



# تب درهٔ ریفت

دکتر مسعود مردانی

دکتر مجید مرجانی

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی  
مرکز مدیریت بیماری‌ها  
ادارهٔ مبارزه با بیماری‌های مشترک

مردانی، مسعود  
تب درهٔ ریفت / مؤلف مسعود مردانی، مجید مرجانی؛ [برای] وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، مرکز مدیریت بیماری‌ها، ادارهٔ مبارزه با بیماری‌های مشترک. - تهران. مرکز نشر صدا، ۱۳۸۲.

ISBN 964-359-108-5

۱۱۲ ص. مصور.

فهرست‌نویسی براساس اطلاعات فیپا.

کتابنامه: ص ۱۱۲ - ۱۰۹

۱. تب درهٔ ریفت ۲. بیماری‌های مشترک حیوان و انسان. الف. مرجانی، مجید. ب. ایران. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. مرکز مدیریت بیماری‌ها. ادارهٔ مبارزه با بیماری‌های مشترک.

۶۱۶/۹۲۵

۴ م ۹ ر / ۶۴۴ RA

۱۳۸۲

۲۶۴۶۰ - ۸۲ م

کتابخانهٔ ملی ایران

مرکز نشر  
**میرا**

تلفن: ۸۵۵۳۴۲۹ و ۸۵۵۳۴۰۳

تلفکس: ۸۷۱۳۶۵۳

مرکز مدیریت بیماری‌ها

### تب درهٔ ریفت

نویسندگان: مسعود مردانی، مجید مرجانی

خدمات چاپ و نشر: مرکز نشر صدا

طرح روی جلد: هومن مردان‌پور

صفحه‌آرا: نرجس صادق‌زاده

نوبت چاپ: اول (۱۳۸۲)

تعداد: ۵۰۰۰ نسخه

شابک: ۹۶۴-۳۵۹-۱۰۸-۵

«حق چاپ برای مرکز مدیریت بیماری‌ها محفوظ است.»

## سرآغاز

مرکز مدیریت بیماری‌های کشور که مسئولیت سنگین تدوین راهنماهای علمی - عملیاتی کشور را به عهده دارد، در راستای وظایف سنگین خود در جهت تأمین، حفظ و ارتقای سطح سلامت جامعه، ناگزیر است از سیستم‌های مراقبت اپیدمیولوژیک، پیشگیری اپیدمیولوژیک، گزارش‌دهی، همه‌گیری‌شناختی، آموزش، مشاوره، پروفیلاکسی‌های گوناگون، شناخت عوامل، شناخت میزبان و شناخت محیط بهره‌گیر. تأمین سلامت رفتار و تقوای آن، تأمین سلامت خون، ابزار پزشکی و تزریق از اهداف دیگر این مرکز است و در مسیر حرکت خود، به عشق و فداکاری انسان‌های علاقه‌مند، به علم و دانش اساتید دلسوز، به خرد و اندیشه عارفانه محققان خاموش و پرکار، و به عمل هنرمندانه عواملان بی‌تکلف، همواره وابسته است.

مجموعه حاضر تحت عنوان تب دره ریفت مشتمل بر مطالبی درخصوص شناخت بیماری تب‌دره ریفت و راهکارهای مقابله با شیوع آن، جنبه‌های مختلف بیماری در انسان و حیوان و پیشگیری از آن است. اهمیت تب‌های خونریزی‌دهنده با توجه به ارتباطات نزدیک مردم عزیز کشورمان با کشور عربستان سعودی و تشریف تعداد زیادی از هموطنان به مراسم حج تمتع و عمره بیش از پیش مشخص می‌شود. مرکز مدیریت بیماری‌ها از نقطه نظرها، پیشنهادها و انتقادهای تمام صاحب‌نظران و دست‌اندرکاران آموزشی، پژوهشی و اجرایی امور بهداشتی‌درمانی استقبال می‌کند؛ بنابراین خواهشمنداست این مرکز را در جهت بهبود کیفی متون علمی و پژوهشی یاری فرمایید.

«دکتر محمد مهدی گویا»

رئیس مرکز مدیریت بیماری‌ها



## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۷	پیشگفتار
۹	مقدمه
۱۱	۱ اتیولوژی و اپیدمیولوژی
۱۱	تعریف بیماری تبدره‌ریفت
۱۲	تاریخچه
۱۴	اتیولوژی (سبب‌شناسی)
۱۵	ویروس‌های خانواده بونی‌اوی‌ریده
۱۵	ویژگی‌های ویروس تبدره‌ریفت
۱۸	اپیدمیولوژی (همه‌گیری‌شناسی)
۲۲	انتشار جغرافیایی
۲۶	عوامل مستعدکننده
۲۸	مخزن و چرخه ویروس تبدره‌ریفت در طبیعت
۲۹	ناقل‌ها و روش‌های انتقال
۲۳	نقش محیط در تبدره‌ریفت
۳۷	۲ پاتولوژی (آسیب‌شناسی)
۳۷	پاتولوژی تبدره‌ریفت در حیوانات اهلی
۳۸	پاتولوژی تبدره‌ریفت در انسان
۴۰	مکانیسم اختلال‌های خونریزی‌دهنده در تبدره‌ریفت
۴۱	پاسخ‌های ایمنی در تبدره‌ریفت
۴۳	۳ ویژگی‌های تبدره‌ریفت در حیوانات
۴۳	علائم تبدره‌ریفت در حیوانات اهلی
۴۵	بیماری‌زایی در حیوانات آزمایشگاهی
۴۶	تشخیص بیماری در حیوانات

۴۹	۴ ویژگی‌های تب دره‌ریفت در انسان
۴۹	علائم تب‌دره‌ریفت در انسان
۵۰	سندرم تب خونریزی‌دهنده و نکروز کبدی
۵۲	عوارض چشمی
۵۵	بروز انسفالیت
۵۵	سایر علائم بیماری
۵۶	علائم آزمایشگاهی
۵۷	تشخیص بیماری در انسان
۶۱	درمان تب‌دره‌ریفت در انسان
۶۲	ریباویرین
۶۷	کاربرد درمانی
۶۸	پیش‌آگهی
۶۹	۵ کنترل و پیشگیری
۶۹	در همه‌گیری‌های حیوانی
۷۰	در همه‌گیری‌های انسانی
۷۲	واکسن دامی تب‌دره‌ریفت
۷۳	واکسن انسانی تب‌دره‌ریفت
۷۴	بررسی‌های جدید روی واکسن TSI-GSD200
۷۵	اهمیت تب‌دره‌ریفت
۷۵	اثرات اقتصادی و اجتماعی بیماری
۷۶	گزارش‌دهی و نظارت در بیماری
۷۷	نقش سازمان بهداشت جهانی در همه‌گیری‌ها
۷۸	وضعیت تب‌های خونریزی‌دهنده در ایران
۷۹	نقش ویروس تب‌دره‌ریفت در بیوتروریسم
۸۲	نقش تشکیلات بهداشتی‌درمانی در پیشگیری از شیوع تب‌دره‌ریفت
۸۵	۶ مروری بر تب‌دره‌ریفت (پرسش و پاسخ)
۹۱	پیوست: راهنمای کشوری بیماری تب‌دره‌ریفت
۱۰۲	دستورالعمل نحوه تکمیل فرم بررسی انفرادی تب‌دره‌ریفت
۱۰۹	فهرست منابع

## پیشگفتار

اگر بتوانیم قرن بیست و یکم را قرن ظهور بیماری‌های نوپدید یا بازپدید بنامیم، می‌توان به این حقیقت اشاره نمود که انسان در این برهه از زمان، هر لحظه ممکن است در معرض ظهور یک بیماری جدید باشد. از این رو در کشور ایران بعد از گزارش مورد ثابت‌شده تب خونریزی‌دهنده کریمه‌کنگو و بروز موارد جدید بیماری در اقصی نقاط مملکت و تشکیل کمیته کشوری تب‌های خونریزی‌دهنده در مرکز مدیریت بیماری‌های وزارت بهداشت درمان، آموزش پزشکی، لزوم بررسی همه‌جانبه موارد مشابه تب‌های خونریزی‌دهنده در کشور از اولویت‌های معاونت سلامت وزارت بهداشت قرار گرفت. به این منظور با توجه به اپیدمیولوژی بیماری تب‌دره‌ریفت و شیوع آن در سال ۲۰۰۰ میلادی ابتدا در کشور یمن، سپس در کشور عربستان سعودی ما را بر آن داشت که جهت حفظ سلامت جامعه ایران قبل از شیوع این بیماری در کشور، شناخت اصولی از این بیماری و راهکارهای مقابله با آن و جنبه‌های مختلف بیماری در انسان و حیوان و پیشگیری از بروز آن در سطح جامعه را در یک مجموعه گردآوری نماییم.

امید است کتاب حاضر که با همکاری گروه کارشناسان اداره مبارزه با بیماری‌های مشترک مرکز مدیریت بیماری‌های وزارت بهداشت تهیه شده است، بتواند آمادگی لازم را برای مقابله علیه این بیماری و اگیر در پزشکان، دامپزشکان و دست‌اندرکاران مسائل بهداشتی‌درمانی در مملکت ایجاد نماید.

در پایان از مساعدت آقای دکتر محمدمهدی گویا ریاست محترم مرکز مدیریت بیماری‌ها و همکاری تمام دست‌اندرکاران امور فرهنگی و انتشاراتی مرکز مدیریت بیماری‌ها و مرکز نشر صدا سپاسگزاریم.

نویسندگان

«با امید به توفیق»





## مقدمه

شیوع تب خونریزی‌دهنده کریمه‌کنگو (CCHF) به دنبال گزارش اولین مورد ثابت‌شده آزمایشگاهی در کشور توسط مؤلف (۴۱) در استان‌های مختلف ایران از جمله سیستان و بلوچستان، اصفهان و گلستان مؤید این حقیقت بود که امکان وجود عوامل دیگر ایجادکننده تب‌های خونریزی‌دهنده (هموراژیک)<sup>۱</sup> در ایران نیز وجود دارد؛ بنابراین براساس توصیه‌های مقامات سازمان بهداشت جهانی، نمونه‌های سرمی بیماران مشکوک به CCHF از نظر بقیه‌علل ایجادکننده تب‌های خونریزی‌دهنده از جمله تب دره ریفت (RVF)<sup>۲</sup> مورد آزمایش سرولوژیک قرارگرفت که خوشبختانه تاکنون مورد ثابت‌شده‌ای از این بیماری در کشور گزارش نشده است.

به دنبال بروز همه‌گیری تب دره ریفت در یمن و عربستان در سال ۲۰۰۰ میلادی و توجه به این مسئله که عامل انتقال این بیماری در مملکت ما به وفور وجود دارد، همچنین افزایش موارد مسافرت به خصوص تشریف به حج تمتع و عمره در سال‌های اخیر، این نگرانی را برای مسئولان

1. Hemorrhagic

2. Rift Valley Fever

بهداشتی درمانی ایجاد کرد که به علت ارتباطات گسترده و سریع بین ایران و عربستان در این مراسم عبادی موجبات انتشار بیماری در ایران فراهم می‌شود. بنابراین، ضمن توصیه‌های بهداشتی مقرر شد آموزش‌های لازم در این زمینه برای پزشکان، پیراپزشکان و متقاضیان سفر حج فراهم شود.

در این راستا به توصیه کمیته کشوری تب‌های خونریزی‌دهنده، مقرر شد کتابی در زمینه تب دره ریفت تألیف شود تا بتواند در راستای اهداف آموزشی در جامعه، اپیدمیولوژی، علائم بالینی و آزمایشگاهی و درمان بیماری مؤثر واقع شود.



## اتیولوژی و اپیدمیولوژی

### تعریف بیماری تب دره ریفت

تب‌های خونریزی‌دهنده ویروسی، بیماری‌های عفونی مشترک بین انسان و حیوانات هستند که معمولاً با سندرم کلینیکی تب، ضعف، بیحالی، دردهای عضلانی و خونریزی از نقاط مختلف بدن و در برخی موارد با افت شدید فشارخون، شوک و در نهایت موجب مرگ می‌شوند. ویروس‌های ایجادکننده انواع تب‌های خونریزی‌دهنده معمولاً توسط ناقل‌های بندپا و یا تماس با حیوانات آلوده، به انسان منتقل می‌شوند. تمام تب‌های خونریزی‌دهنده، غیر از تب خونریزی‌دهنده دانگ<sup>۱</sup> قابلیت انتشار توسط آئروسول را دارند (۱). برخی از تب‌های خونریزی‌دهنده عبارتند از: تب زرد<sup>۲</sup>، تب دانگ، تب دره ریفت، تب خونریزی‌دهنده کریمه کنگو، سندرم ریوی هانتاویروسی، تب خونریزی‌دهنده ونزوئلا<sup>۳</sup>، تب لاسا<sup>۴</sup> و تب ماریبورگ و ابولا<sup>۵</sup>.

تب دره ریفت حیوانات اهلی مانند گوسفند، گاو، بز و شتر را مبتلا می‌کند و روش عمده انتقال آن از طریق پشه آلوده به ویروس است. ابتلای انسان به تب دره ریفت حیوانات اتفاقی است. این بیماری در انسان

1. Dengue Hemorrhagic Fever

2. Yellow Fever

3. Venezuelan Hemorrhagic Fever

4. Lassa Fever

5. Ebola and Marburg

و حیوانات می تواند باعث ناخوشی شدید همراه با مرگ و میر بالا شده و خسارت های جانی و اقتصادی بالایی را ایجاد نماید. عامل تب دره ریفت از خانواده بونیوویریده<sup>۱</sup> و از جنس فلبوویروس است که ابتدا دام ها را درگیر می کند و باعث همه گیری در تعداد زیادی از حیوانات اهلی<sup>۲</sup> می شود و به دنبال آن افرادی که با حیوانات بیمار سروکار داشته باشند مبتلا می شوند (۸، ۷، ۹ و ۱۰).

تب دره ریفت در انسان ممکن است باعث بروز یک سندرم غیراختصاصی مشابه آنفلوانزا<sup>۳</sup> شود و یا در موارد شدید با رتینیت، انسفالیت<sup>۴</sup> و یا تب خونریزی دهنده بروز کند (۱۱).

### تاریخچه

اولین توصیف مبسوط از تب دره ریفت براساس بروز همه گیری آن در گوسفندان ناحیه ای در طول دره ریفت در کنیا به سال ۱۹۳۰ ارائه شد و به همین مناسبت، این بیماری تب دره ریفت نام گرفت. در گزارش های اولیه از این بیماری به عنوان هپاتیت انزوتوتیک<sup>۵</sup> نام برده شده است که این اصطلاح هم اکنون متداول نیست. همه گیری های حیوانی در گوسفندان مشابه RVF در کنیا و در طول دو دهه اول قرن بیستم رخ داده است؛ ولی اتیولوژی ویروس و توصیف دقیق بیماری برای بار اول در سال ۱۹۳۰ و توسط هدسن<sup>۶</sup>، دابنی<sup>۷</sup> و گرنهان<sup>۸</sup> صورت گرفت. بررسی های اولیه نشان داد که گستره وسیعی از حیوانات اهلی، وحشی و آزمایشگاهی مستعد ابتلا به

1. Bunyaviridae

2. Epizootic

3. Flulike

4. Encephalits

5. Enzootic

6. Hudson

7. Daubney

8. Gornhan

عفونت ناشی از این ویروس بوده، مبتلا به ضایعه‌های پاتولوژیک به صورت نکروز کانونی کبد می‌شوند. از طرفی ویروس را می‌توان از انواع متعددی از پشه‌ها جدا ساخت. همچنین در بسیاری از کشورهای افریقای شواهد سروولوژی عفونت در انسان یا حیوانات یافت شده است (۲).

مهمترین گزارش‌های همه‌گیری دامی تب دره‌ریفت از کنیا در سال‌های ۱۹۵۰ و ۱۹۵۱ صورت گرفت که باعث تلف شدن یکصد هزار رأس گوسفند شد. همچنین موارد مشابهی از همه‌گیری در سودان، کامرون، جمهوری افریقای مرکزی، مالی، موریتانی، ماداگاسکار، نیجریه، سنگال، سومالی، افریقای جنوبی، تانزانیا، زامبیا، زیمبابوه و مصر گزارش شده است (۸).

اولین مورد مرگ ناشی از این بیماری در انسان، سال ۱۹۷۷ در افریقای جنوبی به ثبت رسید. پیش از این، تب دره‌ریفت به نواحی زیر صحرای<sup>۱</sup> افریقا محدود بود؛ اما در سال ۱۹۷۶ کشور سودان را درگیر کرد و در سال ۱۹۷۷ در نواحی جغرافیایی جدید و در مصر رخ داد (۲). در این کشور به طور رسمی تا سال ۱۹۷۸ ابتلای ۱۸۰۰ نفر و ۵۹۸ مورد مرگ گزارش شد؛ ولی به طور کلی، ابتلای دوست هزار نفر تخمین زده می‌شود. در این همه‌گیری‌ها هزاران گاو و گوسفند تلف شدند. مرگ و میر انسانی و تلفات دامی در مصر بیشتر نمود دارد. همه‌گیری دوم در مصر در ژوئن ۱۹۹۳ رخ داد که تا ۱۹۹۴ طول کشید (۱۶). این بار بیماری خفیف‌تر بود و شایع‌ترین عارضه مشاهده شده رتینیت بود.

همه‌گیری تب دره‌ریفت در شرق افریقا (کنیا و سومالی) طی سال‌های ۱۹۹۷ و ۱۹۹۸ باعث ۸۹,۰۰۰ مورد ابتلا و ۲۰۰ مورد تلفات انسانی شد. این بزرگ‌ترین همه‌گیری در شرق افریقا بود (۱۱) و در برخی گزارش‌ها تا ۳۰۰ مورد مرگ نیز گزارش شده است (۸).

1. Subsahran

در ۱۰ دسامبر ۲۰۰۰، وزارت بهداشت عربستان سعودی و به دنبال آن وزارت بهداشت یمن گزارش‌هایی مبنی بر وقوع نوعی تب خونریزی‌دهنده در انسان‌ها به همراه مرگ‌ومیر در حیوانات از ناحیه‌ای در مرز عربستان و یمن دریافت کردند که در ۱۵ سپتامبر همان سال با استفاده از روش‌های الایزا<sup>۱</sup>، PCR، جداکردن ویروس و ایمنوهِستوشیمی تشخیص RVF توسط مرکز کنترل بیماری‌ها در آمریکا (CDC) قطعی شد. علائم بیماری در حیوانات به صورت سقط و مرگ حیوانات جوان‌تر بود (۱۳، ۱۴، ۱۵ و ۱۶).

به این ترتیب، اولین موارد همه‌گیری بیماری در خارج از آفریقا، در عربستان سعودی و یمن در سال‌های ۲۰۰۰ و ۲۰۰۱ اتفاق افتاد (۱۲).

### اتیولوژی (سبب‌شناسی)

تا این اواخر ویروس RVF یک ویروس طبقه‌بندی نشده بود که برای آن رابطه سرولوژیک با دیگر ویروس‌ها مطرح نمی‌شد؛ ولی مجموعه شواهد مرفولوژیک و مولکولی نشان داد که این ویروس مشابه ویروس‌های خانواده بونیاویریده است و امروزه جزء این خانواده طبقه‌بندی می‌شود (۸).

خانواده بونیاویریده بیش از ۲۰۰ ویروس حیوانی از چهار جنس<sup>۲</sup> اصلی شامل بونیاویروس<sup>۳</sup>، فلبوویروس<sup>۴</sup>، نایروویروس<sup>۵</sup> و هانتاویروس<sup>۶</sup> براساس مشخصات ژنتیک، مرفولوژیک، بیوشیمی و ایمنولوژیک

1. Elisa

2. Genera

3. Bunyavirus

4. Phlebovirus

5. Nairovirus

6. Hantavirus

طبقه‌بندی می‌شوند. حضور چرخه زندگی به علت بندپایان-مهره‌داران در چرخه زندگی این ویروس، و یا عفونت مزمن ناشی از ویروس در مهره‌داران، توزیع ابتلا به تب دره ریفت به شدت منطقه‌ای و وابسته به متغیرهای اقلیمی و آب‌وهوایی است (۸).

### ویروس‌های خانواده بونیاویریده

ویروس‌های خانواده بونیاویریده از گروه RNA ویروس‌ها و دارای پوشش<sup>۱</sup> بوده، قطر ویروس کامل بین ۹۰ تا ۱۱۰ نانومتر است. ژنوم آنها شامل سه قطعه RNA منفی<sup>۲</sup> است که حداقل تولید ۶ پروتئین را رمزدهی می‌کنند. وزن مولکولی پروتئین‌ها و قطعه‌های RNA براساس جنس ویروس متفاوت است. کوچک‌ترین RNA حداقل تولید ۶ پروتئین را رمزدهی می‌کند، نوکلئوپروتئین و RNA حد واسط، دو پروتئین گلیکوزیله<sup>۳</sup> پوشش را رمزدهی می‌کنند. پروتئین‌های غیرساختمانی هم معمولاً وجود دارند. بزرگ‌ترین RNA احتمالاً پلی‌مراز ویروس را رمزدهی می‌کند که در ویروس بسته‌بندی می‌شود. اعتقاد بر این است که مهم‌ترین ارتباط ایمنولوژیک داخل و بین جنس‌های مختلف این خانواده ناشی از پروتئین نوکلئوکسپید است (۱۷).

