جغرافیایی خفاش‌های حشره خوار که به عنوان میزبان لیسایروس‌ها در اروپا شناخته شده اند، به قاره‌ی آسیا نیز کشیده شده است.

هاری در خفاش‌های حشره‌خوار در قاره آمریکا- ویروس‌های جدا شده از خفاش‌ها تا به حال در ژنوتیپ ۱، دسته‌بندی شده‌اند. در قاره‌ی آمریکا واریانت‌های ژنتیکی و آنتی ژنتیکی بسیار زیادی از ژنوتیپ ۱ لیسایروس‌ها یافت می‌شوند که در بین گونه‌های مختلف خفاش‌ها در گردشند. ممکن است واریانت‌های متعددی در یک گونه یافت شوند. لذا در توزیع جغرافیایی واریانت‌ها همپوشانی، دیده می‌شود. این مساله اغلب در حیوانات زمینی نیز

مشاهده می‌شود. با این حال بروز هاری انسانی در نواحی معتدل آمریکای شمالی کم است و تقریباً نیمی از موارد هاری توسط عفونت ناشی از ویروس هاری خفاش‌ها می‌باشد که در بیشتر موارد ویروس مربوط به خفاش‌های مو نقره‌ای (silver hair) و خفاش‌های *Pipistrelle* شرقی (*pipistrellus aubflavus*) می‌باشد.

هاری در خفاش‌های خوناشام (Vampire) - هاری ناشی از خفاش‌های خوناشام یکی از مهمترین مسایل بهداشت عمومی در نواحی تحت حاره‌ای و حاره‌ای آمریکا از جمله منطقه‌ی کارائیب است. ویروس ژنوتیپ یک منسوب به دیگر ویروس‌های هاری خفاش‌ها در آمریکا، در خفاش‌های (*Haematophagus*) و عمدتاً در خفاش *desmodus rotundus* دیده می‌شود. این ویروس اغلب به انسان و حیوانات منتقل می‌شوند. هاری فلجی در گاو‌ها ناشی از گزش خفاش‌های خوناشام اهمیت قابل ملاحظه‌ای در صنعت پرورش دام این مناطق دارد. در آمریکای لاتین و منطقه‌ی کارائیب در سال ۱۹۸۵ تخمین خسارت احشام ناشی از این عامل سالانه ۱۰۰۰۰۰ راس معادل ۳۰ میلیون دلار بود.

انتشار جغرافیایی

بیماری هاری از قدیم در نقاط مختلف دنیا وجود داشته و از ۴۰۰۰ سال پیش به نام بیماری " ترس از آب " شناخته شده است. آگاهی از وضعیت بیماری هاری در کشورهای مختلف همیشه مورد توجه سازمان جهانی بهداشت بوده است، ولی از آنجا که بعضی مراکز هاری دنیا، اطلاعات کافی در مورد این بیماری در اختیار سازمان‌های بین‌المللی قرار نمی‌دهند، آمار و گزارش‌های منتشر شده توسط سازمان جهانی بهداشت نمی‌تواند وضعیت بیماری هاری را در جهان آن طور که هست نشان دهد. طبق گزارش‌های رسمی، هر ساله حدود شصت هزار انسان و میلیون‌ها حیوان در اثر ابتلای به هاری جان خود را از دست می‌دهند. سالانه ۱۵ تا ۲۰ میلیون نفر در اثر گزش حیوان‌های مشکوک به هاری علیه این بیماری درمان می‌شوند. از نظر همه‌گیری شناختی، بیماری هاری در دنیا به دو شکل هاری شهری (*Urban rabies*) و هاری وحشی (*Sylvatic rabies*) وجود دارد. هاری شهری به طور معمول بین گوشتخواران اهلی، به خصوص سگ‌ها و گربه‌ها شایع است. در اوایل قرن بیستم، هاری در بین سگ‌ها به صورت اپی‌ژئوسی‌های کم و بیش گسترده در نقاط مختلف دنیا وجود داشت. برخی کشورها نظیر آمریکا، کانادا و کشورهای اروپایی با انجام برنامه‌های مبارزه با هاری موفق شدند هاری شهری را از بین ببرند. در کشورهای در حال پیشرفت اقدام‌های موثری برای کنترل این بیماری به عمل نیامده است و هاری شهری، همانند گذشته در سگ‌ها و حیوان‌های اهلی شایع است. به طور معمول انتقال بیماری از سگ به سگ و حیوان‌های اهلی و در نهایت به انسان مشاهده می‌شود و چرخه‌ی بیماری در حیوانات غیر ناقل و در انسان با مرگ شخص مبتلا پایان می‌پذیرد. هاری وحشی در بین گرگ‌ها، روباه‌ها، شغال‌ها، خفاش‌های خونخوار، خفاش‌های حشره‌خوار و میوه‌خوار شایع است و حیوان‌های مذکور در مناطق مختلف دنیا مخازن دائمی ویروس هاری هستند و در عین حال می‌توانند بیماری را به حیوان‌های اهلی، مانند سگ‌ها و نشخوارکنندگان و گهگاه به انسان منتقل کنند. برای کنترل بیشتر هاری به صفر رساندن تلفات انسانی، حذف هاری منتقله از سگ با کنترل آن در مخزن، از اواخر دهه ۸۰ میلادی مطرح شده