### ویژگی‌های ویروس تب دره ریفت

این ویروس از جنس فلبوویروس‌ها بوده، ذرات ویروس کروی و قطر آنها ۹۰ تا ۱۰۰ نانومتر است و زوائد سطحی آنها به ظاهر مشابه دیگر ویروس‌های خانواده بونیاویریده است. تحت تأثیر دترجنت‌های ضعیف،

1. Envelope

2. Negative-Sense

3. Glycosylated

نوکلئوکسپید با دانسیته  $1/29$  آزاد می شود که حاوی پروتئین غیرگلیکوزیله با وزن مولکولی  $23,000$  دالتون است. وزن مولکولی دو گلیکوپروتئین سطحی  $65,000$  و  $70,000$  دالتون است. هر ویرون<sup>۱</sup> حاوی سه نوع مولکول RNA با علائم اختصاری L و وزن مولکولی  $2/7 \times 10^6$  M با وزن مولکولی  $1/7 \times 10^6$ ، و S با وزن مولکولی  $0/6 \times 10^6$  دالتون است. احتمالاً RNA ویروس تک رشته ای است. این ویروس به حلال های لیپید است و گلبول های قرمز گوسفند را آگلوتینه می کند؛ به PH اسیدی حساس است و در PH معادل یا کمتر از  $6/8$  غیر فعال می شود. ویروس به حرارت کمتر از  $60$  درجه سانتی گراد مقاوم است و به مدت چند ماه در  $4$  درجه سانتی گراد و یا  $3$  ساعت در  $56$  درجه سانتی گراد سالم می ماند. همچنین در بیشتر محیط های کشت سلولی متداول به استثنای رده های سلولی لئوبلاستوئید به خوبی رشد می کند (۲).

مرفونز<sup>۲</sup> ویروس های خانواده بونیویریده معمولاً داخل سلولی است و به طور معمول، ویرون ها از دستگاه گلژی و شبکه آندوپلاسمیک به داخل وزیکول ها جوانه می زنند؛ غیر از ویروس تب دره ریفت که از غشای خارج سلولی هیاتوسیت ها هم به بیرون جوانه می زند (۱۷).

بیشتر سویه های خانواده بونیویریده همانند هستند؛ ولی پژوهشگرانی به نام های ونبرن<sup>۳</sup>، ویلیامز<sup>۴</sup>، هاداو<sup>۵</sup> سه سویه غیر معمول از این خانواده را در جنگل لونیو<sup>۶</sup> در اوگاندا کشف کردند. این سویه ها برای موش های بالغ کمتر بیماریزا هستند و عفونت ناشی از آنها بیشتر به صورت انسفالیت ظاهر می شود. در برابر عوامل محیطی ثبات کمتری

1. Virion

2. Morphogenesis

3. Weinbren

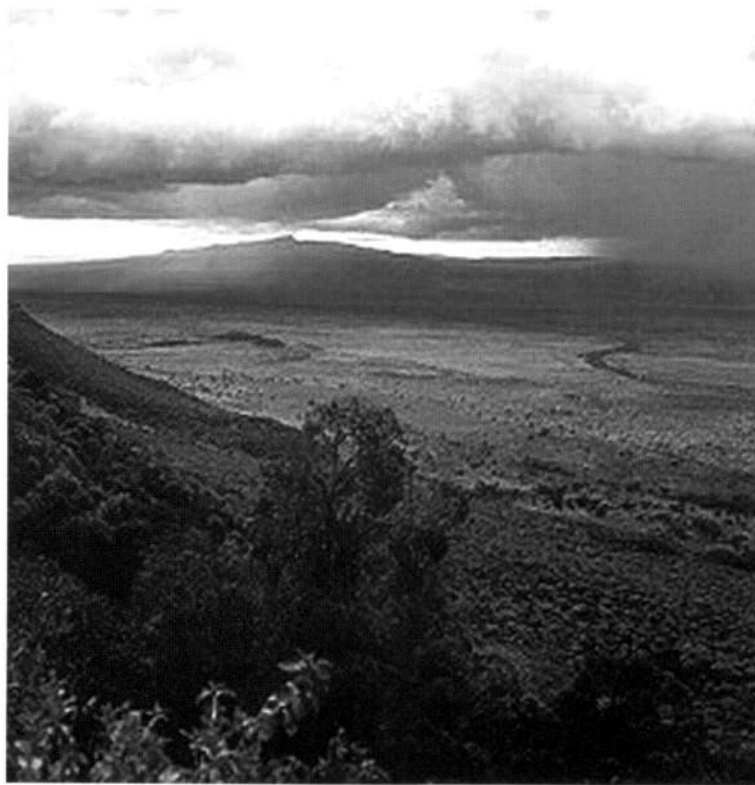
4. Williams

5. Haddow

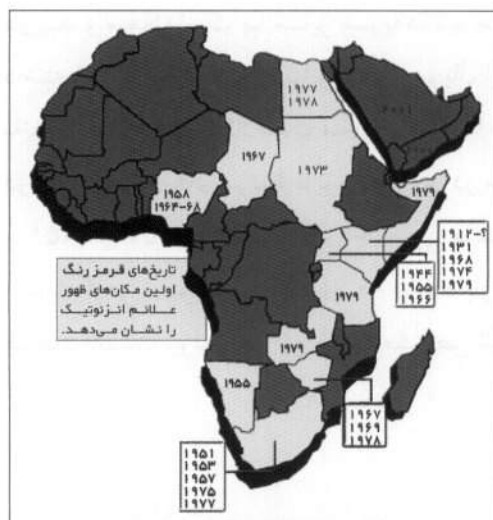
6. Lunyo



دارند و ممکن است با سایر سویه‌ها نیز مقاومت‌های سرولوژیک داشته باشند. با وجود این بنابراین پاساژ سریال این سویه‌ها در کبده موش به پدید آمدن ویروس کلاسیک منجر می‌شود. با مقایسه سویه‌های بیماریزا در مصر و سویه‌های مرتبط با بروز بیماری در سال‌های ۱۹۹۴ در اوگاندا و ۱۹۵۱ و ۱۹۵۷ در افریقای جنوبی مشخص شد که در موش آزمایشگاهی، سویه‌های مصری ۱۰۰,۰۰۰ بار بیشتر بیماریزا هستند؛ هرچند اهمیت بیولوژیک این مسئله مشخص نیست (۲).



تصویر شماره ۱. دره بزرگ ریفت



تصویر شماره ۲.  
مناطق مربوط به  
بروز همه‌گیری‌های  
تب‌درهٔ ریفت در آفریقا  
۱۹۳۰-۲۰۰۰

ویروس زینگا<sup>۱</sup> سویه‌هایی از ویروس است که در غرب آفریقا و در بوتسوانا و موزامبیک حضور دارد، ولی باعث همه‌گیری‌های حیوانی نمی‌شود؛ اما با آزمایش خنثی‌سازی<sup>۲</sup> مشخص شد که همان ویروس RVF است (۱۸).

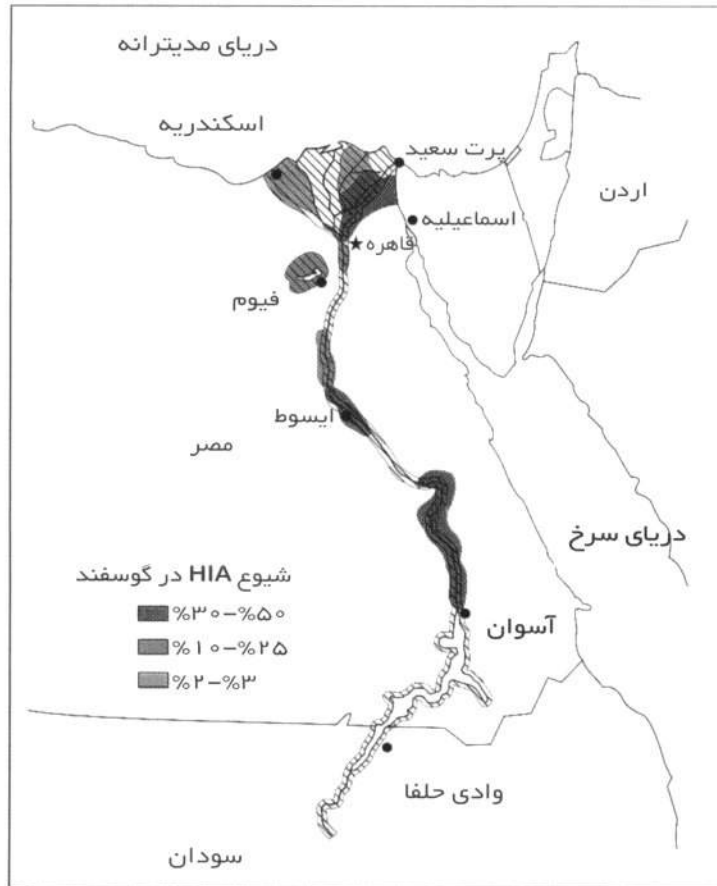
### اپیدمیولوژی (همه‌گیری‌شناسی)

اپیدمیولوژی ویروس تب درهٔ ریفت تحت سه عنوان قابل بحث است:

۱. حضور ویروس در جنگل‌ها و سایر مناطق در غیاب همه‌گیری ویروس از چند نوع حشره از جمله آئدس<sup>۳</sup>، اریتماپودیسیس<sup>۴</sup> و مانسونیا<sup>۵</sup> در غیاب همه‌گیری‌های حیوانی و یا انسانی جدا شده است و تصور می‌رود که در این حالت، ویروس به‌طور معمول از طریق حشرات منتقل می‌شود.

1. Zinga                      2. Neutralization                      3. Aedes  
4. Eretmapodities                      5. Mansonia

درواقع مشخص شده است که در فواصل بین همه‌گیری‌های دامی، ویروس در نواحی جنگلی و یا حاشیه جنگل‌ها در چرخش است. تلاش برای بررسی پستانداران چونده، پستانداران عالی، پرندگان، حیوانات شکاری و خزندگان به عنوان میزبانان مهره‌دار کاملاً ناموفق بوده است.



تصویر شماره ۲. مناطق مربوط به بروز همه‌گیری تب‌خونی‌ریزی‌دهنده در مصر

## ۲. همه‌گیری‌های حیوانی

احتمالاً همه‌گیری‌های حیوانی بعد از تغییر مناسب شرایط محیطی، اشاعهٔ ویروس در گله‌های نزدیک جنگل‌ها و یا بعد از ورود افراد یا حیوانات به ناحیهٔ جنگلی و آلوده‌شدن آنها و انتشار بعدی ویروس به ناحیه‌ای با میزبانان حساس اتفاق می‌افتند. موارد عمدهٔ همه‌گیری پس از بارندگی‌های بسیار و شدید رخ می‌دهند. دام‌های محلی یا دیگر حیوانات توسط حشرات آلوده می‌شوند. در بدن گاوها و گوسفندان آلوده، مقادیر زیادی ویروس در خون تجمع می‌یابد و این تجمع ویروسی می‌تواند حتی حشرات ناکارآیی را آلوده کند که ممکن بود در طول همه‌گیری بیماری سالم بمانند.

## ۳. انتقال آئروسلی مستقیم

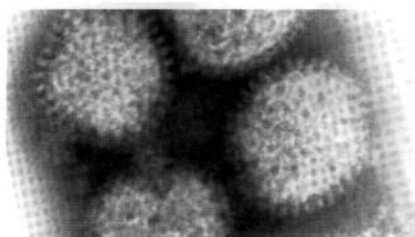
ویروس تب درهٔ ریفت به سرعت از طریق استنشاق سرایت می‌کند و به همین علت در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی، هنگام کالبدگشایی حیوانات اهلی و کشتار آنها عفونت منتقل شده است. گرچه انتقال عامل بیماری توسط حشرات جهت اشاعهٔ بیماری ضروری است، نقش نسبی انتقال استنشاقی و سایر مکانیسم‌های احتمالی دیگر مانند عوامل غیرزندهٔ منتقل‌کنندهٔ ویروس<sup>۱</sup> در همه‌گیری‌ها به سادگی قابل اندازه‌گیری نیست (۱۹).

از زمانی که برای اولین بار ویروس در سال ۱۹۳۰، در کنیا شناسایی شد، بررسی‌های سرولوژیک، شواهد، وجود عفونت

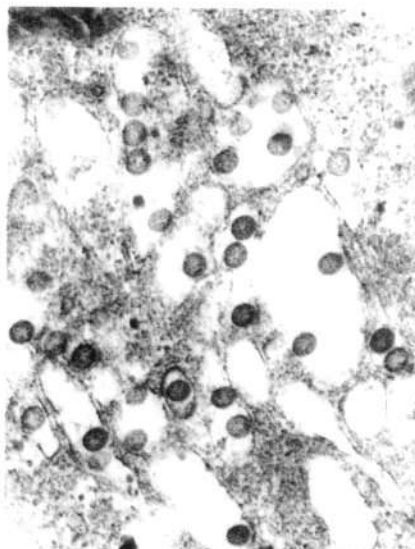
---

1. Fomits

ناشی از ویروس تب دره ریفت را در بیشتر کشورهای افریقایی زیر صحرا نشان داده‌اند. مورد مشابه بین کشورهای افریقای جنوبی، کنیا و زیمبابوه، وجود همه‌گیری‌های دامی پراکنده بین دوره ثابت بیماری است. در این دوره‌های انزوتیک ممکن است ویروس به‌طور اتفاقی در پشه‌ها یافت شود، ولی به‌جز این موارد اتفاقی، ویروسی یافت نمی‌شود.



تصویر شماره ۴. ویروس RVF  
زیر میکروسکپ الکترونی



تصویر شماره ۵. ویروس RVF  
زیر میکروسکپ الکترونی

به نظر می‌رسد در اوگاندا و برخی نواحی افریقای جنوبی، ویروس تب دره ریفت دوره‌های همه‌گیری بیماری مزبور را طی نمی‌کنند، اما الگوی انزوتیک با گسترش محدود بیماری در انسان و حیوان وجود دارد و با توجه به اکولوژی متنوع نواحی چرخش ویروس در افریقا، بقای ویروس و وقوع موارد همه‌گیری به تأثیرات متقابل مجموعه عواملی نظیر میزبانان بومی، بندپایان و شرایط محیطی بستگی دارد (۲). همچنین به نظر می‌رسد چونندگان نیز در انتقال بیماری نقش داشته باشند، ولی در بدن آنها فقط آنتی‌بادی یافت شده و خود ویروس تاکنون از بدن آنها استخراج شده است (۱۸).

### انتشار جغرافیایی

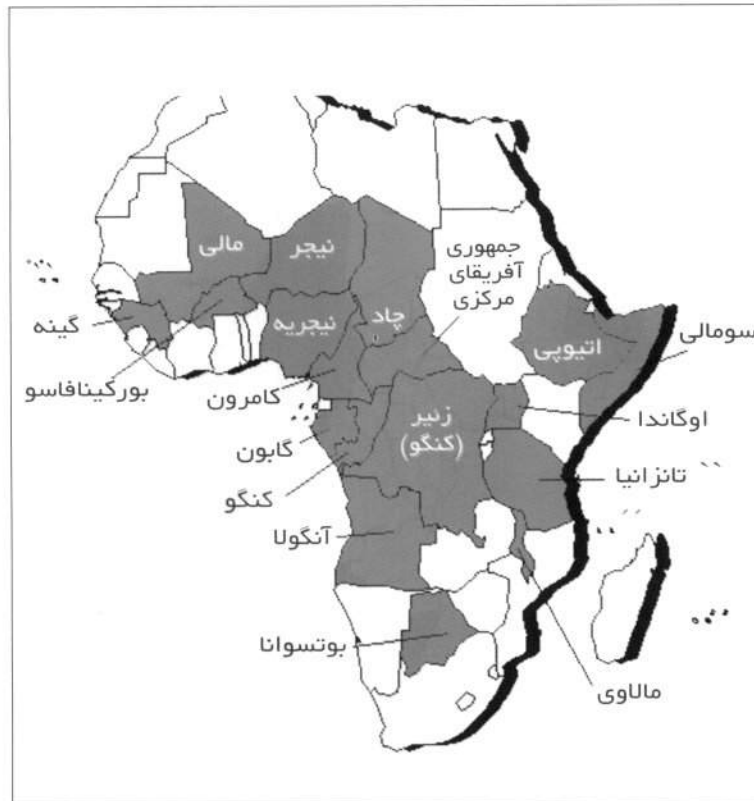
ابتلا به تب دره ریفت به طور عمده در شرق و جنوب افریقا که در آنجا تعداد زیادی گوسفند و بز وجود دارد یافت می‌شود. اما در بسیاری از کشورهای افریقایی زیر صحرای و همچنین در ماداگاسکار نیز دیده شده است (۹). در همه‌گیری‌های تب دره ریفت در سال‌های ۱۹۵۰ و ۱۹۵۱ در کنیا، ۱۰۰,۰۰۰ گوسفند تلف شدند.

اولین همه‌گیری تب دره ریفت در افریقای غربی در سال ۱۹۸۷ گزارش شد که در رابطه با پروژه ساخت سد روی رودخانه بود.

در سودان طی سال‌های ۱۹۷۶ و ۱۹۷۷ همه‌گیری تب دره ریفت رخ داد و احتمالاً بیماری از طریق سودان و به واسطه باد، شترها و گوسفندان صادراتی و یا توسط پشه‌ها به مصر منتقل شد و باعث بروز یک همه‌گیری بزرگ در حیوان و انسان در سال‌های ۱۹۷۷ و ۱۹۷۸ شد (۸).

گسترش بیماری در مصر، تهاجم ویروس به یک منطقه کم‌باران را

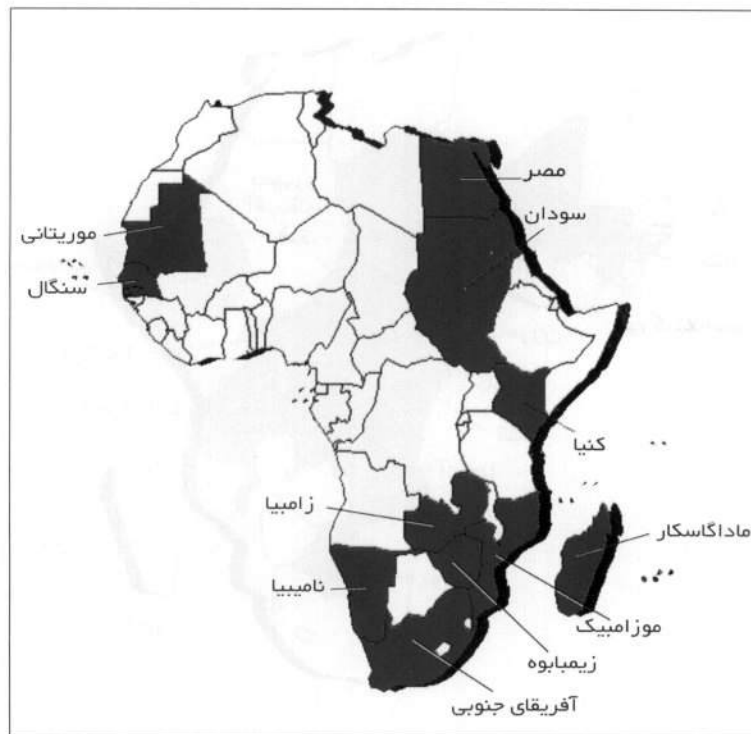
نشان می دهد که به ظاهر از قبل ویروس در آن ناحیه فعالیتی نداشته است. بروز این همه گیری، خطر بالقوه تب دره ریفت را در مصر آشکار ساخت؛ زیرا اولین بار بود که این بیماری با تعداد زیادی مرگ و میر ناشی از انسفالیت و تب خونریزی دهنده (حدود ۱٪) همراه بود (۲)، و به همین دلیل، در سال ۱۹۹۳ دوباره در مصر (در دهانه سد آسوان) همه گیری تب دره ریفت رخ داد.



تصویر شماره ۶. کشورهای آفریقایی با همه گیری کمتر و جداسازی دوره ای ویروس یا شواهد سرولوژیک مبنی بر حضور ویروس

بررسی‌های گذشته نگر نشان داده‌است که ویروس قبل از سال ۱۹۷۷ در مصر وجود نداشته‌است. در همه‌گیری مصر ۲۵٪ تا ۵۰٪ کل گوسفندان و شترها آلوده شدند و نسبت آلودگی انسان ۳۵٪ بود (۸).

از سال ۲۰۰۰ یمن و عربستان سعودی نیز جزء کشورهای آلوده محسوب می‌شوند؛ زیرا موارد دامی و انسانی تب دره ریفت در این کشور مشاهده شده‌است. به این ترتیب اولین موارد بیماری خارج از قاره آفریقا دیده شد.



تصویر شماره ۷. کشورهای آفریقایی که علاوه بر شکل آندمیک بیماری دچار همه‌گیری‌های مکرر می‌شوند.



با سدسازی و الگوهای آبخیزداری جدید در سایر مناطق شمالی  
افریقا و آسیای جنوب غربی نیز ممکن است تب درهٔ ریفت گسترش یابد (۱۸).

در سال ۱۹۹۲ برای بررسی خطر بیماری‌های منتقله توسط بندپایان  
در ۱۲ ناحیه در کویت و عربستان سعودی، ۱۵۵۶ بندپا و ۵۱ جوندۀ جمع‌آوری  
و از نظر ناقل بودن عفونت‌های لیشمانیوز ماژورجلدی، تب پشهٔ خاکی<sup>۱</sup>،  
تب نیل غربی<sup>۲</sup>، تب درهٔ ریفت و تب خونریزی‌دهندهٔ کریمه‌کنگو بررسی  
شدند. اما هیچ ردپایی از آربوویروس‌ها یا لیشمانیا در بین آنها  
یافت نشد (۲۹). پس از وقوع تب درهٔ ریفت در عربستان و یمن به نظر  
می‌رسد سیر انتقال این بیماری از آفریقا به سمت کشورهای عربی  
بوده است و کشورهای خاورمیانه نیز در معرض خطر بیماری هستند.

احتمالاً جمعیتی از پشه‌ها از طریق وزش باد دریای سرخ را  
طی کرده و عفونت را از آفریقا به آسیا انتقال داده و یا گروهی از  
حیوانات آلوده که توسط انسان‌ها جابه‌جا شده‌اند، با آلوده شدن  
حشراتی ساکن در کشورهای عربی، باعث انتقال بیماری به این  
قاره شده‌اند. احتمالاً ارتباطات فزاینده بین قاره‌ها طی سال‌های  
اخیر می‌تواند در شیوع این بیماری مؤثر باشد (۱). ممکن است  
بیماری از طریق سومالی و انتقال گوسفندان آلوده به عربستان و  
یمن رفته باشد (۵۲).

در حال حاضر بین کشورهای خاورمیانه از نظر گسترش بیماری،  
عراق بیشتر در معرض خطر است؛ زیرا برخلاف سایر کشورهای  
این منطقه، شبکه‌ای از کانال‌های آبیاری جهت کشاورزی در آنجا

1. Sandfly fever

2. West Nile Fever

وجود دارد که زمینه تکثیر انبوهی از پشه‌ها را فراهم می‌کند. خطر فعلی محدود به حیواناتی است که در مرز غربی عراق با عربستان سعودی پراکنده‌اند و بالغ بر ۴,۰۰۰,۰۰۰ رأس گوسفند و حدود ۲۰۰,۰۰۰ رأس گاو هستند. آژانس کشاورزی سازمان ملل متحد نیز از خطر بروز بیماری در دام‌ها و انسان‌ها در عراق خبر داده است (۲۷). به نظر می‌رسد به علت گسترده‌گی مرزهای ایران با عراق خطر بروز این بیماری در ایران نیز دور از انتظار نیست.

سایر مناطق جهان از جمله نواحی مدیترانه‌ای نیز ممکن است مستعد شیوع بیماری باشند. مواردی از بیماری RVF و ناقل‌های ویروس این بیماری بین مسافران کشورهای افریقایی به امریکای شمالی یا اروپا شیوع تب دره ریفت گزارش شده و ناقل احتمالی آن را هم بسیاری از گونه‌های حشرات امریکای شمالی دانسته‌اند. در نواحی مدیترانه‌ای، ایالات متحده و یا اروپا با داشتن جمعیت دامی وسیع و تجمع زیاد ناقل‌های بیماری، در صورت شیوع تب دره ریفت کنترل بیماری دشوار و یا غیرممکن است (۱۸ و ۱۹).

#### عوامل مستعدکننده

جمعیت هدف در ابتلا به تب دره ریفت شامل همه سنین و هر دو جنس است؛ گرچه بیشتر موارد در مردان دیده می‌شود (۲۰). در همه‌گیری افریقای جنوبی در سال‌های ۱۹۷۴-۱۹۷۵ که میزان پادتن انسانی در ساکنان مزارع آلوده از ۰.۷٪ تا ۴۵٪ متغیر بود، شیوع کلی ۱۴/۵٪ برآورد شد و بزرگسالان بیشتر از خردسالان (۱۶٪ در برابر ۱۱٪) و جنس مذکر بیشتر از جنس مؤنث (۱۷٪ در برابر ۱۲٪) آلوده بودند و احتمال

بروز این بیماری در مردان شاغل در مزارع بیشتر بود. بسیاری از این افراد در طول دوره‌های همه‌گیری با لاشه‌های حیوانات تماس داشته‌اند. در بروز همه‌گیری تب دره‌ریفت در مصر که ارتباط زندگی انسان و حیوانات اهلی بیشتر بود، انتقال توسط حشرات، عامل مهمتری محسوب می‌شود. از طرفی در بروز این همه‌گیری بالابودن تراکم انسانی نیز مؤثر بوده است (۱۹).  
قصاب‌ها، کارگران کشتارگاه‌ها، دامپزشکان و سایر افراد در تماس مرتب با حیوانات و یا شاغل در آماده‌سازی مواد غذایی گوشتی، بیشتر در معرض ابتلا به عفونت هستند.

در مطالعه مقطعی<sup>۱</sup> بزرگ‌ترین طغیان همه‌گیری سال ۱۹۹۷ تب دره‌ریفت، در ناحیه گاریسای کنیا (شرق آفریقا) با آنالیز چند متغیره مشخص شد که تماس با مایعات بدن گوسفندان و نگهداری دام در منزل به شدت با بروز عفونت مرتبط است. در این مطالعه، تماس مستقیم با حیوانات به خصوص با مایعات بدن آنها مهمترین عامل مستعدکننده قابل تغییر برای عفونت بود (۲۱).

در آزمایشگاه نیز انتقال به صورت آئروسل ممکن است سبب ابتلای کارکنان شود (۱۱)؛ ولی معمولاً بیماری به شکل انتشار بیمارستانی<sup>۲</sup> ظاهر می‌شود (۲۰). بیماری کبدی نیز ممکن است زمینه‌ساز ابتلا به تب دره‌ریفت شود (۲۰).

با توجه به توانایی در تبدیل شدن به شکل آئروسل و ویروس‌های خانواده بونیایویریده، نقش این ویروس‌ها در مقاصد نظامی و

1. Cross Sectional

2. Nosocomial

بیوتروریسم روشن است. از میان ویروس‌های تب خونریزی‌دهنده، فیلوویروس‌ها از جمله ماربورگ و ابولا برای بیوتروریسم ویروس‌های تب خونریزی‌دهندهٔ کریمه‌کنگو و تب درهٔ ریفت کاندیدهای مناسب‌تری محسوب می‌شوند (۱).

#### مخزن و چرخهٔ ویروس تب درهٔ ریفت در طبیعت

بررسی‌های مربوط به مشخص کردن مخزن‌های طبیعی ویروس در شرق آفریقا تا به حال بی‌نتیجه بوده است. ابتدا جوندگان را به عنوان مخزن ویروس پیشنهاد کردند؛ اما این هم رد شد. در مقابل، بررسی‌های انجام‌شده توسط دیویس در کنیا، نقش احتمالی بسیاری از تشخوارکنندگان وحشی و میمون‌ها را به عنوان مخزن تب درهٔ ریفت مطرح ساخته است. به ظاهر در مصر انواع جوندگان معمولی به عنوان مخزن عمل نموده و به نظر می‌رسد که در مقایسه با انسان و حیوانات اهلی به عنوان میزبان‌های تقویت‌کننده نیز ایفای نقش نمی‌نمایند. در رابطه با پرندگان، خزندگان یا خفاش‌ها اطلاع دقیق در دست نیست (۲).

مخزن‌های ذکرشده در سیکل انزوتیک ویروس در آفریقای زیرصحرای، گونه‌های پشه از دو زیرجنس آئدس<sup>۱</sup> به خصوص آئدس مکینتوشی<sup>۲</sup> هستند که ویروس را به تخم خود انتقال می‌دهند. انتقال از طریق تخم<sup>۳</sup> باعث می‌شود ویروس در طبیعت پایدار بماند (۱۱ و ۱۷). ممکن است تخم‌های این پشه‌ها طی یک دورهٔ چندساله در شرایط

1. Aedes Subgenera 2. Aedes Macintoshi 3. Transovarial

خشک و بی آب زنده بمانند. در فصول پر آب و بارانی، لارو ایجاد شده در این تخم‌ها به پشه‌های بالغ تبدیل می‌شوند. با تخمگذاری این پشه‌ها جمعیت آنها افزایش یافته و ویروس از طریق نیش پشه به حیوانات منبع خونخواری پشه‌ها انتقال می‌یابد. پشه‌های غیر آلوده‌ای که از قبل حیوانات آلوده را در دوران حضور ویروس در خون (ویرمی) نیش زده و آلوده شده‌اند، باعث تداوم چرخه زندگی ویروس و تکثیر و انتقال آن می‌شوند (۷).

#### ناقل‌ها و روش‌های انتقال

از ویژگی‌های متداول همه‌گیری تب دره ریفت در حیوانات، وقوع آن پس از شرایط آب‌وهوایی نامعمول است که مقارن آن جمعیت بندپایان افزایش یافته است. این خصوصیت در خلال اولین همه‌گیری بیماری مورد توجه واقع شد؛ زیرا انتقال حیوانات به مناطق مرتفع‌تر و خشک‌تر و یا اصطبل‌هایی که در آن پشه‌ها وجود نداشتند باعث قطع روند اشاعه بیماری شد. با وجود این تا سال ۱۹۳۸ میلادی که اسمیت برن<sup>۱</sup> و همکارانش موفق شدند شش سویه از ویروس را از دو جنس پشه‌ها جدا کنند ماهیت انتقال بیماری توسط بندپایان به اثبات نرسیده بود. بررسی‌های بعدی بر جداسازی سویه‌های ویروس از پشه‌های صحرائی و قابلیت انتقال تب دره ریفت توسط پشه‌های پرورش یافته در آزمایشگاه متمرکز شد.

تا به حال ۲۳ نوع پشه ناقل احتمالی نیز برای ویروس تب دره ریفت شناخته شده‌اند؛ از جمله: آئدس تارسالیس<sup>۲</sup>،

1. Smith Born

2. Aedes Tarsalis

آئدس دبوئری<sup>۱</sup>، آئدس اجیپتی<sup>۲</sup>، آئدس ترسیاتوس<sup>۳</sup> آئدس سیرکامبولوس<sup>۴</sup>، آئدس آفریکانوس<sup>۵</sup>، آئدس لینأتوپنیس<sup>۶</sup>، آئدس دنتاتوس<sup>۷</sup>، آئدس کابالوس<sup>۸</sup>، کولکس تیلری<sup>۹</sup>، کولکس نیوی<sup>۱۰</sup>، کولکس پی پینس<sup>۱۱</sup>، کولکس زومبائنیس<sup>۱۲</sup>، اریتماپودیتمس کینکوویتاتوس<sup>۱۳</sup>، اریتماپودیتمس کریزوغاستر<sup>۱۴</sup>، مانسونیا آفریکانا<sup>۱۵</sup> و آنوفل کوستانی<sup>۱۶</sup>.

بررسی های وسیع در افریقای جنوبی و زیمبابوه کولکس تیلری و آئدس کابالوس را به عنوان ناقل های اصلی ویروس RVF نشان داده است، ولی در مصر شایع ترین ناقل این ویروس، کولکس پی پینس بود که در آزمایشگاه نیز تأیید شد (۲ و ۵۲).

در همه گیری تب درهٔ ریفت به سال ۲۰۰۰ در ناحیهٔ جیزان عربستان سعودی با بررسی روی ۲۳,۶۹۹ پشهٔ ماده توانستند ویروس را از ۶ پشهٔ کولکس تریتانویرینکوس<sup>۱۷</sup> و ۷ پشهٔ آئدس وکسانس عربینسیس<sup>۱۸</sup> جدا کنند (۵۳).

صرف نظر از جداسازی ویروس ها از چند گونهٔ آئدس، کولکس و آنوفل در طی همه گیری تب درهٔ ریفت در افریقا، هیچ یک از دیگر گونه های پشه در زمان بررسی آزمایشگاهی، ناقل مؤثری نبودند. در واقع، باید تیتراهای ویروسی خورده شده به همراه غذا بیش از ۱۰<sup>۵</sup> در هر

- |                                   |                       |                          |
|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| 1. A. De-boeri                    | 2. Aedes Aegypti      | 3. A. Triseriatus        |
| 4. A. Circumbuleous               | 5. A. Africanus       | 6. A. Lineatopennis      |
| 7. A. Dentatusw                   | 8. A. Caballus        | 9. Culex Theileri        |
| 10. C. Neavei                     | 11. C. Pipiens        | 12. C. Zombaensis        |
| 13. Eretmapodites Quinaquevitatus |                       | 14. E. Chrysogaster      |
| 15. Mansonia Africana             | 16. Anophele Coustani |                          |
| 17. C. Tritaeniorhynchus          |                       | 18. A. Vexans Arabiensis |

میلی لیتر باشد تا آلودگی را انتقال دهند؛ اما در این حالت نیز انتقال دهندگان مؤثری برای تب دره ریفت نبودند (۱۹).

بدون تردید در بین حیوانات، بندپایان ناقل اصلی تب دره ریفت هستند. با وجود این، علاوه بر انتقال بیولوژیک ویروس پس از تکثیر در بدن بندپا، ویرمی بالا در تعداد زیادی از میزبانان باعث می شود که انتقال مکانیکی ویروس توسط هر بندپای خونخوار صورت گیرد. این امکان و نقش بندپایان دیگری مانند کولیکوئیدس و سیمولیوم به بررسی بیشتر نیاز دارد (۲).

جدا کردن ویروس های تب نیل غربی و سیندبیس<sup>۱</sup> از پشه ها در خلال همه گیری تب دره ریفت در مصر، بیانگر این مسئله است که حتی طی یک همه گیری آروویروسی شناخته شده، ممکن است سایر آروویروس ها هنوز در حال چرخش بوده و ایجاد بیماری کنند (۲۴).

در برخی بررسی های تجربی، انتقال تب دره ریفت از گوسفند به گوسفند مسجل شده است؛ ولی احتمالاً نقش آن در طبیعت ناچیز است (۲). گازگرفتن یا انتقال از راه شیر نیز ممکن است در عفونت حیوانات نقش داشته باشند (۱۱).

نتایج چند بررسی در افریقای جنوبی مؤید آن است که روش اصلی انتقال بیماری به انسان، تماس با نسوج حیوانی آلوده در خلال کشتار، تهیه مواد غذایی، تشریح یا در حین بررسی های آزمایشگاهی است. این نظریه با بررسی عفونت تجربی در حیوانات از طریق خراش های جلدی و موارد متعدد بیماری در دامپزشکان که دو تا چهار روز پس از تشریح حیوانات

1. Sindbis

رخ داده بود، تقویت می‌شود. در همه‌گیری مصر انتقال توسط بندپایان روش اصلی ایجاد عفونت در انسان‌ها بود؛ ولی تماس با گوشت آلوده و تا حد کمتری آئروسول‌ها نیز در انتقال ویروس به انسان نقش داشتند (۲).

انتقال آئروسول ممکن است در شرایط طبیعی یا در آزمایشگاه رخ دهد (۱۱)؛ ولی برخلاف تب خونریزی‌دهندهٔ کریمه‌کنگو همه‌گیری‌های بیمارستانی از این بیماری گزارش نشده است. گوشت سلاخی شده آلوده‌کننده نیست؛ زیرا در اثر گلیکولیز بی‌هوازی در بافت مرده محیط اسیدی ایجاد شده در گوشت باعث غیرفعال شدن فوری ویروس‌های خانوادهٔ بونیایویریده، نظیر ویروس‌های RVF و CCHF می‌شوند. این مسئله مؤید انتقال نیافتن بیماری از راه خوردن گوشت قرمز بعد از مدت مقرر برای ایجاد محیط اسیدی در بافت است (۲۰).

تیتراهای بالای ویروس در خون و دوام آن به مدت ۱۱-۱۰ روز در انسان، این احتمال را مطرح می‌کند که انسان نقش تقویت‌کننده را طی همه‌گیری داشته باشد (۲).

با وجود این‌که ویروس تب درهٔ ریفت در خون و بزاق وجود دارد و از حلق نیز جدا شده و در فاز حاد بیماری، خون به شدت آلوده‌کننده است، انتقال فرد به فرد رخ نمی‌دهد (۱۸). در مجموع، انتقال بیماری به انسان ممکن است از طریق نیش و گزش پشه‌های کولکس و آئدس، تماس مستقیم با مایعات بدن حیوانات (به‌خصوص خون یا مایع آمنیوتیک در موارد سقط حیوانی) یا تماس با لاشه، بافت یا احشای حیوانات آلوده رخ دهد. انتقال توسط آئروسول‌ها و انتقال مکانیکی توسط پشه و عوامل غیرجاندار باید مدنظر باشد (۱۱).





تصویر شماره ۸. پشه کولکس



تصویر شماره ۹. پشه آندس

### نقش محیط در تب دره ریفت

عفونت‌زایی ویروس RVF به‌طور غیرمعمول در حرارت زیر ۶۰ درجه سانتی‌گراد و در PH بین ۶/۸ تا ۸ تغییری نمی‌کند (۲).

وضعیت آب‌وهوایی، به‌خصوص عوامل مرتبط با بارندگی و آبخیزداری در بیماری بسیار دخالت دارند و دوره‌های همه‌گیری معمولاً در پی بارندگی‌های شدید رخ می‌دهند.

یکی از جنبه‌های ژئولوژیک بیماری RVF در کنیا، دامبوها<sup>۱</sup> یعنی مناطق پست و اغلب نزدیک رودخانه هستند که در فصل‌های بارانی پرآب می‌شوند و به‌واسطه حضور دائم آب در آنها علف‌های بلند می‌روید.

1. Dambos

دامبو ممکن است یک کیلومتر طول و چند صدمتر عرض داشته باشد و محل مناسبی برای رشد و پرورش پشه‌هاست. شناسایی دامبوها و بررسی وضعیت آب‌های سطحی با ماهواره یک روش جدید در پیشگویی وضعیت تب دره ریفت است (۶).



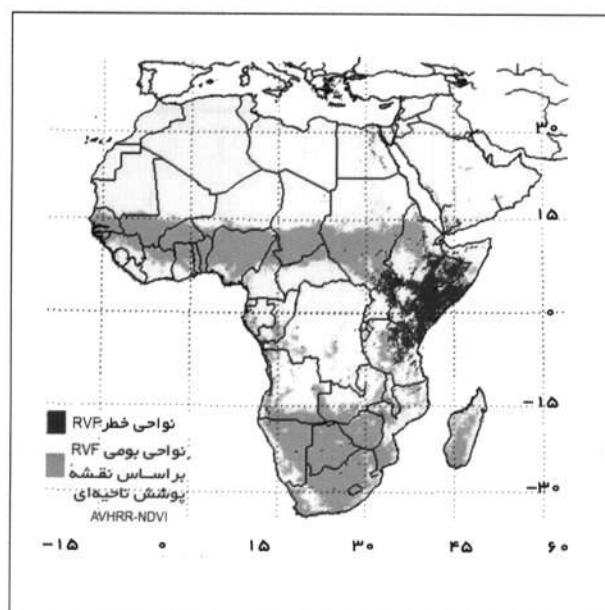
تصویر شماره ۱۰. دامبو

از آنجا که پشه‌ها به آسانی توسط باد به مناطق دوردست برده می‌شوند، ویروس می‌تواند بالقوه و به سرعت از طریق باد به سایر مناطق و حتی از کشور یا قاره‌ای به کشور یا قاره دیگر منتقل شود (۲۲).



تصویر شماره ۱۱. در مناطقی که به علت ظهور پدیده النینو بارندگی فراوان دارند جمعیت ناقلها ناگهان افزایش می‌یابد.

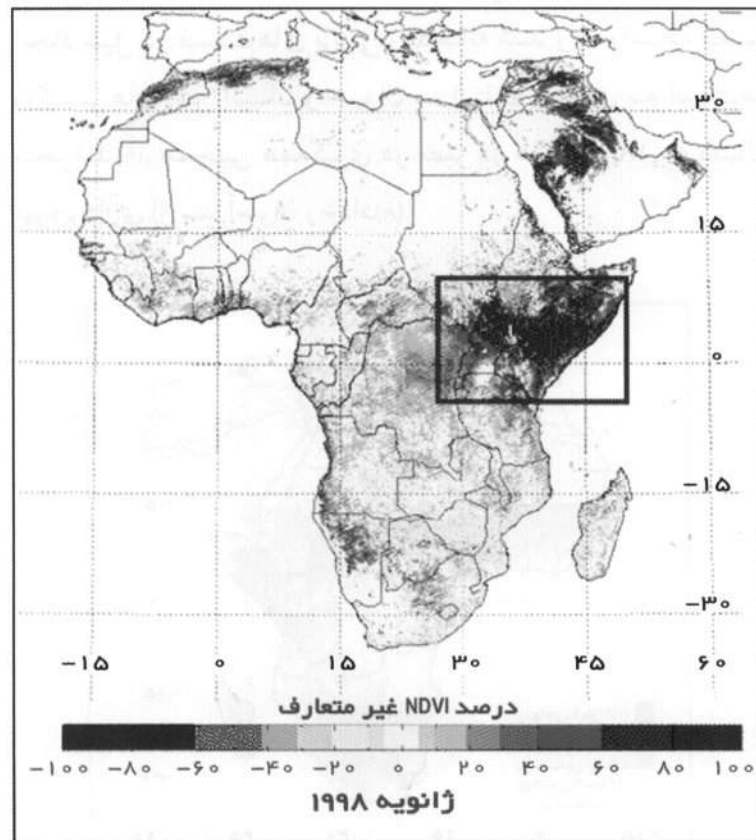
دخل و تصرف انسان نیز در الگوی گسترش تب درهٔ ریفت مؤثر است. اولین همه‌گیری بیماری در غرب آفریقا، در سال ۱۹۸۷ به دنبال پروژه ساخت سد رودخانه سنگال رخ داد. این پروژه باعث ایجاد سیل در قسمت‌های پایینی رودخانه شد و به واسطهٔ تغییر واکنش‌های بین انسان و حیوان به انتقال بیماری به انسان‌ها منجر شد (۹). همچنین همه‌گیری در مصر در سال ۱۹۹۳ به دنبال بهره‌برداری از سد آسوان رخ داد (۸).



تصویر شماره ۱۲. نقشه تهیه‌شده با اطلاعات ماهواره‌ای که براساس تغییرات پوشش گیاهی در مناطقی را نشان می‌دهد که به صورت بالقوه امکان شیوع RVF را دارند.

NDVI = Normalized Difference Vegetation Index

اخيراً تغییرات آب و هوایی ناشی از پدیدهٔ النینو<sup>۱</sup> اثرات واضحی روی پاتوزن‌های خاکی و آبی از جمله ویروس تب دره ریفت داشته است (۲۳).



تصویر شماره ۱۳. نقشهٔ تهیه‌شده براساس اطلاعات ماهواره‌ای مناطق در معرض خطر بیماری از دسامبر ۱۹۹۷ الی ژانویه ۱۹۹۸

1. El-Nino-Southern Oscillation



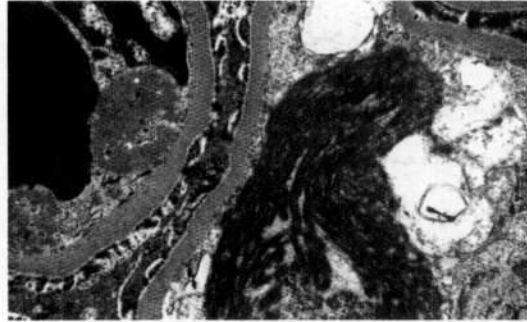
## پاتولوژی (آسیب شناسی)

### پاتولوژی تب درهٔ ریفت در حیوانات اهلی

پاتولوژی مشخص ابتلا به تب درهٔ ریفت در تمام انواع حیوانات، درگیری کبد به صورت نکروز کانونی، به طور معمول در لوب میانی است. معمولاً در بره‌ها کبد زرد رنگ یا بی‌رنگ به نظر رسیده و اغلب بزرگ می‌شود. کانون‌های نکروز مرتبط با خونریزی‌های زیرکپسولار پراکنده در سراسر کبد گسترش یافته و گاهی به تخریب کامل ساختمان طبیعی آن منجر می‌شود. در مدل‌های تجربی ۳۰ تا ۴۰ ساعت بعد از تزریق، کانون‌های کوچک نکروز، در زیرکپسول و در پارانشیم کبد ظاهر می‌شود. این نواحی به تدریج بزرگ‌تر شده و قبل از مرگ، کبد به طور نامنظم به دنبال خونریزی‌های کانونی یا منتشر سفت و پر خون می‌شود.