است. مبنای این دیدگاه نیز تایید سگ به عنوان مهمترین عامل انتقال بیماری به انسان است. بر این اساس تا کنون کشورهای در حال توسعه متعددی برای این هدف برنامه ریزی کرده اند. فیلیپین، سریلانکا و بنگلادش از جمله کشورهای موفق در این حوزه بوده اند.

بیماری هاری در ایران

در ایران مانند بیشتر کشورهای دنیا بیماری هاری، از نظر بهداشتی و اقتصادی حایز اهمیت است. به تقریب همه ایستانهای کشور کم و بیش آلوده هستند. همه ساله موارد زیادی هاری در حیوانهای مختلف بویژه در سگها مشاهده می شود. در استانهای شمالی ایران روباه، شغال و سگ ناقلان این بیماری هستند. در استانهای شمال غربی و غرب، گرگها مخازن طبیعی ویروس هاری و همچنین ناقل آن هستند. به طور کلی در اکثر شهرها و روستاها، هاری شهری بین سگهای ولگرد و گربهها شایع است. در جریان بیست سال اخیر موارد هاری حیوانی در سراسر کشور رو به فزونی گذاشته و این افزایش موارد هاری حیوانی موجب ازدیاد مجروحان گزیده شده را فراهم کرده است. با توجه به افزایش آگاهی مردم در مورد خطرهای ناشی از گزش حیوانها، همه ساله تعداد زیادی مجروح در مراکز درمان ضد هاری در نقاط مختلف کشور علیه هاری واکسینه می شوند. به طوری که در سال ۲۰۰۶ تعداد ۱۲۳۷۲۷ نفر در مراکز مختلف کشور علیه هاری درمان شده اند. در جریان سالهای ۱۹۷۴ تا ۲۰۰۶ میلادی در مجموع ۱،۳۸۰،۰۵۹ نفر که به وسیلهی حیوانهای هار یا مشکوک به هاری مجروح شده بودند، زیر پوشش درمان ضد هاری پس آلودگی قرار گرفتند و در این مدت، ۹۹۶۴ حیوان گزنده که اغلب آنها سگهای ولگرد بوده اند نیز پس از آزمایش در انستیتو پاستور ایران هار تشخیص داده شدند و ۴۷۱ انسان نیز در اثر ابتلای به هاری جان خود را از دست داده اند. بیشتر این افراد پس از گزیده شدن به علت عدم آگاهی به مراکز درمان ضد هاری مراجعه نکردند و عده ی کمتری از آنان با مدتی تاخیر مراجعه کرده بودند.

برنامه‌ی ملی مبارزه با بیماری هاری و کنترل آن

بیماری هاری هنوز در ۹۰ کشور منطقه بین خطرناکترین ناقلان یعنی سگها شایع است. حدود ۲/۸ میلیارد نفر در این مناطق آلوده به هاری زندگی می کنند و هر سال ۳۰ میلیون واحد واکسن ضد هاری به عنوان درمان پس از آلودگی مصرف می شود. نزدیک به ۹۰٪ افراد آلوده به هاری که نیازمند به واکسیناسیون ضد هاری هستند در این کشورها زندگی می کنند. به استثنای کشورهایی که مخازن حیوانی هاری را از بین برده، یا به نحو شایسته‌ای تقلیل داده‌اند، بیماری هاری حتی در کشورهایی که مراکز مجهز و منظم برای درمان ضد هاری پس از مواجهه دارند، به صورت یک مساله ی مهم بهداشتی وجود دارد. امروزه واکسنهای موثر و ایمن بخش برای مصرف انسان و حیوان و همچنین فناوری و روشهای مناسب برای کنترل هاری مشخص شده است و تنها باید پس از دسترسی به امکانات مذکور به نحو صحیح در کشورها مورد استفاده قرار گیرد. تا دهه ۱۹۶۰ میلادی کشورهای زیادی خبر کنترل و اجرای برنامه‌های مبارزه با هاری در کشورهاشان را گزارش کرده‌اند، ولی در دهه ۱۹۸۰ بجز چند کشور، اجرای برنامه‌های یاد شده متوقف شد. از سال ۱۹۸۰ به کمک سازمان جهانی بهداشت در بعضی از کشورها دوباره اجرای

مبارزه با هاری و کنترل آن شروع شد. ایمن‌سازی روباه‌ها که ناقلان هاری وحشی در اروپای غربی هستند، با موفقیت انجام شده است. سازمان جهانی بهداشت در پی مطالعه‌هایی که در مورد تعداد سگ‌های موجود در مناطق واقع در کشورهای آمریکای لاتین، شمال آفریقا، و آسیا نموده، امکان شکستن زنجیره انتقال هاری در سگ با ایمن سازی ۷۰٪ آن‌ها را عملی دانسته است. به نظر می‌رسد اگر این ایمن‌سازی با واکسن مناسب و همراه با ممانعت از افزایش و کنترل جمعیت سگ‌های ولگرد انجام پذیرد، چرخه‌ی آلودگی و انتقال این بیماری به انسان قطع خواهد شد. در خصوص کنترل جمعیت این حیوانات نیز روش "زنده‌گیری- عقیم‌سازی- رها سازی" توصیه شده است.

به طور کلی عواملی که در برنامه‌های مبارزه و کنترل هاری باید در نظر گرفته شوند، عبارتند از:
الف) نظارت و بررسی همه‌گیری شناسی و گردآوری اطلاعات.

ب) ایمن‌سازی با واکسن‌های جدید و پادگنی (آنتی ژنتیک) برای انسان و حیوان‌ها و به کار بردن واکسن‌های خوراکی برای ایمن نمودن حیوان‌های وحشی.

ج) کنترل سگ‌ها از نظر جمعیت و کشتن سگ‌های ولگرد و بالاخره دایر نمودن قرنطینه برای ورود حیوان‌ها به داخل کشور.

د) سازماندهی دقیق و اجرای برنامه‌ی مبارزه با هاری و استمرار در ادامه‌ی آن در کشورهایی که با کشورهای آلوده مرزهای خاکی مشترک دارند.