در اواخر بیماری غشاهای سروزی، آندوکارد و مخاط معده و روده حاوی خونریزی‌های پتشیال و اکیموز هستند. در زیرکپسول طحال پتشی‌ها گسترش یافته، در قشر کلیه خونریزی و در عروق آن پرخونی مشاهده می‌شود. التهاب دستگاه گوارش به درجه‌های مختلف وجود داشته، سطوح مخاطی و پوست سیانوزه می‌شوند و در گوسفندان بالغ شدت آسیب تاحدی کمتر است. به طور معمول، کبد قهوه‌ای و خال‌دار و اغلب بزرگ می‌شود. سلول‌های کبدی حاوی انکلوزیون‌های ائوزینوفیلیک داخل سلولی هستند. به طور معمول ضایعه‌ها کانونی بوده و

تمام لوب‌ها را گرفتار نمی‌کنند و حاوی لکوسیت‌های چند هسته‌ای و هیستوسیت‌ها هستند. پاتولوژی سایر اعضا در گوسفندان بالغ مشابه بره‌هاست. ضایعه‌ها در دیگر حیوانات اهلی یا آزمایشگاهی نیز مشابه بره‌ها و گوسفندان بالغ است؛ ولی با توجه به میزان حساسیت میزبان شدت ضایعه متفاوت است.



تصویر شماره ۱۴.  
میکروگراف الکترونی  
گلوبمرول در ابتدای  
میمون به تب درهٔ ریفت  
که رسوب فراوان  
فیبرین را در سیر  
DTC نشان می‌دهد.

در عفونت سلول‌های پستانداران با این ویروس معمولاً به دنبال تکثیر ویروس مرگ سلول رخ می‌دهد. گرچه در بخش عمده‌ای از سلول‌های آلوده اثر سیتوپاتیک ویروس واضح است، اما در گروه کوچک‌تر و قابل توجهی از سلول‌ها ویروس بدون آنکه باعث لیز سلول شود، قادر به تکثیر بوده و عفونت پایدار ایجاد می‌کند. سلول‌های همیشه آلوده به آلودگی بعدی با ویروس RVF مقاوم می‌شوند (۲۸).

### پاتولوژی تب درهٔ ریفت در انسان

در انسان مکانیسم بیماریزایی ویروس تب درهٔ ریفت کاملاً مشخص نبوده، تصویری شود که در اثر فعالیت مستقیم ویروس یا پدیده‌های مرتبط با

ایجاد حساسیت<sup>۱</sup> مشابه آنچه در تب دانگ رخ می دهد یا تا حدی به واسطه اثر سینرژیزم<sup>۲</sup> ویروس با شیستوزومیازیس آندمیک باشد.

بیماری از نظر پاتولوژی مشابه تب زرد است. کبد اصلی ترین عضوی است که درگیری شود و در آن تغییرات هیالینی میدزونال<sup>۳</sup> رخ می دهد که به نکرور منجر شده و اجسامی شبیه اجسام کانسیلن<sup>۴</sup> (که در تب زرد دیده می شود) وجود دارد.

در توبول های کلیه و طحال تغییرات توکسیک مشاهده می شود و در همه اعضا ضایعه های خونریزی دهنده وجود دارد. علت این تغییرات واسکولیت<sup>۵</sup> ناشی از عفونت ویروسی سلول های آندوتلیالی و کمپلکس های ایمنی آنتی ژن و آنتی بادی است. ممکن است انسفالیت و آسیب شدید شبکه چشم رخ دهد (۱۸). در رتینیت ضایعه اصلی التهاب عروق شبکه است که به افزایش تراوایی یا انسداد عروق منجر می شود (۱۹) و دژنرسانس فیبرهای میوکاردا و پنومونیت بینابینی نیز دیده می شود (۶).

در بررسی های انجام شده با میکروسکپ الکترونی مشخص شده است که در سلول های اپی تلیالی قطبی<sup>۶</sup> ویروس از هر دو جهت سلول و از غشاهای آپیکال و بازولترال رهامی شود.

به علاوه ویروس RVF باعث تخریب در شبکه میکروفیلامانی و میکروتوبولی سلول می شود. این تخریب ممکن است خود مکانیسمی در رها شدن دو طرفه ویریون های ویروس RVF باشد (۵۱).

1. Sensitization

2. Synergism

3. Mid-Zonal

4. Councilman

5. Vasculitis

6. Polar

## مکانیسم اختلال‌های خونریزی‌دهنده در تب دره ریفت

اختلال‌های هموستاتیک<sup>۱</sup> که در RVF رخ می‌دهد فقط در میمون‌ها به‌طور دقیق مورد بررسی قرار گرفته و حتی در موارد عفونت خفیف نیز در آنها دیده شده است.

در گوسفندان ترومبوسیتوپنی متوسط در نوع خوش‌خیم بیماری دیده می‌شود؛ اما اختلال‌های خونریزی‌دهنده فقط در سندرم کبدی شدید و کشنده رخ می‌دهد.

فرض بر این است که علت اصلی اختلال‌های خونریزی‌دهنده ضایعه‌های آندوتلیالی و نکروز کبدی است. از بین رفتن ویژگی‌های آنتی‌ترومبوتیک سلول‌های آندوتلیالی فاکتور شروع‌کننده انعقاد داخل عروقی است و تخریب سلول‌های کبدی به آزاد شدن فاکتورهای پیش‌انعقادی<sup>۲</sup> به جریان خون منجر می‌شود. از طرفی با آسیب شدید کبدی تولید پروتئین‌های انعقادی و برداشت<sup>۳</sup> فاکتورهای فعال شده کاهش می‌یابد. به این ترتیب زمینه انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC)<sup>۴</sup> بیشتر فراهم می‌شود. DIC خود آسیب بافتی را به علت اختلال خون‌رسانی تشدید می‌کند.

واسکولیت و اختلال‌های هموستاتیک به پورپورا و خونریزی گسترده منجر می‌شود. ممکن است در میمون‌ها حتی در عفونت خفیف، PT و PTT طولانی شود. در عفونت شدید، فاکتورهای II و V و VII و IX و X و XII تخلیه شده، ترومبوسیتوپنی و اختلال عملکرد پلاکتی رخ می‌دهد.

شیستوسیت‌ها<sup>۵</sup> افزایش می‌یابد؛ سطح خونی فیبرینوژن<sup>۶</sup> کاهش یافته و همراه آن سطح محصولات ناشی از شکسته شدن فیبرین<sup>۷</sup> بالایی رود.

- |   |                               |              |
|---|-------------------------------|--------------|
| 1. Haemostatic                            | 2. Procoagulants              | 3. Clearance |
| 4. Disseminated Intravascular Coagulation | 5. Schistocytes               |              |
| 6. Fibrinogen                             | 7. Fibrin degradation product |              |



## پاسخ های ایمنی در تب دره ریفت

آنتی بادی های تشکیل شده همان پاسخ های معمول ویروسی هستند. در بررسی های تجربی روی میمون های رزوس<sup>۱</sup> پس از یک تا دو روز از تلقیح زیرجلدی سوش ZH501، ویرمی شروع می شود. حداکثر ویرمی در روز سوم بوده و از روز چهارم به بعد دیگر ویروس در خون قابل شناسایی نیست. آنتی بادی های خنثی کننده<sup>۲</sup> تا روز ششم در سرم ظاهر می شوند. آنتی ژن ها برای دوره کوتاهی پس از خاتمه ویرمی و عفونت زایی هنوز در خون یافت می شوند. این مسئله احتمالاً به علت وجود مواد در حال چرخش نظیر نوکلئوکسپید ویروس است که به آنتی بادی خنثی کننده متصل نمی شوند. ممکن است تأخیر در پاکسازی آنتی ژن ویروس، دلیل حمله دوم تب باشد که یک توضیح احتمالی برای منحنی دوم مرحله ای بیماری است که در برخی موارد ابتلای انسان به تب دره ریفت دیده می شود. همچنین تصویری شود این مسئله به وقوع واسکولیت تأخیری در رتین و انسفالیت مربوط است. در حین انسفالیت IgM اختصاصی ویروس در مایع مغزی نخاعی وجود دارد و سطح آن از سطوح سرمی بالاتر است (۱۹).

ایمنی نسبت به ویروس به دو صورت فعال<sup>۳</sup> و غیرفعال<sup>۴</sup> ممکن است. ایمنی فعال پس از ابتلا و به صورت درازمدت رخ می دهد و در مقابل همان سوش خاص ایجاد می شود. ایمنی غیرفعال از مادر به جنین منتقل شده و چند ماه دوام دارد. دادن آنتی بادی ها به خصوص آنتی بادی خنثی کننده، می تواند به عنوان درمان به کار رود و می توان آن را از سرم خون افراد بهبودیافته از ابتلا به بیماری در فاز نقاهت استخراج کرد.

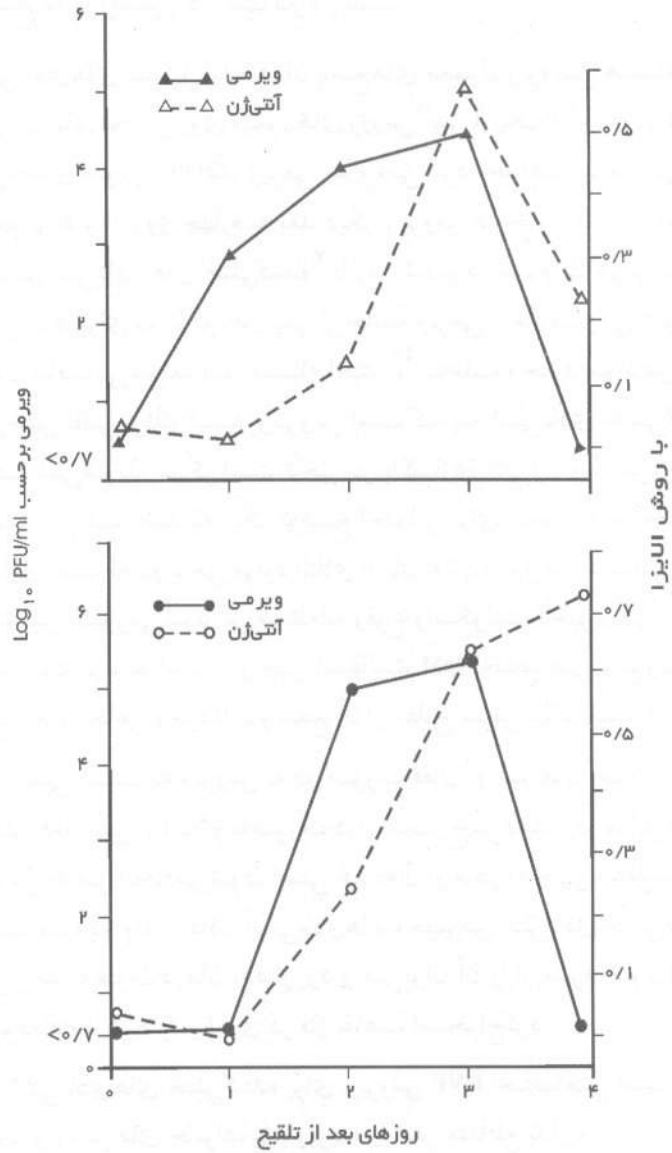
آنتی بادی های خنثی کننده برای ویروس RVF اختصاصی است و با سایر ویروس های خانواده بونیایویریده واکنش متقاطع ندارند.

1. Rhesus

2. Neutralizan

3. Active

4. Passive



تصویر شماره ۱۵. ویروس RVF و آنتی ژن در سرم میمون‌هایی که به صورت تجربی آلوده شده‌اند



## ویژگی‌های تب‌دره‌ریفت در حیوانات

### علائم تب‌دره‌ریفت در حیوانات اهلی

تب‌دره‌ریفت به‌طور طبیعی در گوسفند، بز و گاو بروز می‌کند. در برخی موارد بیماری فقط در بره‌ها شایع می‌شود؛ در حالی که ابتلای گوسفندان بالغ و گاو نیز دیده می‌شود (۳). حساس‌ترین حیوانات بره‌ها، گوساله‌ها و بزغاله‌ها هستند و حیوانات بالغ نسبت به شکل‌کشنده بیماری مقاومت بیشتری دارند (۲). دوره‌نهیفتگی بیماری تب‌دره‌ریفت بسیار کوتاه بوده و می‌توان علائم آن را در عفونت‌های تجربی ۲۰ الی ۷۲ ساعت بعد از تلقیح مشاهده کرد. در بره، گوساله و بزغاله نوزاد (زیر ۷ روز) دوره‌نهیفتگی بیماری ۱۲ تا ۱۸ ساعت بوده، سیر بیماری سریع و مرگ طی یک یا دو روز رخ می‌دهد. ابتدا حیوان بی‌حال و بی‌اشتها به‌نظر می‌رسد. پس به‌سرعت مبتلا به استفراغ، تلوتلو خوردن و اغلب اوقات تب و ترشحات چرکی موکوسی از بینی و اسهال می‌شود. در گوسفندان بالغ سندرم کلینیکی مشابه ولی خفیف‌تر است. افزایش درجه حرارت بدن (۱۰۴ تا ۱۰۶ درجه فارنهایت) در طول یک تا چهار روز رخ می‌دهد و با تاکیکاردی، عدم تعادل در حرکات و گاهی ترشحات بینی، زخم‌های سطحی در زبان و زخم روی اسکروتوم و مرگ همراه است. در موارد شدید ابتلا به تب‌دره‌ریفت، لکوپنی، ملنا و ترشحات حاوی خون از بینی وجود دارد.

در خلال ابتلای میش‌های آبستن به تب درهٔ ریفت یا دورهٔ نقاهت آنها سقط جنین شایع بوده و ممکن است تنها علامت بیماری باشد. ۲۰٪ میش‌هایی که سقط کرده‌اند تلف می‌شوند. در گوسفندان بالغ غیرآبستن گاهی استفراغ تنها علامت بیماری است. بیماری در گاو و بز بالغ به گوسفند بالغ شباهت دارد. در گاو نیز سقط جنین رخ می‌دهد و دورهٔ کوتاهی از تب، بی‌اشتهایی، ترشح فراوان بزاق، دردهای شکمی و اسهال وجود دارد. اسب و خوک بیمار نمی‌شوند و عفونت در شتر معمولاً به‌جز سقط در آبستنی علامتی ندارد.

میزان مرگ‌ومیر در حیوانات مختلف متفاوت است. بررسی‌های مختلف نشان داده‌است که در طی شش روز پس از آلودگی یک گله گوسفند به ویروس RVF، ۹۰٪ تا ۱۰۰٪ بره‌های زیر ۷ روز و ۲۰٪ تا ۶۰٪ بره‌های بزرگ‌تر و گوسفندان بالغ تلف شده و ۹۵٪ تا ۱۰۰٪ میش‌های آبستن دچار سقط جنین می‌شوند. میزان مرگ‌ومیر در گاوها کمتر مورد بررسی قرار گرفته‌است؛ ولی طبق برآوردهایی، ۱۰٪ تا ۷۰٪ گوساله‌ها و ۱۰٪ تا ۲۰٪ گاوهای بالغ تلف و ۸۰٪ تا ۱۰۰٪ گاوهای آبستن دچار سقط می‌شوند. از طرفی شیر گاوها نیز کاهش می‌یابد. این عوارض، اهمیت ضررهای اقتصادی ناشی از ابتلای دام به این بیماری را مشخص می‌کند. ویرمی در حیوانات، یک تا هفت روز طول می‌کشد (۳۰۲ و ۱۱).

براساس نتیجهٔ برخی بررسی‌ها، ویروس در حیوانات اهلی تراژون است (۲۵) و بیشترین آنومالی‌هایی که توسط شکل موتاژن<sup>۱</sup> آن MVP12 ایجاد می‌شود، در سیستم اعصاب مرکزی بوده و شامل

1. Mutagenic

هایپوپلازی نخاعی، هیدروانسفالی، کوتاهی غیرطبیعی آرواره<sup>۱</sup> و خمیدگی فیبروتیک مفاصل<sup>۲</sup> است (۲۶).

### بیماری‌زایی در حیوانات آزمایشگاهی

ویروس تب درهٔ ریفت قادر است طیف وسیعی از حیوانات از موش آزمایشگاهی تا اسب آبی را آلوده کند. علائم بیماری برحسب نوع و سن متفاوت است و حیوانات جوان‌تر حساس‌تر هستند. در بعضی از حیوانات مثل میمون، سگ و گربه بالغ عفونت خفیف‌تر و گاهی تحت‌بالینی است. خوکیچهٔ هندی، خرگوش، مرغ و کبوتر تا اندازه‌ای به عفونت مقاومند و به ندرت بیماری در آنها با علائم کلینیکی همراه است. آلودگی در موش و هامستر مانند بره و گوساله است و به آسانی با دُزهای کم ویروس، نکروز کبدی و ویرمی بسیار شدید و مرگ ایجاد می‌شود.

موش‌های سفید آزمایشگاهی (Rat) نسبت به ویروس درجه‌های متفاوتی از حساسیت را نشان داده‌اند. برخی سویه‌ها به دنبال تلقیح زیرجلدی میزان کمی از ویروس (۵ PFU) (واحد تشکیل‌دهندهٔ پلاک) مبتلا به نکروز کبدی شده طی سه تا پنج روز تلف می‌شوند؛ درحالی‌که برخی دیگر حتی در مقابل دُز بالای ویروس  $5 \times 10^5$  PFU مقاوم هستند. این حساسیت و مقاومت ژنتیکی است و احتمالاً مکانیسم انتقال آن تک‌ژنی، غالب و تابع قوانین مندلی است.

ممکن است مکانیسم‌های مشابهی در انسان در توسعهٔ تب خونریزی‌دهنده یا انسفالیت و در گوسفندان در مرگ‌ومیر ناگهانی به دنبال نکروز کبدی دخیل باشد (۲).

1. Inferior brachygnathia

2. Arthrygryposis

## تشخیص بیماری در حیوانات

با بروز افزایش موارد سقط جنین در گله‌های گوسفند، گاو و بز، و تلفات بالای بره‌ها، گوساله‌ها و بزغاله‌ها به‌خصوص در حیوانات با سن زیر هفت روز و همچنین بیماری خفیف و مرگ‌ومیر کمتر در دام‌های بالغ و آسیب کبدی در حیوانات تشریح شده؛ شک به بیماری تب درهٔ ریفت برانگیخته می‌شود. شیوع بیماری با این علائم متعاقب دوره‌های باران شدید و ازدیاد جمعیت پشه‌ها، احتمال بیماری تب درهٔ ریفت را بیشتر می‌کند.

همزمان با آلودگی دام‌ها، بیماری در انسان به‌خصوص در افرادی رخ می‌دهد که با احشای حیوانات آلوده طی کالبدگشایی یا حمل و نقل در تماس بوده‌اند و یا در آزمایشگاه با نمونه‌های آلوده تماس داشته‌اند. در موارد معدودی از شیوع عفونت تب درهٔ ریفت، درگیری انسان و حیوان چنین وسعتی دارد.

تشخیص‌های افتراقی در مناطق جغرافیایی مختلف متفاوت است و اغلب ویروس‌های بلوتانگ<sup>۱</sup>، ولسبرون<sup>۲</sup>، میدل بورگ<sup>۳</sup>، تب یک‌روزه یا بیماری سه‌روزهٔ گاو، آنترتوکسمی گوسفند را شامل می‌شود.

همچنین باید بروسلوز، ویبریوزیس<sup>۴</sup>، تریکومونیاژیس، بیماری گوسفندان نایروبی، هارت‌واتر<sup>۵</sup> و سقط جنین انزوتیک گوسفندان را مدنظر داشت.

تشخیص قطعی فقط از طریق روش‌های آزمایشگاهی ویروس‌شناسی ممکن است. چنانچه تب درهٔ ریفت مطرح باشد باید در خلال

1. Bluetongue

2. Wesselsbron

3. Middleburg

4. Vibriosis

5. Heart Water

جمع‌آوری، انتقال و بررسی نمونه‌های آزمایشگاهی، به شدت اصول احتیاط‌ها را رعایت کرد.

جهت تأیید بیماری، روش‌های سرولوژی، جداسازی ویروس و به میزان کمتری روش‌های بافت‌شناسی به کار می‌روند. جهت جداسازی ویروس، نمونه باید حین دوره تب و یا در کالبدگشایی به دست آید و ترجیحاً قبل از آزمایش در یخچال و یا فریزر نگهداری شود. ویروس را می‌توان از خون، پلاسما، جنین و یا کبد و همچنین سایر اعضای بدن حیوان جدا کرد. حساس‌ترین روش آزمایشگاهی، تزریق ویروسی RVF به داخل مغز نوزاد شیرخوار یک تا دو روزه موش است. تزریق ویروس به داخل صفاق موش بالغ نیز مهم است؛ زیرا بسیاری از ویروس‌های عامل بیماری‌های مشابه تب دره ریفت، برای موش بالغ کشنده نیستند. حیوانات آزمایشگاهی طی یک تا چهار روز بعد از تلقیح ویروس RVF می‌میرند و آثار سایتوپاتیک طی سه تا پنج روز در کشت‌های سلولی ظاهر می‌شود. محیط‌های کشت سلولی Vero، LLC-MK2 و دیگر کشت‌های ویروسی باید به کار گرفته شوند. ویروس را می‌توان از مغز موش یا از کشت‌های سلولی برداشته و از نظر سرولوژی بررسی نمود.