کشورهای زیادی در دنیا برنامه‌های مقطعی و کم و بیش ناقص مبارزه با هاری را به اجرا در آوردند ولی موفقیتی به همراه نداشته است. دلایل عدم موفقیت آن کشورها به شرح زیر است:

- فقدان یک اراده‌ی کشوری
- ضعف در همکاری‌های بین بخشی
- ضعف در آنتی ژنیسیته واکسن‌های ضد هاری مصرفی برای انسان و حیوان
- عدم مراجعه کافی مردم برای واکسیناسیون سگ‌ها
- عدم بودجه کافی برای تامین نیروی انسانی مورد نیاز و تهیه وسایل لازم

کنترل بیماری هاری در ایران

سازمان‌های متولی مدیریت و کنترل هاری در کشور حوزه‌های مشخص و در عین حال مرتبط دارند. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی با ۷۰۰ مرکز بهداشتی مسئول رسیدگی به حیوان‌گزیندگان است. سازمان دامپزشکی کشور واکسیناسیون حیوانات اهلی، سازمان حفاظت محیط زیست نظارت بر هاری حیات وحش و وزارت کشور کنترل بیماری در حیوانات ولگرد را بعهده دارند. به منظور کنترل بیماری هاری در ایران دو نکته مهم مورد توجه بوده است:

۱. درمان ضد هاری انسان پس از آلودگی
۲. ائتلاف سگ‌های ولگرد و ایمن‌سازی سگ‌هایی که صاحب دارند.

ولی آمار فزاینده حیوان گزیدگی حاکی از ناکارآمدی این دو روش در کنترل بیماری در کشور است. بنابراین استراتژی کشوری با مشارکت همه سازمان‌های ذیربط و همچنین سرمایه‌گذاری یکپارچه برای کنترل هر چه بیشتر هاری در کشور و نیل به کاهش حیوان گزیدگی و رساندن تلفات انسانی به صفر، مورد نیاز است.

درمان ضد هاری انسان پس از آلودگی

اقدام لازم جهت جلوگیری از بروز بیماری در هار گزیدگان باید هرچه زودتر پس از وقوع جراحت با درمان موضعی و درمان اختصاصی آغاز شود. به این جهت مجروحان هار گزیده باید به مراکز درمانی ضد هاری دسترسی داشته باشند. در ایران تا سال ۱۳۶۰ مراکز درمانی ضد هاری تنها در مراکز استان‌ها وجود داشت و از آن سال تا کنون بنا به ضرورت، جهت راهنمایی مجروحان و ایمن کردن هار گزیدگان، هرساله مراکز درمان ضد هاری بیشتری در نقاط مختلف کشور دایر شده است به نحوی که در حال حاضر تعداد این مراکز قریب به ۷۰۰ است. سال ۱۳۵۵ آخرین سالی بود که برای واکسیناسیون هار گزیدگان از واکسن ضد هاری حاوی نسج عصبی استفاده شد. مصرف این واکسن به علت بروز عوارض عصبی در افراد واکسینه و ضعف قدرت پادگنی آن متوقف شد. از سال ۱۳۵۶ به اعتبار پژوهش‌های موفقیت آمیزی که در ایران و پیامد آن در آلمان غربی انجام شد واکسن تهیه شده روی سلول دیپلوئید انسان (HDCV) جایگزین واکسن قبلی شد و به جای تزریق ۱۴ نوبت متوالی واکسن نسج عصبی، ۶ نوبت از واکسن HDCV در روزهای صفر، ۳، ۷، ۱۴، ۲۰، و ۹۰ توصیه شد. در حال حاضر کمیته مشورتی هاری سازمان جهانی بهداشت، واکسیناسیون بعد از تماس را در پنج نوبت در روزهای صفر، ۳، ۷، ۱۴ و ۲۸ یا در افراد کاملاً سالم از نظر سیستم ایمنی، در چهار نوبت در روزهای صفر، ۳، ۷ و ۱۴ توصیه می‌کند. شایان ذکر است که در منابع فوق تخصصی و تخصصی بالینی هم واکسیناسیون چهار نوبتی را توصیه کرده و تاکید کرده اند در صورت سلامت سیستم ایمنی، مورد استفاده قرار گیرد.

از سال ۱۳۵۶ مجروحان سراسر کشور با واکسن HDCV علیه بیماری هاری ایمن شدند. واکسن مذکور در همه‌ی افراد مایه‌کوبی شده به خوبی تحمل شده است و تنها در بعضی موارد در اطراف محل تزریق واکنش‌های موضعی مشاهده شده، ولی پس از مایه‌کوبی هرگز واکنش‌های عصبی مشاهده نشده است. با توجه به قدرت بالای ایمنی بخشی واکسن مذکور طی یک گزارش، مشاهده شد که میزان پادتن، حداقل چهار سال پس از درمان ضد هاری بعد از آلودگی، در سطح قابل توجهی باقی می‌ماند و در صورت تزریق یک نوبت از واکسن HDCV دوباره میزان پادتن به نزدیکی سطح پایان واکسیناسیون اولیه می‌رسد. مصرف واکسن HDCV در ایران تا اواخر سال ۱۳۷۱ ادامه داشت و به علت گرانی این واکسن، از اواخر سال ۱۳۷۱ تا کنون، از واکسن کشت سلولی VERO (تهیه شده در کشت سلول کلیه میمون سبز آفریقایی) استفاده می‌شود. واکسن VERO هم از لحاظ ایمنی بخشی و هم از نظر عدم ایجاد عوارض جانبی بسیار مناسب است و می‌توان آن را با واکسن HDCV مقایسه نمود.

تا سال ۱۳۵۷ در ایران برای درمان ضد هاری در مجروحانی که زخم‌های عمیق و متعدد داشتند، علاوه بر واکسن ضد هاری، سرم ضد هاری (هترولوگ) که از حیوان‌ها تهیه می‌شد، به کار می‌رفت. سرم مذکور پس از تزریق به انسان واکنش‌های نامطلوبی ایجاد می‌کرد. برای جلوگیری از واکنش‌های مذکور در سال ۱۳۵۶ جهت تهیه

ایمونوگلوبولین اختصاصی ضد هاری انسانی برنامه‌ی همکاری بین سازمان انتقال خون و انستیتو پاستور ایران تنظیم و محصول جدید به مرور ساخته شد و جانشین سرم ضد هاری هترولوگ شد. تزریق این فرآورده‌ی حیاتی که از پلاسمای داوطلبان ایمن شده علیه هاری به دست می‌آید، هیچ گونه واکنش موضعی یا عمومی ایجاد نمی‌کند. در حال حاضر در همه مراکز درمان ضد هاری در ایران به مجروحانی که دارای زخم‌های عمیق و متعدد هستند و نیازمند درمان توام سرم و واکسن هستند، به مقدار ۲۰ واحد بین المللی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، از ایمونوگلوبولین ضد هاری انسانی ساخت سازمان انتقال خون ایران همراه با واکسن ضد هاری VERO تزریق می‌شود. از سال ۱۳۸۸ تا کنون واکسن PCEC (تهیه شده بر روی سلول‌های جنین مرغ) نیز در شبکه بهداشتی کشور موجود و برای درمان افراد هارگزیدگی استفاده می‌شود و دارای سطح مطمئنی از ایمنی زایی است.