روش‌های فیکساسیون کمپلمان<sup>۱</sup> (CF)، بررسی با آنتی‌بادی فلوئوروسنت (FA)، مهار هم‌آگلوتیناسیون (HI)<sup>۲</sup>، دیفیوژن در ژل آگار<sup>۳</sup> و خنثی‌سازی برای بررسی سرولوژی و تشخیص سویه ویروس RVF به کار می‌روند. سریع‌ترین روش، استفاده از روش آنتی‌بادی فلوئوروسنت طی ۱۸ تا ۲۲ ساعت پس از کشت سلولی است. روش آنتی‌بادی

1. Complement Fixation

2. Hemagglutination Inhibition

3. Agar jell diffusion

فلوئوروسنت را به روش مستقیم یا غیرمستقیم برای بررسی نمونه‌های یخ‌زده پس از مرگ نیز می‌توان به‌کاربرد.

هیچ واکنش متقاطع بین ویروس تب درهٔ ریفت و سایر ویروس‌ها از قبل گزارش نشده بود، به‌نظر می‌رسید شناسایی ویروس از طریق هریک از روش‌های سرولوژی اهمیت تشخیصی داشته‌باشد؛ ولی مشخص شدن ارتباط آنتی‌ژنیک بین ویروس RVF و گروه تب فلبوتوموس به‌وسیلهٔ آزمایش‌های هماگلوتیناسیون و بررسی با آنتی‌بادی فلوئوروسنت به روش غیرمستقیم باعث تجدیدنظر در این مسئله شد.

جهت بررسی افزایش تیتراژ آنتی‌بادی سرمی باید روی دو نمونه سرم، یکی در مرحلهٔ حاد بیماری و دومی به فاصلهٔ ده روز یا بیشتر آزمایش‌های سرولوژیک انجام شود.

قابل توجه است که در یک منطقهٔ آندمیک، الزاماً حضور آنتی‌بادی علیه ویروس RVF در یک نمونهٔ سرمی ارزش تشخیصی ندارد؛ زیرا تا یک سال پس از روز عفونت می‌توان به‌وسیلهٔ روش‌های سرولوژی متداول، وجود آنتی‌بادی را نشان داد.

تشخیص تب درهٔ ریفت در مناطق غیرآلوده از قبل دشوار است؛ زیرا معمولاً بیماری در زمرهٔ تشخیص‌های افتراقی قرار نمی‌گیرد و روش‌های آزمایشگاهی در دسترس نبوده یا به‌درستی مورد استفاده قرار نمی‌گیرند.

در زمان بروز همه‌گیری تب درهٔ ریفت در افریقای جنوبی و سودان در سال‌های ۱۹۵۰ و ۱۹۷۳، شش ماه بعد از اولین گزارش‌ها، بیماری تشخیص داده شد، درحالی‌که در همه‌گیری مصر با استفاده از روش‌های جدید و همکاری آزمایشگاه‌های بین‌المللی، ظهور بیماری در کمتر از سه هفته اثبات شد (۲).





## ویژگی‌های تب درهٔ ریفت در انسان

### علائم تب درهٔ ریفت در انسان

دورهٔ نهفتگی بیماری در انسان حدود شش روز و معمولاً شروع علائم ناگهانی است. این بیماری در انسان چهار علامت کلینیکی متفاوت دارد:

۱. در بیشتر موارد با تب، دردهای عضلانی و علائم غیراختصاصی بروز می‌کند.  
۲. در گروه کوچکی از بیماران، تب خونریزی‌دهنده به خصوص با درگیری کبدی بروز می‌کند.

۳. در ۱۰٪ موارد که بیماری از سایر جهات خفیف‌تر است و علائم چشمی ثانویه به واسکولیت در شبکیهٔ چشم رخ می‌دهد.

۴. در کمتر از  $\frac{1}{3}$  موارد انسفالیت رخ می‌دهد.

هیچ‌یک از این موارد، فرد را مستعد ابتلا به شکل دیگر بیماری نمی‌کند. ۱٪ افراد آلوده شده آنها به علائم بیماری مبتلامی شوند (Case-Infection Ratio). بی‌قراری، درد پشت چشم، سردرد، درد شکمی، درد پشت، دردهای عضلانی و تهوع شایع است. به سرعت دمای بدن بالا می‌رود و به  $\frac{38}{3}$  الی ۴۰ درجه سانتی‌گراد می‌رسد.

علائم بعدی شامل بی‌اشتهایی، کاهش توانایی درک طعم غذا، فتوفوبی و درد ناحیهٔ اپیگاستر است. به‌طور معمول تب و ضعف دو تا سه

روز طول می‌کشد؛ ولی ممکن است بروز تب دو مرحله‌ای باشد، و پس از سه روز فاز اول تب فروکش کرده و سپس مرحلهٔ دوم تب شروع شود و در مجموع دورهٔ تب بیمار هفت تا ده روز به طول انجامد.

دورهٔ نقاهت تب درهٔ ریفت یک تا سه هفته است. در معاینهٔ جسمی از بیمار، پرخونی ملتحمه و احتقان ته حلق شایع بوده و برادیکاردی نسبی (۱۱) وجود دارد. ممکن است گرگرفتگی ناحیهٔ صورت<sup>۱</sup> داشته باشد. گاهی خونریزی از بینی مشاهده می‌شود، ولی پتشی یا دیگر علائم خونریزی دهنده وجود ندارد.

بزرگی کبد و طحال از ویژگی‌های ابتلا به تب درهٔ ریفت نیست. در اوگاندا دردهای مفصلی هم در همه‌گیری این بیماری توصیف شده است. این شکل بیماری محدود بوده، به تنهایی هرگز کشنده نیست و تشخیص افتراقی بالینی آن از سایر بیماری‌های ویروسی مناطق حاره دشوار است و براساس ویژگی‌های اپیدمیولوژیک در منطقه، به ویژه همزمانی آن با مرگ و میر چهارپایان مطرح می‌شود، و برای تأیید آن آزمایش‌های اختصاصی ویروس‌شناسی ضروری است (۲ و ۱۰).

### سندرم تب خونریزی دهنده و نکروز کبدی

این شکل تب درهٔ ریفت اولین بار در سال ۱۹۷۵ و در افریقای جنوبی شناخته شد. مشخص نیست که ظهور این حالت به دنبال تغییر در طیف بیماری رخ داده یا این که ناشی از بهبود روش‌های تشخیص است. از آن زمان موارد مشابه از مصر، زیمبابوه و سایر مناطق گزارش شد (۲). در همه‌گیری مصر ۵٪ موارد بیماری از این نوع بود (۱۸).

1. Flushing

در بیشتر موارد، بیماری به شکل معمول خود شروع می‌شود؛ ولی در خلال روزهای دوم تا پنجم، بعد از دورهٔ حاد تب‌دار به‌طور ناگهانی پتشی و زردی صلبیه و افت فشارخون بروز می‌کند.

علائم خونریزی‌دهنده شامل خونریزی از بینی، استفراغ خونی، خون در مدفوع و خونریزی مغزی<sup>۱</sup> است. مرگ و میر در این حالت بسیار بالاست و بیش از ۵۰٪ بیماران می‌میرند. به‌طور معمول مرگ طی پنج تا ده روز و به دنبال زردی شدید، آنوری و شوک رخ می‌دهد. آسیب عروق محیطی باعث تشدید بیماری می‌شود؛ ولی نکروز وسیع کبدی ممکن است عامل اصلی مرگ و میر باشد. در زیمبابوه بیماران مبتلا به RVF به صورت HF و به همراه نکروز کبدی علائم ریوی، التهاب حلق و کم‌خونی نیز داشتند.

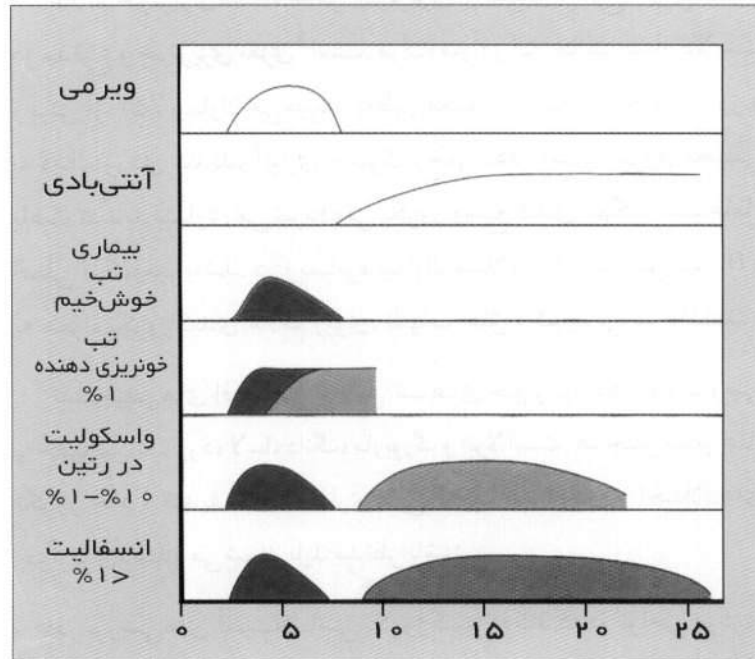
تشخیص‌های افتراقی شامل تب‌های خونریزی‌دهندهٔ ویروسی به‌خصوص تب زرد، لاسا، دانگ، ماربورگ و ابولا است. همچنین سایر علل نکروز حاد و شدید کبد و بیماری‌هایی که باعث زردی و اختلال‌های خونریزی‌دهنده می‌شوند باید مدنظر باشند.

در بررسی‌های آسیب‌شناسی نکروز گسترده کبد که در نواحی مرکزی شدت آن بیشتر است دیده می‌شود. مشخص نیست چه عواملی فرد را مستعد این شکل شدید بیماری کرده و چرا فقط گروه کوچکی از افراد آلوده‌ای که علائم در آنها بروز کرده به حالت شدید مبتلای می‌شوند.

احتمال دارد که در مصر شیستوزومیازیس کبدی در افزایش شدت بیماری نقش داشته باشد؛ گرچه مردان جوان و به‌ظاهر سالم مصری نیز در اثر ابتلا به شکل شدید این بیماری جان باختند. همچنین در افریقای

1. Intracranial hemorrhage

جنوبی و زیمبابوه بیماری با شیستوزومیازیس همراه نبود. در بررسی های انجام شده روی رت ها مشخص شده که عوامل توارثی در میزبان ممکن است نقش مهمی در مرگ و میر و شدت بیماری ایفا کنند.



تصویر شماره ۱۶. سیر کلینیکی بیماری تب دره ریفت

### عوارض چشمی

علائم چشمی بیماری شامل کاهش بینایی یا کوری ناگهانی در ۱٪ تا ۲٪ (۱۱) و گاهی تا ۱۰٪ موارد (۱۷) بوده و طی یک تا سه هفته پس از شروع بیماری رخ می دهد. در بعضی منابع فاصله کوتاه تری از شروع بیماری (دو تا هفت روز) ذکر شده است.

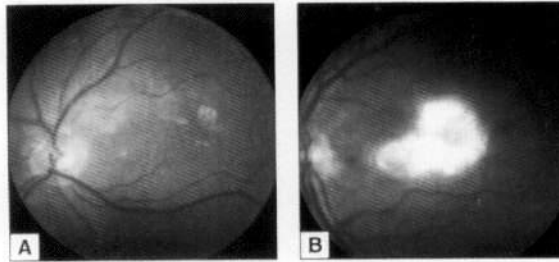
مردم‌شماره (درصد)	پروتئین در ادرار	بالارفتن غلظت خون	لکونی	هیپاتیت	اختلال‌های عصبی	شوکه	خونریزی	برادیکاردی	بیماری
۰/۵-۳	+	±	+	-	+	±	±	+	تب خونریزی‌دهنده: امسک (OMSK)
۳-۱۰	+	±	+	-	+	±	±	±	بیماری کیاسانور فورست (KFD)
۵-۱۰	-	{+}	-	±	-	{+}	+	-	تب دانگ (DHF)
۱۰-۵۰	+	+	+	{+}	+	{+}	{+}	+	تب خونریزی‌دهنده: کریمه کنگو (CCHF)
* ۵۰ <	+	±	{+}	{+}	+	{+}	{+}	±	تب دره ریفت (RVF)
۵-۳۰	+	+	+	±	{+}	{+}	+	+	تب خونریزی‌دهنده: آرژانتینی (AHF)
۵-۳۰	+	+	+	±	{+}	{+}	+	+	تب خونریزی‌دهنده: بولیویایی (BHF)
* ۱۰-۵۰	{+}	+	+	+	+	{+}	+	+	تب لاسا (LF)
۵۰-۹۰	{+}	+	±	{+}	-	{+}	{+}	+	تب خونریزی‌دهنده: آفریقایی (AFHF)
۱-۱۰ >	{+}	{+}	-	±	±	{+}	+	-	تب خونریزی‌دهنده: باکترمی (HFRS)

+: شایع ±: غیر شایع -: نادر یا غیر ممکن {+}: از نظر شدت و فراوانی کاملاً برجسته است.  
\* به‌ازای هر مورد از تب خونریزی‌دهنده موارد متعددی از عفونت خفیف مشاهده می‌شود: مرگ‌ومیر در موارد تب خونریزی‌دهنده ذکر شده است.

جدول شماره ۱. مقایسه علائم انواع تب‌های خونریزی‌دهنده ویروسی

معمولاً بیمار به جز اختلال بینایی شکایت چشمی دیگری ندارد؛ ولی در معاینه، اغلب خونریزی‌های شدید در شبکیه، اگزودای پشمی - پنبه‌ای<sup>۱</sup> روی ماکولا، ادم ماکولا، التهاب شبکیه و گاه جدا شدن شبکیه<sup>۲</sup> (۱۸) مشاهده می‌شود. در بسیاری از موارد طی چند هفته به تدریج بینایی به حد طبیعی خود بازمی‌گردد؛ ولی در نصف افراد مبتلا به عوارض چشمی، کاهش بینایی دائمی است (۱۰).

در بیماران مبتلا به درگیری شبکیه، سیر بیماری در مقایسه با سایر انواع بیماری تغییر نمی‌کند (۲). آنژیوگرافی فلورسین شبکیه، التهاب عروقی رتین را به عنوان ضایعه اصلی نشان می‌دهد. در این بیماران قابلیت تراوایی عروق بالا رفته و انسداد رگ‌ها مشاهده می‌شود. التهاب عنبیه<sup>۳</sup> هم گزارش شده است، در این بیماری روی مایعات چشم هیچ مطالعه ویروس‌شناسی انجام نشده است. از آنجاکه در این مرحله بیماران از هیچ یک از ضایعه‌های تب دره ریفت رنج نمی‌برند، اطلاعات آسیب‌شناسی بافتی هم وجود ندارد. در زمان بروز عوارض چشمی، ویروس در خون وجود ندارد (۱۹).



تصویر شماره ۱۷. ضایعه‌های شبکیه در تب دره ریفت

1. Cotton - Wool      2. Retin detachment      3. Iritis

## بروز انسفالیت

در کمتر از ۱٪ موارد مننگوانسفالیت رخ می‌دهد (۱۱). برخلاف سندرم تب خونریزی‌دهنده و نکروز کبدی، در این مرحله معمولاً علائم حاد بیماری فروکش کرده و درگیری سیستم اعصاب مرکزی طی یک تا سه هفته پس از شروع تب (سه تا دوازده روز بعد از اتمام تب) رخ می‌دهد (۱۱).

علائم انسفالیت به صورت علائم منتزه، توهم، گیجی، سردرد شدید، خواب‌آلودگی و کوما است. ممکن است بیمار مجدداً تب‌کند و علائم موضعی عصبی و قطع ارتباط مغز و نخاع دیده شود (۱۹). بهبودی چند روز تا چند ماه به طول می‌انجامد؛ ولی در اغلب موارد، بروز بیماری شدید و گاهی کشنده (۱۷) بوده و باقی ماندن عوارض نورولوژیک متداول است. انسفالیت به طور مستقیم به تهاجم ویروس به سیستم اعصاب مرکزی مربوط است (۱۷)؛ ولی به نظر می‌رسد در زمان بروز انسفالیت ویروس از خون پاک شده است (۲).

## سایر علائم بیماری

در رابطه با علائم غیرمعمول بیماری، انجام بررسی‌های بیشتر ضروری است. در تب دره ریفت، التهاب عرضی نخاع<sup>۱</sup> و سندرم گیلن - باره<sup>۲</sup> نیز گزارش شده است. به علاوه، درگیری کبد ممکن است به سیروز یا هپاتیت مزمن اتوایمیون منجر شود.

با وجود این‌که تب دره ریفت در اکثر حیوانات موجب بروز سقط جنین

1. Transverse Myelitis 2. Guillain - Barre

می شود، ولی در انسان موردی گزارش نشده است. در بررسی عفونت RVF در انسان و سقط جنین در مصر، هیچ ارتباطی دیده نشد (۴۴).

همچنین بروز اختلال‌های مادرزادی در جنین انسان هنوز گزارش نشده است؛ ولی در حقیقت احتمال آن وجود دارد. در این مورد در همه‌گیری مصر بررسی محدودی شد که قطعیت ندارد (۲).

نکروز میوکارد در برخی موارد کشنده رخ می‌دهد و در گربه و سگ نیز دیده شده است (۴۵). پنومونی در موش خرما گزارش شده است و با وجود احتمال بروز چنین عوارضی در انسان، ولی شواهد مربوط در حد لازم نیست (۲).

### علائم آزمایشگاهی

یافته‌های آزمایشگاهی شامل شمارش سلولی نرمال یا لکوسیتوز در ابتدای بیماری است که به دنبال آن لکوپنی همراه با گرانولوسیتوپنی و افزایش سلول‌های باند رخ می‌دهد. در شکل خفیف بیماری شمارش گلبول‌های خون و پلاکت‌ها، تجزیه ادرار و سطح آنزیم‌های کبدی طبیعی است. در شکل شدید بیماری، ترومبوسیتوپنی و اختلال‌های شدید خونریزی‌دهنده رخ می‌دهد.

در ۷۵٪ بیماران، شروع بیماری با ویرمی توأم است. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده طی چهار روز اول بیماری ایجاد می‌شوند. در خلال همه‌گیری تب دره ریفت در مصر، ۷۰٪ بیماران ویرمی داشتند. در بررسی ۶ نفر از بیماران، ویرمی سه تا چهار روز پس از شروع بیماری به طول انجامید و آنتی‌بادی‌های HI، CF و FA طی هشت تا ده روز ظاهر شدند.





## ویژگی‌های تب دره ریفت در انسان

### علائم تب دره ریفت در انسان

دوره نهفتگی بیماری در انسان حدود شش روز و معمولاً شروع علائم ناگهانی است. این بیماری در انسان چهار علامت کلینیکی متفاوت دارد:

۱. در بیشتر موارد با تب، دردهای عضلانی و علائم غیراختصاصی بروز می‌کند.  
۲. در گروه کوچکی از بیماران، تب خونریزی دهنده به خصوص با درگیری کبدی بروز می‌کند.

۳. در ۱۰٪ موارد که بیماری از سایر جهات خفیف‌تر است و علائم چشمی ثانویه به واسکولیت در شبکیه چشم رخ می‌دهد.

۴. در کمتر از  $\frac{1}{3}$  موارد انسفالیت رخ می‌دهد.

هیچ‌یک از این موارد، فرد را مستعد ابتلا به شکل دیگر بیماری نمی‌کند. ۱٪ افراد آلوده شده آنها به علائم بیماری مبتلای می‌شوند (Case-Infection Ratio). بی‌قراری، درد پشت چشم، سردرد، درد شکمی، درد پشت، دردهای عضلانی و تهوع شایع است. به سرعت دمای بدن بالا می‌رود و به  $38/3$  الی  $40$  درجه سانتی‌گراد می‌رسد.

علائم بعدی شامل بی‌اشتهایی، کاهش توانایی درک طعم غذا، فتوفوبی و درد ناحیه اپیگاستر است. به‌طور معمول تب و ضعف دو تا سه

روز طول می‌کشد؛ ولی ممکن است بروز تب دو مرحله‌ای باشد، و پس از سه روز فاز اول تب فروکش کرده و سپس مرحلهٔ دوم تب شروع شود و در مجموع دورهٔ تب بیمار هفت تا ده روز به طول انجامد.

دورهٔ نقاهت تب درهٔ ریفت یک تا سه هفته است. در معاینهٔ جسمی از بیمار، پرخونی ملتحمه و احتقان ته حلق شایع بوده و برادیکاردی نسبی (۱۱) وجود دارد. ممکن است گرگرفتگی ناحیهٔ صورت<sup>۱</sup> داشته باشد. گاهی خونریزی از بینی مشاهده می‌شود، ولی پتشی یا دیگر علائم خونریزی‌دهنده وجود ندارد.

بزرگی کبد و طحال از ویژگی‌های ابتلا به تب درهٔ ریفت نیست. در اوگاندا دردهای مفصلی هم در همه‌گیری این بیماری توصیف شده است. این شکل بیماری محدود بوده، به‌تنهایی هرگز کشنده نیست و تشخیص افتراقی بالینی آن از سایر بیماری‌های ویروسی مناطق حاره دشوار است و براساس ویژگی‌های اپیدمیولوژیک در منطقه، به‌ویژه همزمانی آن با مرگ‌ومیر چهارپایان مطرح می‌شود، و برای تأیید آن آزمایش‌های اختصاصی ویروس‌شناسی ضروری است (۲ و ۱۰).

### سندرم تب خونریزی‌دهنده و نکروز کبدی

این شکل تب درهٔ ریفت اولین بار در سال ۱۹۷۵ و در افریقای جنوبی شناخته شد. مشخص نیست که ظهور این حالت به دنبال تغییر در طیف بیماری رخ داده یا این‌که ناشی از بهبود روش‌های تشخیص است. از آن زمان موارد مشابه از مصر، زیمبابوه و سایر مناطق گزارش شد (۲). در همه‌گیری مصر ۵٪ موارد بیماری از این نوع بود (۱۸).

1. Flushing

در بیشتر موارد، بیماری به شکل معمول خود شروع می‌شود؛ ولی در خلال روزهای دوم تا پنجم، بعد از دورهٔ حاد تب‌دار به‌طور ناگهانی پتشی و زردی صلیبه و افت فشارخون بروز می‌کند.

علائم خونریزی‌دهنده شامل خونریزی از بینی، استفراغ خونی، خون در مدفوع و خونریزی مغزی<sup>۱</sup> است. مرگ و میر در این حالت بسیار بالاست و بیش از ۵۰٪ بیماران می‌میرند. به‌طور معمول مرگ طی پنج تا ده روز و به دنبال زردی شدید، آنوری و شوک رخ می‌دهد. آسیب عروق محیطی باعث تشدید بیماری می‌شود؛ ولی نکروز وسیع کبدی ممکن است عامل اصلی مرگ و میر باشد. در زیمبابوه بیماران مبتلا به RVF به صورت HF و به همراه نکروز کبدی علائم ریوی، التهاب حلق و کم‌خونی نیز داشتند.

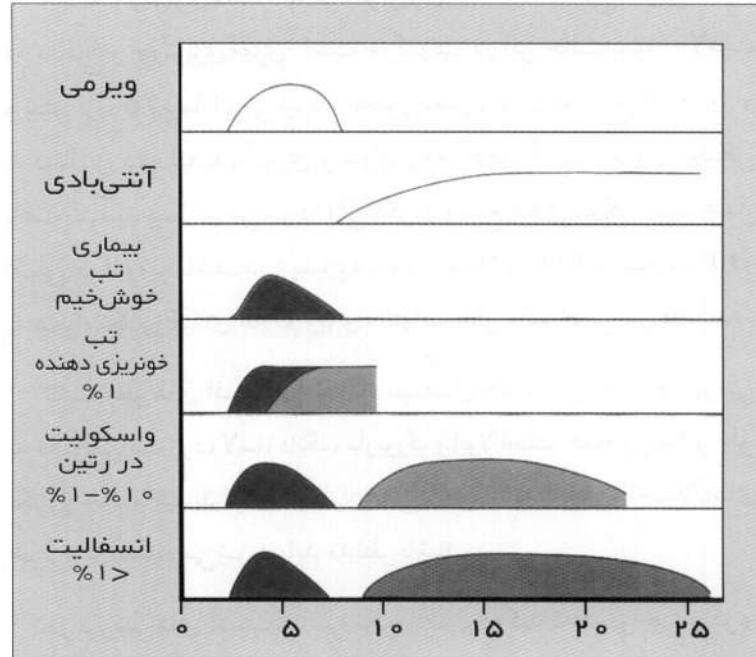
تشخیص‌های افتراقی شامل تب‌های خونریزی‌دهندهٔ ویروسی به‌خصوص تب زرد، لاسا، دانگ، ماربورگ و ابولا است. همچنین سایر علل نکروز حاد و شدید کبد و بیماری‌هایی که باعث زردی و اختلال‌های خونریزی‌دهنده می‌شوند باید مدنظر باشند.

در بررسی‌های آسیب‌شناسی نکروز گسترده کبد که در نواحی مرکزی شدت آن بیشتر است دیده می‌شود. مشخص نیست چه عواملی فرد را مستعد این شکل شدید بیماری کرده و چرا فقط گروه کوچکی از افراد آلوده‌ای که علائم در آنها بروز کرده به حالت شدید مبتلای می‌شوند.

احتمال دارد که در مصر شیستوزومیازیس کبدی در افزایش شدت بیماری نقش داشته باشد؛ گرچه مردان جوان و به‌ظاهر سالم مصری نیز در اثر ابتلا به شکل شدید این بیماری جان‌باختند. همچنین در افریقای

1. Intracranial hemorrhage

جنوبی و زیمبابوه بیماری با شیستوزومیازیس همراه نبود. در بررسی های انجام شده روی رت ها مشخص شده که عوامل توارثی در میزبان ممکن است نقش مهمی در مرگ و میر و شدت بیماری ایفا کنند.



تصویر شماره ۱۶. سیر کلینیکی بیماری تب دره ریفت

### عوارض چشمی

علائم چشمی بیماری شامل کاهش بینایی یا کوری ناگهانی در ۱٪ تا ۲٪ (۱۱) و گاهی تا ۱۰٪ موارد (۱۷) بوده و طی یک تا سه هفته پس از شروع بیماری رخ می دهد. در بعضی منابع فاصله کوتاه تری از شروع بیماری (دو تا هفت روز) ذکر شده است.

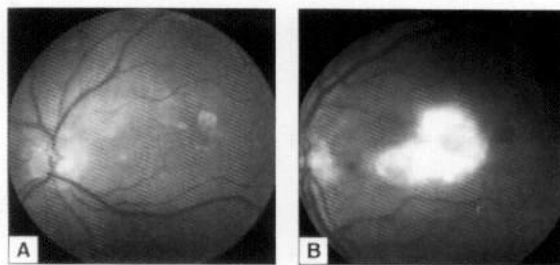
مرگ و میر بیماری	پروتئین در ادرار (درصد)	بالارفتن غلظت خون	لکوپنی	هیپاتیت	اختلال‌های عصبی	شوک	خونریزی	برادیکاردی	بیماری
۰/۵-۳	+	±	+	-	+	±	±	+	تب خونریزی دهنده: اسک (OMSK)
۳-۱۰	+	±	+	-	+	±	±	±	بیماری کیسانور فورست (KFD)
۵-۱۰	-	{+}	-	±	-	{+}	+	-	تب داگ (DHF)
۱۰-۵۰	+	+	+	{+}	+	{+}	{+}	+	تب خونریزی دهنده: کریمه کنگو (CCHF)
* ۵۰ <	+	±	{+}	{+}	+	{+}	{+}	±	تب دره زیت (RVF)
۵-۳۰	+	+	+	±	{+}	{+}	+	+	تب خونریزی دهنده: آرژانتین (AHF)
۵-۳۰	+	+	+	±	{+}	{+}	+	+	تب خونریزی دهنده: بولیویایی (BHF)
* ۱۰-۵۰	{+}	+	+	+	+	{+}	+	+	تب لاسا (LF)
۵۰-۹۰	{+}	+	±	{+}	-	{+}	{+}	+	تب خونریزی دهنده: آفریقایی (AFHF)
۱-۱۰ >	{+}	{+}	-	±	±	{+}	+	-	تب خونریزی دهنده: با سندرم کلیدی (HFRS)

+ : شایع ± : غیر شایع - : نادر یا غیر ممکن (+): از نظر شدت و فراوانی کاملاً برجسته است.  
\* به ازای هر مورد از تب خونریزی دهنده موارد متعددی از عفونت خفیف مشاهده می شود: مرگ و میر در موارد تب خونریزی دهنده ذکر شده است.

جدول شماره ۱. مقایسه علائم انواع تب‌های خونریزی دهنده و ویروسی

معمولاً بیمار به جز اختلال بینایی شکایت چشمی دیگری ندارد؛ ولی در معاینه، اغلب خونریزی‌های شدید در شبکیه، اگزودای پشمی - پنبه‌ای<sup>۱</sup> روی ماکولا، ادم ماکولا، التهاب شبکیه و گاه جدا شدن شبکیه<sup>۲</sup> (۱۸) مشاهده می‌شود. در بسیاری از موارد طی چند هفته به تدریج بینایی به حد طبیعی خود بازمی‌گردد؛ ولی در نصف افراد مبتلا به عوارض چشمی، کاهش بینایی دائمی است (۱۰).

در بیماران مبتلا به درگیری شبکیه، سیر بیماری در مقایسه با سایر انواع بیماری تغییر نمی‌کند (۲). آنژیوگرافی فلورسین شبکیه، التهاب عروقی رتین را به عنوان ضایعه اصلی نشان می‌دهد. در این بیماران قابلیت تراوایی عروق بالا رفته و انسداد رگ‌ها مشاهده می‌شود. التهاب عنبیه<sup>۳</sup> هم گزارش شده است، در این بیماری روی مایعات چشم هیچ مطالعه ویروس‌شناسی انجام نشده است. از آنجاکه در این مرحله بیماران از هیچ‌یک از ضایعه‌های تب دره ریفت رنج نمی‌برند، اطلاعات آسیب‌شناسی بافتی هم وجود ندارد. در زمان بروز عوارض چشمی، ویروس در خون وجود ندارد (۱۹).



تصویر شماره ۱۷. ضایعه‌های شبکیه در تب دره ریفت

1. Cotton - Wool
2. Retin detachment
3. Iritis

## بروز انسفالیت

در کمتر از ۱٪ موارد مننژوانسفالیت رخ می‌دهد (۱۱). برخلاف سندرم تب خونریزی‌دهنده و نکروز کبدی، در این مرحله معمولاً علائم حاد بیماری فروکش کرده و درگیری سیستم اعصاب مرکزی طی یک تا سه هفته پس از شروع تب (سه تا دوازده روز بعد از اتمام تب) رخ می‌دهد (۱۱).

علائم انسفالیت به صورت علائم مننژه، توهم، گیجی، سردرد شدید، خواب‌آلودگی و کوما است. ممکن است بیمار مجدداً تب‌کند و علائم موضعی عصبی و قطع ارتباط مغز و نخاع دیده شود (۱۹). بهبودی چند روز تا چند ماه به طول می‌انجامد؛ ولی در اغلب موارد، بروز بیماری شدید و گاهی کشنده (۱۷) بوده و باقی ماندن عوارض نورولوژیک متداول است. انسفالیت به طور مستقیم به تهاجم ویروس به سیستم اعصاب مرکزی مربوط است (۱۷)؛ ولی به نظر می‌رسد در زمان بروز انسفالیت ویروس از خون پاک شده است (۲).

## سایر علائم بیماری

در رابطه با علائم غیر معمول بیماری، انجام بررسی‌های بیشتر ضروری است. در تب دره ریفت، التهاب عرضی نخاع<sup>۱</sup> و سندرم گیلن-باره<sup>۲</sup> نیز گزارش شده است. به علاوه، درگیری کبد ممکن است به سیروز یا هپاتیت مزمن اتوایمیون منجر شود.

با وجود این‌که تب دره ریفت در اکثر حیوانات موجب بروز سقط جنین

1. Transverse Myelitis 2. Guillain - Barre

می‌شود، ولی در انسان موردی گزارش نشده‌است. در بررسی عفونت RVF در انسان و سقط جنین در مصر، هیچ ارتباطی دیده‌نشده (۴۴).

همچنین بروز اختلال‌های مادرزادی در جنین انسان هنوز گزارش نشده‌است؛ ولی در حقیقت احتمال آن وجود دارد. در این مورد در همه‌گیری مصر بررسی محدودی شد که قطعیت ندارد (۲).

نکروز میوکارد در برخی موارد کشنده رخ می‌دهد و در گربه و سگ نیز دیده‌شده‌است (۴۵). پنومونی در موش خرما گزارش شده‌است و با وجود احتمال بروز چنین عوارضی در انسان، ولی شواهد مربوط در حد لازم نیست (۲).

### علائم آزمایشگاهی

یافته‌های آزمایشگاهی شامل شمارش سلولی نرمال یا لکوسیتوز در ابتدای بیماری است که به دنبال آن لکوپنی همراه با گرانولوسیتوپنی و افزایش سلول‌های باند رخ می‌دهد. در شکل خفیف بیماری شمارش گلبول‌های خون و پلاکت‌ها، تجزیه ادرار و سطح آنزیم‌های کبدی طبیعی است. در شکل شدید بیماری، ترومبوسیتوپنی و اختلال‌های شدید خونریزی‌دهنده رخ می‌دهد.

در ۷۵٪ بیماران، شروع بیماری با ویرمی توأم است. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده طی چهار روز اول بیماری ایجاد می‌شوند. در خلال همه‌گیری تب درهٔ ریفت در مصر، ۷۰٪ بیماران ویرمی داشتند. در بررسی ۶ نفر از بیماران، ویرمی سه تا چهار روز پس از شروع بیماری به طول انجامید و آنتی‌بادی‌های HI، CF و FA طی هشت تا ده روز ظاهر شدند.



در مرحلهٔ سندرم خونریزی‌دهنده اغلب بیماران ویرمی را داشتند (در همه‌گیری مصر از هر هفت بیمار چهار مورد)، ولی در مرحلهٔ انسفالیت و رتینیت ویرمی وجود ندارد. بررسی مایع CSF در صورت بروز انسفالیت افزایش جزئی پروتئین، قند طبیعی و پلئوسیتوز خفیف با برتری لنفوسیت‌ها را نشان می‌دهد (۲، ۱۰، ۱۱ و ۱۹).

### تشخیص بیماری در انسان

روش‌های اصلی تشخیص ابتلا به تب دره‌ریفت استفاده از IgM اختصاصی ویروس، کشت و *RT-PCR* است (۴۶).

مواردی از بیماری که به صورت تب به همراه سه عارضهٔ خونریزی، انسفالیت و کوری در تعدادی از افراد جامعه رخ دهد، تشخیص تب دره‌ریفت مطرح می‌شود؛ به خصوص اگر همزمان یا متعاقب همه‌گیری در گوسفندان و گاوها باشد.

با ایزولاسیون ویروس طی ۷ روز آغازین بیماری و تلقیح به مغز نوزاد موش و همچنین استفاده از روش‌های کشت سلولی می‌توان به تشخیص قطعی رسید (۱۸).

یافتن آنتی‌ژن ویروس با روش الایزا به خصوص در موارد شدید بیماری مفید است (۱۷). آنتی‌بادی‌ها از روزهای پنجم تا چهاردهم در سرم ظاهر می‌شوند. سایر روش‌های سرولوژی براساس HI روی دو نمونه سرم با به‌کاربردن آنتی‌ژن استاندارد سازمان بهداشت جهانی، CF و ایمنوفلورسانس هستند. تشخیص آنتی‌بادی خنثی‌کننده برای ویروس

RVF اختصاصی است؛ زیرا هیچ واکنش متقاطع با سایر ویروس‌های خانواده بونیایوریده ندارد (۱۸).

در بررسی با FA موارد بسیاری واکنش متقاطع دیده می‌شود. در استفاده از HI واکنش‌های سرولوژی مثبت را باید با روش‌های دیگری تأیید کرد (۲).

روش CF با وجود حساسیت کمتر، نسبتاً اختصاصی است؛ با وجود این، آنتی سرم برای برخی از فلبوویروس‌های برزیلی به خصوص پلتر<sup>۱</sup> با آنتی ژن ویروس تب دره ریفت واکنش نشان می‌دهند. بنابراین، آزمایش خنثی سازی احتمالاً اختصاصی ترین روش سرولوژیک تشخیص بیماری است. تیتراهای دوره نقاهت به طور کلی از  $\frac{1}{640}$  فراتر می‌روند و اغلب به سطح  $\frac{1}{2560}$  می‌رسند. بیشتر سرم‌های دوره نقاهت به طور اختصاصی در آزمایش رسوب ژل آگار واکنش نشان می‌دهند (۱۹).

با روش الایزا IgM را در فاز حاد و IgG را در فاز حاد و نقاهت می‌توان شناسایی کرد.

در همه گیری افریقای شرقی طی سال‌های ۹۸-۱۹۹۷ کارآمدی روش PCR در تشخیص سریع تب دره ریفت مشخص شد (۱۱).

اگرچه در این مورد تجربه‌های کمی وجود دارد، ولی به نظر می‌رسد که حساسیت آن بالاتر بوده و اختصاصی بودن آن نیز از روش‌های دیگر کمتر نیست (۱۷). کشف آنتی ژن ویروس یا اسید نوکلئیک آن روش جایگزین جدا کردن ویروس است. در بررسی روی ۱۳۰ فرد بستری در بیمارستان که در زمان شیوع RVF، ابتلای آنها به بیماری تأیید شده بود، در ۳۰٪

1. Belterra

موارد آنتی ژن ویروس مثبت بود. در ۱۵٪ بیماران که از آنها ویروس به دست آمده بود، اسیدنوکلئیک خاص ویروس RVF یافت شد. گرچه یافتن آنتی ژن ویروس و هیپریداسیون اسیدنوکلئیک در مقایسه با یافتن خود ویروس حساسیت کمتری دارد، ولی سرعت آن بسیار بالاتر است (حدود سه ساعت برای یافتن آنتی ژن) و اختصاصی بودن آن نیز بالاست؛ بنابراین روش مفیدی در کشف بیماری در موارد همه گیری است.

در جریان انسفالیت، سطوح بالارونده IgM در سرم یا مایع مغزی نخاعی تشخیصی است. IgM اختصاصی ویروس در مایع مغزی نخاعی وجود دارد و می توان آن را با روش IFA و یا با اطمینان بیشتر با روش الایزا مشخص کرد (۱۹). سطوح بالارونده IgM در مایع مغزی نخاعی بسیار با ارزش است (۱۸).

در مرحله خونریزی دهنده اغلب بیماران ویرمی دارند، و کبد نه تنها عضو اصلی آسیب دیده است، بلکه برای نمونه های تشخیصی منبع مناسبی خواهد بود. ویروس را می توان از بافت کبد جدا کرد و یا با استفاده از میکروسکپ الکترونی آن را مشاهده نمود. آنتی ژن های ویروسی را در کبد می توان با روش ایمنو دیفیوژن<sup>۱</sup> و یا احتمالاً با آنتی بادی فلوروسنت مشخص نمود (۲). همچنین پس از مرگ با تکنیک های رنگ آمیزی ایمنو هیستوشیمی<sup>۲</sup> آنتی ژن های ویروسی در کبد قابل شناسایی هستند (۱۱).

در شکل چشمی بیماری نیز ویرمی وجود ندارد و تشخیص بیماری بر اساس حضور IgM در سرم و تیترا بالارونده آن است (۱۹).

1. Immunodiffusion

2. Immunohistochemistry

عیب روش‌های سرولوژی، حساسیت کمتر، قیمت بالا، خطر استفاده از ویروس آلوده‌کننده به‌عنوان آنتی‌ژن، زمان طولانی در روش الایزا و همچنین واکنش متقاطع با سایر فلبوویروس‌ها است (۵۵).

تحقیقات اخیر روی روش RT-PCR متمرکز شده است. این روش برای شش نوع تب خونریزی‌دهنده شامل ماربورگ و ابولا، لاسا، تب خونریزی‌دهندهٔ کریمه‌کنگو، تب درهٔ ریفت، تب دانگ، تب زرد مورد ارزیابی قرار گرفته و روش سریع و قابل اعتمادی بوده است (۳۰). در یک مطالعه، روش RT-PCR در همه‌گیری تب درهٔ ریفت در موریثانی در سال ۱۹۹۸ روی ۲۹۳ سرم انسانی و حیوانی به‌کار گرفته شده و نتایج آن با روش‌های ایزولاسیون ویروس و یافتن IgM مورد مقایسه قرار گرفت. این مطالعه نشان داد که در فاز اولیهٔ بیماری RT-PCR برای تشخیص RVF هم حساسیت و هم اختصاصیت بالایی دارد و نتایج آن با نتایج ایزولاسیون ویروس همخوانی دارد. به‌علاوه، ترکیب نتایج RT-PCR و IgM در ۱۰۰٪ موارد با ایزولاسیون ویروس مطابقت می‌کند (۳۱).

روش RT-PCR برای ارزیابی کارایی داروها و فعالیت ضدویروسی آنها نیز مورد استفاده قرار گرفته است. مشخص شده است که ارتباط قوی بین مقدار ژنوم ویروس که با روش Real-Time RT-PCR مشخص می‌شود و تیتروسی وجود دارد. از محاسن این روش، سرعت و حساسیت بالا، و عدم نیاز به تماس زیاد با مواد آلوده است (۳۲). روش RT-PCR در حال حاضر در اغلب آزمایشگاه‌های مرجع تب‌های خونریزی‌دهندهٔ ویروسی به‌عنوان جدیدترین روش تشخیص در نظر گرفته می‌شود. اخیراً یک روش لوله‌ای RT-PCR در حال تحقیق و بررسی است (۵۵).

## درمان تب درهٔ ریفت در انسان

هیچ روش ثابت‌شده‌ای برای درمان بیماران آلوده به ویروس RVF وجود ندارد. مطالعات انجام‌شده روی میمون‌ها و موش آزمایشگاهی و سایر حیوانات نتایج امیدوارکننده‌ای از درمان با ریباویرین نشان داده‌است. این دارو روی عفونت کبدی اثر پیشگیری یا درمانی دارد، ولی روی انسفالیت تأثیری نداشته‌است.

همچنین اینترفرون، القاء‌کننده‌های اینترفرون<sup>۱</sup> و پلاسمای دورهٔ نقاهت (آنتی‌بادی پاسیو) در موارد تجربی مؤثر بوده‌است (۲ و ۱۱)؛ ولی در رابطه با سودمندی آنها در عفونت انسانی ارتباطی در دست نیست (۹).

درمان حمایتی بسیار مهم است. در شکل خونریزی‌دهندهٔ بیماری، ترانسفوزیون<sup>۲</sup> پلاکت‌ها و پلاسمای تازهٔ منجمدشده FFP ممکن است مفید باشد (۱۰). با وجود همراهی تب خونریزی‌دهنده با انعقاد داخل عروقی منتشر DIC در مدل‌های پستاندار غیرانسانی، در زمان وجود بیماری کبدی درمان با هپارین توصیه‌ نمی‌شود.

رتینیت و انسفالیت هر دو توسط کورتیکواستروئیدها درمان شده‌اند؛ ولی سودمند بودن آنها واضح نیست و تا زمان دستیابی به اطلاعات بیشتر دربارهٔ بیماریزایی ویروس، باید با احتیاط سرکوب ایمنی انجام‌شود. در بررسی با مدل‌های تجربی روی موش، انسفالیت دیررس ناشی از تکثیر فعال ویروس در بافت مغز رخ داده‌است؛ بنابراین، کند و سرکوب کردن پاسخ ایمنی ممکن است مضر باشد (۱۹).