اتلاف سگ‌های ولگرد و ایمن سازی سگ‌های صاحبدار

تا سال ۱۳۵۸ در شهر تهران بیماری هاری به ندرت مشاهده می‌شد. در آن سال بیماری در گربه‌ها شایع شد و سه مورد هاری گربه به تایید آزمایشگاه رسید. در سال‌های بعد آلودگی در سگ‌های ولگرد تهران شایع شد، به طوری که در سال ۱۳۶۰ تعداد ۵۹ مورد هاری حیوانی در شهر تهران توسط آزمایشگاه مرجع هاری تایید شد. به منظور مبارزه با هاری و کنترل آن در شهر تهران در سال ۱۳۶۳ ستاد مبارزه با هاری در تهران بزرگ با شرکت فعالانه شهرداری تهران، ژاندارمری مرکز، انستیتو پاستور ایران، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و سازمان دامپزشکی کشور تشکیل شد. اهداف عمده این ستاد، نابود کردن سگ‌های ولگرد تهران و ایمن کردن سگ‌های خانگی در نظر گرفته شد. از ابتدا مقرر شد کشتن سگ‌های ولگرد تهران با تفنگ و توسط کارکنان ژاندارمری صورت گیرد. از آغاز اجرای برنامه‌ی مذکور چهل گروه برنامه کشتن سگ‌های ولگرد را پیگیری کردند و در سال‌های بعد به علت کم شدن تعداد سگ‌های ولگرد تعداد گروه‌ها به ۱۲ گروه کاهش یافت. در جریان پنج سال اجرای برنامه‌ی مذکور فزون از ۲۰۰۰۰۰ سگ ولگرد در تهران نابود شد و اقدام‌های انجام شده منتهی به خاموش شدن اپی زئوسی هاری در تهران شد. در سایر استان‌های ایران، به ویژه استان‌های شمالی، شمال غربی و شرقی - که شیوع بیماری هاری در این مناطق بیشتر از سایر استان‌ها است - جهت کنترل بیماری برنامه‌هایی تنظیم و اجرا شده است، ولی بر خلاف برنامه اجرا شده در شهر تهران رضایتبخش نبوده اند. گرچه نابود کردن سگ‌های ولگرد یکی از اهداف اصلی مبارزه با هاری است، چون در جوامع شهری، روستایی از سگ‌ها به عنوان نگهبان، محافظ انسان و حیوان خانگی استفاده می‌شود، ایمن کردن سگ‌های مذکور نیز امری ضروری است. در سال ۱۳۷۵ شورای هماهنگی مبارزه با بیماری‌های قابل انتقال بین انسان و حیوان در ایران تشکیل شد و اقدام‌های جدیدتری در زمینه‌ی کنترل زئونوزها به خصوص هاری شروع شده است. با توجه به اینکه برای کنترل بیماری هاری علاوه بر نابودی سگ‌های ولگرد باید حداقل ۸۰٪ سگ‌های خانگی نیز واکسینه شوند، بنابراین امر واکسیناسیون حیوان‌ها باید به صورت جدی‌تری مورد توجه قرار گیرد. آموزش و آگاهی به مردم از عناصر بنیادی در امر مبارزه با هاری است. لازم است در این ارتباط رعایت اصول پیشگیری از انتقال هاری را در میان مردم ترویج نمود و از طریق

رسانه‌های گروهی ساکنان شهرها و روستاها را بیش از پیش به پیامدهای وخیم بیماری هاری و اهمیت واکسیناسیون حیوان‌ها علیه این بیماری آگاه نمود.