برخی منابع برای درمان شکل شدید و خونریزی‌دهندهٔ بیماری، آنتی‌سرم و

1. Interferon - Inducer 2. Transfusion

ریباویرین را پیشنهاد کرده‌اند و برای درمان انسفالیت و رتینیت از آنجا که پس از سندرم حاد تب‌دار و در زمان به‌وجود آمدن آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده رخ می‌دهد، تنها درمان حمایتی را توصیه می‌کنند (۲۰).

از تجویز داروهای هپاتوتوکسیک<sup>۱</sup> و داروهای تشدیدکننده دیاتزهموراژیک<sup>۲</sup> اجتناب شود (۱۱).

بر اساس نتیجهٔ مطالعات اخیر، اینترفرون با القای پروتئین MXA با مکانیسم نامعلومی تکثیر ویروس را متوقف می‌کند. مطالعهٔ دیگری نشان داد که MXA به پروتئین نوکلئوکپسید متصل شده، کمپلکس آن با پروتئین ویروس در سیتوپلاسم رسوب می‌کند و میکروسکپ الکترونی این کمپلکس‌های تجمع‌یافته را در اطراف هسته سلول نشان می‌دهد. به این ترتیب این نوکلئوکپسیدها جهت تولید ویریون‌های جدید دیگر در دسترس نیستند (۳۳ و ۳۴). آنتی‌بادی‌های منوکلونال نیز مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در یک مطالعه مشخص شده اگرچه عفونت‌زایی ویروس توسط آنتی‌بادی منوکلونال مهار می‌شود، ولی روی ورود ویروس به سلول تأثیری ندارد، و احتمالاً اثر آن به بلوک مراحل اولیهٔ سیکل ویروسی وابسته نیست (۳۵).

### ریباویرین

ریباویرین (1-beta-D-ribofuranosyl-1,2,4-thiazole-3-Carboximide) که یک مشابه برای گوانوزین است، در آزمایشگاه از تکثیر تعداد بسیاری از ویروس‌های RNA و DNA شامل رتروویروس‌ها<sup>۳</sup>، آدنوویروس‌ها<sup>۴</sup>،

- |                 |                          |
|-----------------|--------------------------|
| 1. Hepatotoxic  | 2. Hemorrhagic Diathesis |
| 3. Retroviruses | 4. Adenoviruses          |

پارامیکسوویروس‌ها<sup>۱</sup>، میکسوویروس‌ها<sup>۲</sup>، ویروس‌های خانواده آبله<sup>۳</sup> و بونیایریده ممانعت می‌کند.

در آزمایشگاه با غلظت ۳ تا ۱۰ میکروگرم ریبویرین، از تکثیر ویروس‌های آنفلوانزا، پاراآنفلوانزا و RSV<sup>۴</sup> ممانعت می‌کند. همچنین، فعالیت زی‌دودین<sup>۵</sup> را علیه ویروس HIV-1 مهار می‌نماید؛ اما اثر پورین دی‌داکسی‌نوکلئوزیداز<sup>۶</sup> را افزایش می‌دهد.

غلظت‌های پایین ریبویرین (۱ تا ۱۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) مانع ساخته شدن ماکرومولکول‌ها و تکثیر برخی از سلول‌های غیر عفونی می‌شود که این اثر قابل برگشت است. ریبویرین در آزمایشگاه از ساخته شدن اسیدهای نوکلئیک در لئفوسیت‌های انسانی غیر فعال و تحریک شده ممانعت می‌کند؛ اما بر فعالیت لکوسیت‌های پلی‌نوکلئر اثر منفی ندارد، و مانع پاسخ ترشحی ماست سل‌ها<sup>۷</sup> می‌شود.

در بررسی‌های انجام شده در مدل‌های حیوانی به کار بردن شکل آئروسل ریبویرین در عفونت‌های ناشی از RSV و ویروس آنفلوانزا از شکل تزریقی مؤثرتر بوده است. در عفونت‌های حیوانی تجربی با ویروس لاسا، سایر آرنایروسیس‌ها<sup>۸</sup> و بونیایروسیس‌ها دُزهای تزریقی اثر ضدویروسی و درمانی دارند. استفاده از ریبویرین به همراه ایمنوگلوبولین در عفونت با RSV و استفاده توأم ریبویرین و آمانتادین در عفونت با ویروس آنفلوانزا باعث افزایش اثر ضدویروسی می‌شود (۱۷).

- |                                |                |               |
|--------------------------------|----------------|---------------|
| 1. Paramyxoviridae             | 2. Myxoviridae | 3. Poxviruses |
| 4. Respiratory Syncytial Virus |                | 5. Zidovudine |
| 6. Purine Dideoxynucleosidas   |                | 7. Mast Cells |
| 8. Arenaviruses                |                |               |

### مکانیسم اثر ریباویرین

مکانیسم اثر ضدویروسی ریباویرین کاملاً شناخته نشده است؛ ولی در رابطه با تغییر در زنجیره نوکلئوتیدی سلولی و ممانعت از ساخته شدن mRNA ویروس است. ابتدا ریباویرین توسط آنزیم‌های سلولی میزبان به شکل‌های منو، دی و تری فسفات تبدیل می‌شود که بیشتر از ۸۰٪ (اکثریت) آن را شکل تری فسفات تشکیل می‌دهد. ریباویرین منوفسفات به صورت رقابتی اینوزین-۵-فسفات دهیدروژناز<sup>۱</sup> را مهار کرده با تداخل در ساخته شدن گوانوزین تری فسفات<sup>۲</sup> باعث مهار ساخته شدن اسیدهای نوکلئیک می‌شود. کاهش غلظت گوانوزین به طور رقابتی اثر سایر داروهای ضدویروسی را امکانپذیر می‌سازد.

ریباویرین تری فسفات ممکن است فعالیت RNA پلی مرز و ترانس کریپتاز ویروس آنفلونزا را مهار نماید (۳۷).

همچنین ریباویرین دی فسفات و تری فسفات فعالیت آنزیم ترانس کریپتاز معکوس<sup>۳</sup> ویروس HIV را مهار می‌کند.

ریباویرین ضمن سرکوب سیستم ایمنی در حیوانات آزمایشگاهی بر بیماری‌های اتوایمیون و تومورهای ایجاد شده به وسیلهٔ ویروس‌ها نیز مؤثر است.

برعکس سایر داروهای نوکلئوتیدی مشابه، مقاومت به ریباویرین به جز در ویروس سیندیس مشاهده نشده و تاکنون از کودکانی که آئروسل ریباویرین مصرف کرده‌اند RSV مقاوم به آن جدا نشده است.

1. Inosin-5-Phosphate Dehydrogenase

2. Guanosin Triphosphate

3. Reverse Transcriptase



**جذب، گسترش و دفع ریباویرین**

به دنبال مصرف یک دُز خوراکی معادل ۶۰۰ mg، ۱۲۰۰ و ۲۴۰۰ از ریباویرین، حداکثر غلظت پلاسمایی ایجاد شده پس از یک تا دو ساعت، به طور متوسط، به ترتیب، ۱/۳، ۲/۵ و ۳/۲ میکروگرم در میلی لیتر است.

با به کار بردن همان مقادیر به صورت تزریق داخل وریدی، بعد از نیم ساعت، غلظت پلاسمایی ۱۰ برابر دُز خوراکی است و به خصوص در بیماران مبتلا به تب لاسا تزریق داخل وریدی حدود ۲۴ mg و ۱۷ mg بعد از غلظت پلاسمایی ۱۰۰۰ mg و ۵۰۰ mg میکروگرم ایجاد می شود.

دفع ریباویرین پیچیده است، و نیمه عمر مرحلهٔ بتا حدود دو ساعت است، اما یک نیمه عمر مرحلهٔ انتهایی طولانی حدود ۱۸ تا ۳۶ ساعت نیز وجود دارد. نسبت غلظت ریباویرین در داخل گلبول‌های قرمز در مقایسه با پلاسما حدود چهل به یک یا بیشتر است. سطح غلظت ریباویرین تری فسفات در داخل گلبول‌های قرمز خون به تدریج کاهش پیدامی کند و نیمه عمری حدود چهل روز دارد.

۴۰٪ ریباویرین و متابولیت‌های خونی آن توسط کلیه‌ها دفع می شود؛ ولی مشخص شده که متابولیسم کبدی مهم‌ترین روش حذف ریباویرین است. بعد از مصرف خوراکی، حدود ۴٪ بدون تغییر و ۳۹٪ با متابولیت ۴،۲،۱-تری‌آزول-۳-کربوکسامید<sup>۱</sup> در ادرار دفع می شود. همودیالیز و هموفیلتراسیون مقدار کمی از دارو را از بدن خارج می کند (۱۷).

1. 1,2,4-Triazol-3-Carboxamide

### عوارض ریباویرین

ریباویرین آئروسول به خوبی تحمل می‌شود؛ ولی ممکن است آزردهگی مختصر ملتحمه، راش، ویزینگ گذرا در ریه‌ها، اسپاسم برونش، بدتر شدن فعالیت ریه‌ها به‌طور گذرا و به‌ندرت مسمومیت با آب ایجاد نماید.

ریباویرین سیستمیک موجب کم‌خونی وابسته به دُز به‌دلیل همولیز خارج عروقی و سرکوب مغز استخوان در تولید رده‌ اریترئوئید می‌شود. سرکوب مغز استخوان نیز وابسته به دُز است.

به دنبال مصرف کوتاه‌مدت خوراکی در یک‌چهارم بیماران افزایش قابل‌برگشت بیلی‌روبین، آهن و اسیداوریک سرم ایجاد می‌شود. مصرف دوره‌های طولانی خوراکی ریباویرین موجب کاهش هموگلوبین تا دو الی سه گرم در دسی‌لیتر در اکثر بیماران و افزایش رتیکولوسیت‌ها طی چهار هفته می‌شود. در کم‌خونی شدید ممکن است کاهش مقدار دارو یا قطع دارو ضروری باشد. سایر عوارض گزارش شده ناشی از مصرف ریباویرین شامل خارش، راش، حالت تهوع، افسردگی، سرفه یا سندرم‌های تنفسی است.

هیچ‌گونه عارضه خونی در ارتباط با مصرف شکل آئروسول ریباویرین مشاهده نشده است (۱۷).

تزریق بولوس داخل وریدی ممکن است موجب لرز شود.

در افراد آلوده به ویروس HIV، درمان دائمی خوراکی باعث عوارض گوارشی و عصبی نظیر سردرد، لتارژی، بی‌خوابی و تغییرات خلقی می‌شود (۳۷).

بر اساس نتیجهٔ مطالعاتی روی حیوان، ریباویرین تراتوژن<sup>۱</sup>، امبریوتوکسیک<sup>۲</sup>، انکوژن<sup>۳</sup>، گنادوتوکسیک<sup>۴</sup> و موتاژن<sup>۵</sup> است؛ به همین دلیل در موارد بارداری یا احتمال بارداری نباید مصرف شود (۲۰ و ۱۰)، و خانم‌های باردار نباید به‌طور مستقیم از بیماران تحت درمان با ریباویرین آئروسول مراقبت نمایند (۳۷).

### کاربرد درمانی

ریباویرین آئروسول برای برونشیت ناشی از RSV و پنومونی در بچه‌ها در بیمارستان و به‌همراه اینترفرون به‌صورت خوراکی در درمان هپاتیت C به‌کار می‌رود.

از ریباویرین داخل وریدی و آئروسول برای عفونت‌های شدید ویروسی آنفلوآنزای A و B می‌توان استفاده کرد. در بیماران با نقص سیستم ایمنی به عفونت‌های شدید پارآنفلوآنزایی، سرخک یا آدنوویروسی مبتلامی شوند شکل وریدی یا آئروسول دارو به‌کار می‌رود.

در بیماران مبتلا به تب لاسا که اسپاراتات آمینوترانسفراز بالا یا ویرمی با تیترا بالا دارند و در معرض خطر مرگ هستند، تزریق داخل وریدی ریباویرین به میزان چهار گرم روزانه و یا مصرف خوراکی دارو به‌خصوص اگر طی شش روز اول بیماری شروع شود به‌طور مشخصی مرگ و میر را کاهش می‌دهد.

دُزهای بالای داخل وریدی ریباویرین، مرگ و میر و خطر الیگوری یا خونریزی را در تب خونریزی‌دهنده با سندرم کلیوی کاهش می‌دهد. همچنین در تب‌های خونریزی‌دهنده بولیویایی، Sabia و آرژانتینی مفید بوده است.

1. Teratogenic  
4. Gonadotoxic

2. Embryotoxic  
5. Mutagenic

3. Oncogenic

استفاده از ریباویرین خوراکی در درمان تب خونریزی دهندهٔ کریمه کنگو و افراد در تماس با آنان و در تب درهٔ ریفت مفید بوده است (۱۷ و ۲۰).

مقدار مصرف ریباویرین در درمان تب های لاسا، خونریزی دهندهٔ کریمه کنگو و تب درهٔ ریفت (۱۷ و ۲۰):

loading dose، ۳۰ mg/kg

۱۵ mg/kg هر شش ساعت تا ۴ روز

۷/۵ mg/kg سه بار در روز تا شش روز

مقدار توصیه شدهٔ سازمان بهداشت جهانی برای مصرف ریباویرین:

۲ g تزریقی / خوراکی loading dose

۴ g روزانه هر شش ساعت تا ۴ روز

۲ g روزانه تا ۶ روز

### پیش آگهی<sup>۱</sup>

در اکثر موارد، تب درهٔ ریفت یک بیماری خود محدودشونده<sup>۲</sup> و خفیف است. ۱۰٪ موارد به بروز رتینیت منجر می شود و نیمی از این افراد به کاهش دائمی بینایی مبتلای می شوند.

حدود ۱٪ مبتلایان به شکل شدید خونریزی دهنده همراه با نکروز کبدی مبتلای می شوند و نیمی از این افراد می میرند. در کمتر از ۱٪ موارد، شکل انسفالیت برومی کند که شدید و غالباً کشنده است (۱۷ و ۴۸).

در مجموع، مرگ و میر گزارش شدهٔ انسانی ابتلا به تب درهٔ ریفت بین ۰/۲٪ تا ۱۰٪ (۴۷) و متوسط آن ۱٪ موارد است (۴۹).

1. Prognosis

2. Self-Limited



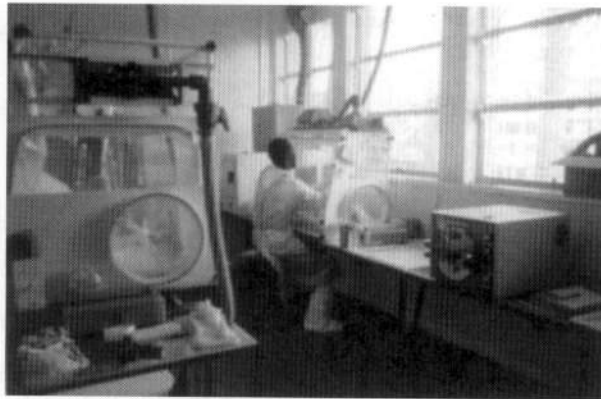
## کنترل و پیشگیری

### در همه گیری های حیوانی

برای پیشگیری از بروز همه گیری حیوانی باید اقدام های زیر را به طور جدی انجام داد:

- کنترل کشتارگاه ها (۱۸)،
- واکسیناسیون کارگران (۱۸)،
- درمان حیوانات تا بهبودی کامل یا نابود کردن حیوانات آلوده،
- واکسینه کردن حیوانات،
- ریشه کنی ناقل های بندپا،
- محدود کردن نقل و انتقال حیوانات وحشی و اهلی از ناحیه آلوده،
- رعایت اصول احتیاط ها در موارد تماس با حیوانات بیمار، جمع آوری، انتقال و بررسی نمونه های گرفته شده از حیوانات آلوده،
- واکسینه کردن افراد در معرض خطر ابتلا به بیماری در صحرا و در آزمایشگاه،
- تجهیز آزمایشگاه های مربوط به بررسی ویروس RVF به امکانات خاص حفاظتی و صدور مجوز کار روی ویروس RVF برای این آزمایشگاه ها،

– برخورداری تمام آزمایشگاه‌های اختصاصی تشخیص ویروس‌های تب خونریزی‌دهنده از امکان زیست‌ایمن<sup>۱</sup> سطح چهار (۴).  
در مناطق آندمیک روش‌های کنترل به‌طور عمده متفاوت و بیشتر در راستای واکسیناسیون حیوانات و محدودیت نقل و انتقال آنها متمرکز است (۲). قرنطینه برای حیوانات آلوده مؤثر نیست.



تصویر شماره ۱۸. نمونه‌ای از آزمایشگاه تب‌های خونریزی‌دهنده

واکسیناسیون حیوانات اهلی از بروز همه‌گیری دامی و انسانی جلوگیری می‌کند؛ اما از آلودگی‌های فردی<sup>۲</sup> و آندمیک در انسان جلوگیری نمی‌کند (۵۴).

### در همه‌گیری‌های انسانی

با توجه به این‌که در همه‌گیری‌های انسانی برای عموم در هر حالتی از بروز بیماری برای افراد در تماس با حیوانات یا افراد آلوده خطر انتقال

1. Biosafety

2. Sporadic

ویروس از طریق خون و بافت‌های آلوده وجود دارد، رعایت احتیاط‌های ذیل ضروری است:

- رعایت احتیاط‌های همه‌جانبه به‌ویژه در تماس با نمونه‌های آزمایشگاهی و ترشحات بدن بیمار از طرف کارکنان سیستم بهداشتی درمانی؛
- استفاده از دستکش و لباس‌های مناسب و حفاظتی در هنگام تماس با حیوان یا افراد آلوده؛
- استفاده از روش‌های حفاظتی خاص در بستری کردن بیماران؛
- حمل نمونه‌های گرفته‌شده از افراد مظنون توسط کارکنان آموزش‌دیده؛
- تجهیز آزمایشگاه‌های مربوط با امکانات مناسب (۹)؛
- رعایت دقت کافی در تماس با سوزن آلوده با توجه به شدت ویرمی در انسان (۱۰)؛
- محافظت در برابر گزش پشه‌ها از طریق پوشیدن لباس‌هایی که تا حد امکان سطوح بدن را بپوشانند مانند شلوارهای بلند، پیراهن آستین بلند؛
- مبارزه با پشه‌ها؛
- حفاظت فردی؛
- خارج شدن از منزل در زمان استفاده از دورکننده‌های حشرات؛
- استفاده از پشه‌بند در ساعت‌هایی که بیشترین احتمال گزش پشه وجود دارد؛
- استفاده از حشره‌کش‌ها در دوره‌های همه‌گیری بیماری؛
- پایش شرایط اقلیمی از طریق روش‌های جدید مانند تصاویر ماهواره‌ای می‌توان با هشدارهای به‌موقع، و گزارش شرایطی که به افزایش تکثیر پشه‌ها منجر می‌شود (۷).

## واکسن دامی تب دره ریفت

ارزیابی ایمنی حاصل از واکسن‌های دامی از طریق آزمایش خنثی‌سازی با روش سرم ثابت و مقادیر متغیر ویروس سنجیده می‌شود.

واکسن مورد استفاده برای حفاظت دام بر دو نوع است:

۱. واکسن ویروس کشته‌شده غیرفعال؛

۲. واکسن ویروس ضعیف‌شده.

واکسن غیرفعال از مایع رویی کشت سلولی BHK-2 به دست می‌آید که با فرمالین غیرفعال شده است. این واکسن در مقادیر بالا در افریقای جنوبی به کار گرفته شده و در گوسفندان پس از چند ماه سطح حفاظتی خوبی را در برابر سویه حاد RVF ایجاد می‌کند. در گاو نیز آنتی‌بادی خنثی‌کننده ایجاد شده و سطح حفاظتی خوبی ایجاد می‌نماید. به کارگیری این واکسن جهت جلوگیری از شیوع همه‌گیری RVF در گوسفندان در افریقای جنوبی موفقیت‌آمیز بوده است.

واکسن ویروس ضعیف‌شده از طریق پاساژ مکرر ویروس در مغز موش و تولید سویه‌هایی با بیماری‌زایی کمتر از ویروس تهیه می‌شود. از جمله، سویه نوروتروپیک اسمیت برن که یک ایمنوژنیک قوی است و به عنوان واکسن حیوانی به کار رفته است؛ ولی به علت ایجاد سقط جنین و تراتوژن بودن کاملاً رضایت‌بخش نیست. به علاوه چنانچه اقدام‌های بیشتری جهت کاهش بیماری‌زایی ویروس صورت گیرد، خاصیت ایمنوژنستی آن از بین می‌رود. تکثیر مکرر و متوالی ویروس در کشت نسجی نیز مشابه پاساژ آن در مغز موش است؛ ولی سویه‌های حاصل علاوه بر ایمنی‌زایی باعث واکنش‌های شدید در حیوان می‌شوند (۲). یک شکل جدید واکسن ضعیف‌شده زنده از پاساژ ویروس در حضور ماده موتاژن ۵-فلوئورواوراسیل (SFU) به وجود می‌آید. سویه ویروسی



موتاژن یافته MVP12 نام دارد که بیماریزایی آن کاهش یافته، ولی در گاو و گوسفند ایمنوژنیک است. بررسی های اولیه، ایمن بودن این واکسن را در حیوانات اهلی نشان داد و سقط مشاهده نشد و باعث امیدواری جهت استفاده از این واکسن در انسان ها و حیوانات شد (۵۰). در یک بررسی جدید، واکسن MVP12 روی ۵۰ گوسفند آبستن جهت ارزیابی اثرات احتمالی مورد بررسی قرار گرفت که به دو مورد سقط و ۱۴٪ آنومالی در جنین حیوانات منجر شد که شایع ترین آنها هیپوپلازی اسپینال<sup>۱</sup>، هیدروانسفالی، کوتاهی آرواره تحتانی و خمیدگی فیروتیک مفاصل بود. در صورتی که واکسن طی سه ماهه دوم و سوم آبستنی که سیستم مغزی تکامل یافته تلقیح شود، اثرات تراژنیک MVP12 مشاهده نمی شود (۲۶).