منابع

1. Bear GM. The natural history of rabies, 2nd edi, CRC press Boca Raton, 1991.
2. Schnell MJ, McGettigan JP, Wirblich C, Papaneri A. The cell biology of rabies virus: using stealth to reach the brain. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8:51-61.
3. WHO expert Committee on Rabies, Eight Report, Technical Report series, 1992, No.824, WHO, Geneva.
4. Davis PL, Holmes EC, Larrous F, et al. Phylogeography, population dynamics, and molecular evolution of European bat lyssaviruses. *J Virol* 2005; 79:10487-97.
5. WHO Expert Consultation on Rabies, WHO Technical Reports Series 931, 2005.
6. WHO expert Committee on Rabies, Eight Report, Technical Report series, 1992, No.824, WHO, Geneva.
7. Haddad N, Ben Khelifa R, Matter H, et al. Assay of Oral Vaccination of dogs against rabies in Tunisia with the vaccination strain Sadbern vaccine 1994; 12: 307-9.
8. Wilhelm UA, Schneider LG. Oral immunization of foxes against rabies: Practical Experiences of field trial in the Federal Republic of Germany. *Bull World Health Organ* 1990; 68:87-92.
9. WHO Expert Consultation on Rabies. WHO Technical report series 982. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf].
10. Gholami A, Fayaz A, Farahtaj F. Rabies in Iran: Past, Present and Future. *JoMMID* 2014; 2:1-10. Rabies, Fact Sheet N°99, Updated September 2015. World Health Organization. Available at: [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/>]
11. Javadi MA, Fayaz A, Mirdehghan SA, Ainollahi B. Transmission of rabies by Corneal Graft. *Cornea* 1996, 15: 431- 433.
12. Lafay F, Coulon P, Astic L, et al. Spread of the CVS strain of rabies virus and of the avirulent mutant AvO1 along the olfactory pathways of the mouse after intranasal inoculation. *Virology* 1985; 183: 320-30.
13. Hattwick MA, Rubin RH, Music S, et al. Postexposure rabies prophylaxis with human rabies immune globulin. *JAMA* 1974; 227:407-10.
14. Warrell DA. The clinical picture of rabies in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1976; 70:188-95.
15. Dupont JR, Earle KM. Human rabies encephalitis. A study of forty-nine fatal cases with a review of the literature. *Neurology* 1965; 15:1023-34.
16. Emmons RW, Leonard LL, DeGenaro F Jr, et al. A case of human rabies with prolonged survival. *Intervirology* 1973; 1:60-72.
17. de Souza A, Madhusudana SN. Survival from rabies encephalitis. *J Neurol Sci* 2014; 339:8-14.
18. Meslin FX, Kaplin MM, Kaprowski H. Laboratory Techniques in Rabies, 4th edi, World Health organization, Geneva, 1996.
19. Subramaniam Mani R , Narayan Madhusudana s. Laboratory Diagnosis of Human Rabies: Recent Advances The Scientific World Journal 2013,
20. Fayaz A, Simani S, Nour-Salehi S, Bahmanyar M. Booster effect of human diploid cell antirabies vaccine in previously treated person. *JAMA* 1981; 246:2334-5.
21. Guide for post-exposure prophylaxis: World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/rabies/human/postexp/en>.

22. Wilde H, Sirikawin S, Sabcharoen A, et al. Failure of postexposure treatment of rabies in children. *Clin Infect Dis* 1996; 22:228-32.
23. Rabies Bulletin Europe, Rabies Information System of the WHO Collaboration Centre for Rabies Surveillance and Research. Available at: http://www.who-rabies-bulletin.org/about_rabies/Bats/Facts_Figures.aspx.
24. Streicker DG, Recuenco S, Valderrama W, et al. Ecological and anthropogenic drivers of rabies exposure in vampire bats: implications for transmission and control. *Proc Biol Sci* 2012; 279:3384-92.
25. Bögel K, Meslin FX. Economics of human and canine rabies elimination: guidelines for programme orientation. *Bull World Health Organ* 1990; 68:281-91.
26. Chowdhury FR, Basher A, Amin MR, et al. Rabies in South Asia: fighting for elimination. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2015; 10:30-4.
27. Farahtaj F, Fayaz A, Howaizi N, et al. Human rabies in Iran. *Trop Doct*. 2014 Oct; 44:226-9.
28. Bahmanyar M, Fayaz A, Nour-Salehi S, et al. Successful protection of human exposed to rabies infection. *JAMA* 1976; 236:2751-4.
29. Singh K, Rupprecht CE, Bleck TP. Rabies (Rhabdoviruses), In: Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed., 2015, pp. 1984-1994. Jackson AC. Rabies. 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 1299-1304.

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