واکسن زنده ضعیف شده به صورت تک دُز تلقیح می شود و ایمنی حاصل از آن برای تمام عمر است؛ اما عیب آن احتمال تراژنسیسته و سقط در حیوانات آبستن است. واکسن های کشته شده گرچه باعث بروز چنین عوارض ناخواسته ای نمی شوند، ولی تک دُز آنها مؤثر نبوده و باید دُزهای متعدد تزریق شود تا ایمنی محافظت کننده ایجاد شود که این امر در مناطق آندمیک بیماری می تواند مشکل آفرین باشد (۹).

### واکسن انسانی تب دره ریفت

واکسن ویروسی غیرفعال شده با فرمالین، توسط راندل<sup>۲</sup> و همکارانش توسعه یافت و هنوز در دست بررسی است؛ گرچه تاکنون در چند هزار نفر مورد استفاده قرار گرفته و حداقل عوارض جانبی را داشته است (۲). در

1. Spinal Hypoplasia 2. Randell

بررسی انجام شده روی ۳,۰۰۰ نفر که این واکسن را دریافت کرده بودند، در بیش از ۹۵٪ موارد پاسخ سرولوژیک مناسب<sup>۱</sup> دیده شد. در این تحقیقات یک مورد منفرد از سندرم گیلن-باره گزارش شده است، ولی ارتباط آن با واکسیناسیون نامشخص است (۱۱ و ۵۰).

واکسن مزبور باید در سه نوبت در روزهای صفر، هفت و بیست و هشت به صورت زیرجلدی و به میزان یک سی سی تزریق شود. طی یک بررسی در خون همهٔ دریافت کنندگان این واکسن در روز چهل و دوم آنتی بادی خنثی کننده وجود داشت. برای حفظ سطح آنتی بادی در حد مناسب، تزریق‌های یادآور سالانه ضروری است. متأسفانه تولید این واکسن پرهزینه و در مقادیر محدود در دسترس است؛ بنابراین تاکنون استفادهٔ عملی از آن در افریقا ممکن نبوده است (۱۹).

این واکسن هنوز مجوز نگرفته و به صورت تجاری در دسترس قرار ندارد؛ اما به صورت تجربی و در کارکنان دامداری‌ها و آزمایشگاه‌های مربوط با این ویروس و در معرض خطر بالای آلودگی استفاده شده است (۹). در حال حاضر استفاده از آن برای افراد شاغل در آزمایشگاه و دامپزشکان فعال که در افریقای زیر صحرای توصیه می‌شود (۲۰).

#### بررسی‌های جدید روی واکسن TSI-GSD200

TSI-GSD200 واکسنی است که با فرمالین غیرفعال شده و از سال ۱۹۸۶ الی ۱۹۹۷ روی ۵۹۸ نفر که به علت کار در انستیتو بیماری‌های عفونی واحد تحقیقات پزشکی ارتش آمریکا در معرض خطر ابتلا به عفونت با ویروس RVF بودند به کار برده شد و به میزان نیم سی سی در سه دُز صفر،

1. Seroconversion

هفت و بیست و هشت روز تلقیح شد. ۹۰/۳٪ این افراد سطح آنتی بادی مناسب (حداقل ۱/۳ و یا بیشتر) را در برابر ویروس به دست آوردند. در داوطلبانی که پاسخ مناسب نداشتند و یا تیتراژ آنتی بادی آنها پس از رسیدن به حد مطلوب کاهش یافته بود، ۱ تا ۴ دُز بوستر زده شد. ۷۵٪ افرادی که ابتدا به واکسن جواب نداده بودند، به اولین دُز بوستر پاسخ دادند. در افرادی که از ابتدا به واکسن پاسخ داده بودند ۵۰٪ احتمال ظهور تیتراژ مطلوبی از آنتی بادی علیه ویروس تا هشت سال بعد وجود داشت؛ در حالی که در افرادی که بعداً پاسخ دادند این زمان به ۲۰۴ روز کاهش یافته بود. عوارض جانبی در این افراد جزئی بود و در ۲/۷٪ مواردی که فقط سه نوبت اولیه واکسن را دریافت کرده و ۳/۵٪ مواردی که علاوه بر دُزهای اولیه، بوستر را نیز دریافت کرده بودند دیده شد. این مطالعه نتیجه می گیرد که واکسن در انسان بی خطر بوده، و پس از تزریق در روزهای صفر، هفت، بیست و هشت و دریافت یک نوبت بوستر ایمنی طولانی مدت و مناسبی را ایجاد می کند (۳۹).

بر اساس مطالعه دیگری روی کارمندان آزمایشگاه و دانشجویان با همین واکسن تزریق یک یا دو نوبت از واکسن، تیتراژ مطلوبی از آنتی بادی (افزایش چهار برابر یا بیشتر) ایجاد نمی کند؛ ولی تلقیح سه دُز واکسن اثر محافظتی کافی ایجاد می کند و آنتی بادی پس از چند هفته با آزمایش HI قابل تشخیص است (۳۸).

### اهمیت تب دره ریفت

#### اثرات اقتصادی و اجتماعی بیماری

خسارت های همه گیری تب دره ریفت بسیار شدید است. میزان ابتلا در گله های گوسفند، بز، گاو و شتر بالا بوده، بسیاری از حیوانات بالغ

تلف شده و تمام حیوانات آبستن دچار سقط می‌شوند. این وضعیت ممکن است به زیان‌های شدید اقتصادی منجر شود و سهم مهمی از پروتئین حیوانی مورد مصرف انسان‌ها را کاهش دهد.

صاحبان گله‌های کوچک با ازدست دادن حیوانات خود قادر به ادامهٔ حیات اقتصادی نیستند. محدودیت صادرات حیوانات به نواحی غیرآلوده و هزینه‌های مورد نیاز جهت اقدام‌های کنترلی برای کشوری که در آن همه‌گیری بیماری رخ می‌دهد مشکل‌آفرین است.

شکل ساده و خفیف بیماری در انسان به ایجاد ناتوانی موقت و اختلال در فعالیت‌های فردی منجر می‌شود. موارد تب خونریزی‌دهنده هر چند سهم کوچکی از بیماران را شامل می‌شوند، ولی مرگ‌ومیر بالایی دارند. مبتلایان به این شکل بیماری جهت درمان موفقیت‌آمیز به تسهیلات پزشکی و مراقبت‌های ویژه نیازمندند.

انسفالیت شدید اغلب کشنده بوده و ممکن است در برخی از بیماران که از آن جان سالم به‌در می‌برند عوارض شدیدی ایجاد شود که بار سنگینی را بر جامعه تحمیل کند. کوری گرچه عارضهٔ ناشیایی است، ولی ماندگار و غیرقابل درمان است. در رابطه با سایر عوارض بیماری در انسان‌ها اطلاعات دقیق‌تری در دست نیست (۲).

### گزارش‌دهی و نظارت در بیماری

در مناطقی که بیماری از قبل وجود داشته‌است وقوع سقط جنین، بیماری و مرگ‌ومیر در حیوانات حساس به این ویروس باید شک به بروز تب درهٔ ریفت را برانگیزد. در تشریح این حیوانات چنانچه بزرگی کبد وجود داشته‌باشد برای افراد باتجربه نشانهٔ تشخیصی مناسبی است. تأیید

بیماری با استفاده از روش‌های آزمایشگاهی امکانپذیر است، و شرایط لازم جهت تشخیص قطعی بیماری شامل حداقل مهارت‌های دامپزشکی، امکانات اولیه تشخیصی و ارتباطات مناسب است. متأسفانه اغلب اوقات این امکانات در دسترس نیست و یا به درستی مورد استفاده قرار نمی‌گیرند.

در مناطقی که از قبل بیماری وجود نداشته است، تشخیص به‌طور قابل ملاحظه‌ای به تأخیر می‌افتد که علت آن عدم آشنایی با علائم و یافته‌های پاتولوژیک بیماری است. این تأخیر موجب گسترش جغرافیایی بیماری، شیوع آن در انسان‌ها و احتمال بیشتر استقرار کانون‌های آندمیک می‌شود. در نواحی غیرآلوده از قبل، نظارت مداوم ضروری است. باید گزارش یافته‌های کلینیکی و پاتولوژی منطبق با بیماری در اسرع وقت توسط دامپزشکان بررسی و از نظر ویروس‌شناسی مطالعه شود؛ سپس از طریق روش‌های سرولوژیک، منطقه آلوده مشخص شود.

واکسیناسیون حیوانات اهلی در مناطقی که ویروس فعالیت شناخته شده دارد و در نواحی مجاور آن برای کاهش اشاعه بیماری مؤثر است. از آنجا که در حیواناتی که از قبل به عفونت مبتلا شده و بهبود یافته‌اند نسبت به حیوانات واکسینه شده سطح آنتی‌بادی به مراتب بالاتر است، واکسیناسیون در نظارت از طریق بررسی سرولوژیک خللی ایجاد نمی‌کند (۲).

#### نقش سازمان بهداشت جهانی در همه‌گیری‌ها

در واکنش به همه‌گیری شمال‌کنیا و جنوب سومالی در سال‌های ۱۹۹۷ و ۱۹۹۸ پزشکان و محققان سازمان بهداشت جهانی با تلاش بین‌المللی و تشکیل تیمی از مرکز سازمان و اداره‌های منطقه‌ای افریقا در سومالی و کنیا و چند مرکز هماهنگ‌کننده، این همه‌گیری را مورد بررسی قرار دادند.

انستیتو تحقیقات پزشکی کنیا، انستیتو ملی ویروس شناسی جنوب  
افریقا و مرکز کنترل بیماری‌ها در امریکا (CDC) در بررسی و جداسازی  
ویروس نقش کلیدی دارند (۷).

### وضعیت تب‌های خونریزی‌دهنده در ایران

به جز گزارش‌های مربوط به تب خونریزی‌دهنده کریمه‌کنگو در ایران،  
درباره دیگر انواع تب‌های خونریزی‌دهنده اطلاعات جامعی  
فراهم نیست. در سال ۱۹۷۰ اولین گزارش از سرولوژی مثبت CCHF در  
ایران از دام‌های کشتارگاه تهران توسط چوماکف داده شد (۲). در سال  
۱۹۷۵ سعیدی و همکاران شواهد سرولوژیک بیماری را در نمونه‌های  
دومی و انسانی منطقه آذربایجان شرقی به اثبات رساندند (۴۰).

در ایران در استان چهارمحال و بختیاری برای اولین بار شک بالینی به  
مواردی از بیماری CCHF موجب تشخیص کلینیکی حداقل سه مورد  
بیماری شد که با ارسال نمونه خون و سرم این بیماران به آزمایشگاه مرجع  
سازمان بهداشت جهانی در مرکز ویروس شناسی افریقای جنوبی، دو  
مورد از نظر آزمایشگاهی تأیید شد. به این ترتیب، احتمال شیوع  
تب خونریزی‌دهنده کریمه‌کنگو در ایران محرز شد (۴ و ۴۱). تا پایان سال  
۲۰۰۰ میلادی به دنبال انتشار بیماریستانی ویروس CCHF دو مورد دچار  
بیماری شده بودند (۴۲). در سال ۲۰۰۱ سومین مورد ابتلای بیماریستانی  
CCHF در یک پزشک در شهر اصفهان گزارش شد و در مجموع تاکنون  
سه مورد قطعی از شکل بیماریستانی تب کریمه‌کنگو در ایران گزارش  
شده است که یکی از این سه مورد به مرگ منجر شد (۵). موارد ابتلا به  
CCHF از سال ۱۳۷۸ شمسی در کشور گزارش شد، به طوری که تا پایان

سال ۲۰۰۱ میلادی حداقل ۲۲۰ مورد مشکوک به مرکز مدیریت بیماری‌ها در وزارت بهداشت گزارش شد. از این تعداد ۸۱ مورد آن با تأیید قطعی آزمایشگاهی در انستیتو پاستور سنغال و ایران همراه بوده است. کانون‌های عمده آلودگی در ایران در حال حاضر استان‌های سیستان و بلوچستان، اصفهان و گلستان هستند (۶ و ۴۳). از آنجا که تمام موارد مشکوک تب خونریزی‌دهنده در ایران از نظر ویروس‌های تب دانگ، لاسا و تب دره ریفت مورد بررسی قرار گرفته‌اند و هیچ‌گونه مورد مثبتی تاکنون از این موارد در ایران گزارش نشده است، به نظر می‌رسد در حال حاضر تنها تب خونریزی‌دهنده ویروسی مهم در ایران، تب خونریزی‌دهنده کریمه کنگو است.

این حقیقت نباید به غفلت پزشکان و دست‌اندرکاران مسائل بهداشتی درمانی کشور را در بررسی‌های بیشتر به‌خصوص جهت نظارت بر موارد وارداتی بیماری منجر شود؛ زیرا با توسعه ارتباطات و موارد ابتلا در کشورهای خاورمیانه، امکان سرایت بیماری به کشور ما خارج از انتظار نیست.

### نقش ویروس تب دره ریفت در بیوتروریسم

استفاده از عوامل میکروبی و یا ویروسی برای مقاصد خصمانه را در اصطلاح پیکار بیولوژیک<sup>۱</sup> می‌نامند. در این راستا، سموم بیولوژیک مورد استفاده را باید بتوان علیه هر دشمنی مورد استفاده قرارداد و در ضمن تولید آن مقرون به صرفه باشد و از عمر مفید طولانی و قابلیت تبدیل به شکل آئروسل برخوردار باشد. از عوامل مهم ویروسی

1. Biological Warfare

مورد استفاده در پیکارهای بیولوژیک می‌توان از عوامل آبله، ویروس‌های آلفا و تب‌های خونریزی‌دهندهٔ ویروسی نام برد.

چگونگی انتقال تب‌های خونریزی‌دهنده بسته به عامل ویروسی متفاوت است. ویروس انواع تب‌های خونریزی‌دهندهٔ ویروسی به استثنای ویروس دانگ قابلیت انتشار توسط آئروسل را دارند و این قابلیت، علت استفاده از این عوامل را در مقاصد نظامی روشن نماید. در میان این ویروس‌ها، فیلوویروس‌ها به خاطر قدرت آلوده‌کنندگی بالا همراه با مرگ و میر فراوان و امکان تهیه آنها به صورت آئروسل در تهیهٔ سموم بیولوژیک اهمیت خاصی دارند. آزمایش‌های روس‌ها روی فیلوویروس‌ها به‌عنوان عوامل بیولوژیک مورد استفاده در جنگ‌های میکروبی به‌ظاهر از اواسط سال‌های ۱۹۹۰ به‌علت بار سنگین مالی مسکوت ماند. آنها آئروسل تهیه‌شده از این ویروس را به‌طور موفقیت‌آمیزی ارزیابی کرده‌اند. ویروس ماربورگ را می‌توان در گلیسرین ۱۰٪ تثبیت نمود و این میزان غیرفعال‌شدن، ویروس را مشابه ویروس آنفلوانزا می‌کند که می‌تواند از طریق آئروسل به دیگران انتقال یابد.

از جمله دلایل دیگر استفاده از فیلوویروس‌ها به‌عنوان خطرناک‌ترین ویروس‌های مورد استفاده در جنگ‌های بیولوژیک، فراهم‌نبودن واکسن حافظتی و مرگ‌ومیر شدید به علت نبود درمان مناسب برای آلودگی به این ویروس‌ها است. دیگر خانواده‌های مهم ویروس‌های عامل تب‌های خونریزی‌دهنده، خانوادهٔ بونی‌ویریده مانند ویروس CCHF و RVF است. محققان روسی استفاده از ویروس CCHF را به‌عنوان یک



سلاح بیولوژیک مورد ارزیابی قرار داده‌اند، ولی تا به حال استفاده عملی آن را تجربه نکرده‌اند. اصولاً ویروس‌های این خانواده به علت حساسیت زیاد به حرارت، خشکی و اشعه ماوراء بنفش، برای تهیه سموم بیولوژیک مناسب نیستند؛ ولی به علت وجود امکان مناسب آئروسول سازی ویروس RVF ممکن است به عنوان یک سلاح بیولوژیک مورد استفاده قرار گیرد.

ویروس RVF و CCHF ممکن است به دنبال تماس با دام‌های آلوده و کشتار آنها و استنشاق آئروسول مربوط به انسان انتقال یابد؛ اما برخلاف تب خونریزی دهنده کریمه کنگو که تاکنون موجب همه‌گیری‌های وسیع بیمارستانی شده است، تب دره ریفت معمولاً به صورت عفونت بیمارستانی بروز نمی‌کند.

علائم ابتلا به انواع تب‌های خونریزی دهنده در بیوتروریسم با علائم ابتلای طبیعی آن مشابه است و معمولاً با تب، میالژی، ضعف، بیحالی و خونریزی همراه است و در بعضی موارد با افت فشارخون، شوک و مرگ مشخص می‌شوند.

عوارض تب‌های خونریزی دهنده در بیوتروریسم بسته به عامل بیولوژیک مورد استفاده متفاوت است:

- عوارضی نظیر ریزش مو و کری در تب لاسا و ابولا؛
- رتینیت در تب دره ریفت؛
- اووئیت در ماربورگ و تب دره ریفت؛
- انسفالیت در تب دره ریفت؛
- پریکاردیت در تب لاسا.

## نقش تشکیلات بهداشتی درمانی در پیشگیری از شیوع تب درهٔ ریفت

تا چندی پیش، تب درهٔ ریفت تنها در بخش‌هایی از آفریقا گزارش شده بود، ولی بررسی‌های سرولوژیک اخیر نشانگر انتشار وسیع ویروس در آفریقای جنوبی با شیوع خفیف را نشان داده است.

گسترش بیماری تب درهٔ ریفت در یمن و به دنبال آن در عربستان سعودی زنگ خطر انتشار این بیماری در خاورمیانه و هشدار برای کشورهای منطقه محسوب می‌شود. بنابراین، سیستم‌های بهداشتی در این کشورها در کنترل و پیشگیری از انتشار این بیماری نقش عمده‌ای دارند. در آفریقا معمولاً ویروس تب درهٔ ریفت در پی باران‌های شدید در اواخر تابستان و پاییز به‌طور گسترده در گله‌های گوسفند و گاو شیوع می‌یابد. انتقال ویروس از طریق نیش انواع پشه‌ها به حیوانات اهلی در خلال همه‌گیری‌ها از موارد مشکلات مطرح است؛ اما کمتر جدا شدن ویروس RVF از پشه‌های آلودهٔ طبیعی، نشانگر دشوار بودن انتقال ویروس به وسیلهٔ بیشتر پشه‌ها از میزبانان مخزن به حیوانات یا افراد سالم، راه‌های دیگر انتقال ویروس را مطرح می‌سازد.

انسان به‌سادگی از طریق تماس با احشای حیوانات اهلی به ویروس عامل تب درهٔ ریفت آلوده شده و احتمالاً اکثر موارد عفونت‌های انسانی در کشاورزان، دامپزشکان و دامداران به این روش منتقل می‌شود. همچنین، انتقال عفونت‌های آزمایشگاهی از طریق ترشحات آلوده یا اشیای تیز آلوده و ... اتفاق می‌افتد. ویروس در شیر وجود دارد و گرچه شیر یکی از منابع احتمالی انتقال ویروس‌های مزبور به انسان محسوب می‌شود، ولی تا به حال عفونت

ناشی از خوردن آن گزارش نشده است. با توجه به عفونت‌های تحت‌بالینی در حیوانات، کشتارگاه‌ها نیز ممکن است منبع احتمالی آلودگی انسان‌ها باشند.

با توجه به مسائل مزبور و خسارت‌های اقتصادی فراوان در گله‌های گاو و گوسفند و احتمال بروز تغییرات اکولوژیک که موجب افزایش موارد عفونت در حیوانات اهلی و متعاقب آن در موارد انسانی می‌شود، اقدام‌های کنترلی تشکیلات بهداشتی در محافظت از افراد تحت خطر نقش مهمی را ایفا می‌کند.

کیفیت ایمنی‌زایی واکسن غیرفعال مورد استفاده برای پیشگیری از ابتلای انسان به تب دره‌ریفت، حتی در دُزهای متعدد هنوز به‌خوبی ارزیابی نشده است. شاید مؤثرترین روش محافظت از انسان، ایمن‌سازی گسترده حیوانات اهلی باشد؛ هرچند بدون تردید این روش نیز به‌ویژه در دوره‌های طولانی حد فاصل همه‌گیری‌های تب دره‌ریفت خالی از اشکال نیست.

افراد شاغل به کار در کالبدگشایی و ذبح دام (مانند قصابان، سلاخان و دامپزشکان) باید از لباس‌های محافظت‌کننده استفاده کنند. رعایت اقدام‌های حفاظتی نظیر استفاده از عینک، گان، ماسک و دستکش بسیار مهم است.

نقش آموزش و بالابردن سطح آگاهی پزشکان، کارکنان امور مختلف پزشکی و دامپزشکان از نحوه انتقال و راه‌های پیشگیری از این بیماری اهمیت به‌سزایی دارد. سیستم بهداشتی و مراقبت از بیماری‌ها باید به‌نحو شایسته‌ای در جهت کنترل و بیماری‌یابی فعال شود؛ به‌گونه‌ای که تمام موارد بیماری، راه‌های انتقال و عوامل مؤثر در انتقال بیماری ثبت و مرتب

گزارش شود. به علاوه، تیم کارآمد آزمایشگاهی و تشخیص با امکانات سطح ایمنی زیستی بالا باید در دسترس باشد. همچنین تنها داروی مؤثر بر این دسته از عفونت‌های ویروسی (ریباویرین) در سطح قابل قبولی در دسترس باشد.

برای ایمن‌سازی گوسفند و بز، واکسن ویروس زنده ضعیف شده موجود است؛ ولی از آنجا که استفاده از آن در حیوانات آبستن به عفونت و سقط جنین منجر خواهد شد، به منظور ایمن‌سازی گوسفند و بز آبستن و گاو، استفاده از واکسن غیرفعال تیپ وحشی ویروس بهتر است. همچنین، حیوانات با ارزش باید از تماس با پشه‌ها در خلال همه‌گیری‌ها محافظت شوند.



## مروری بر تبدره‌ریفت (پرسش و پاسخ) (۹)

### ۱. تبدره‌ریفت چیست؟

تب دره‌ریفت یک بیماری ویروسی حاد است که حیوانات اهلی نظیر گاو، گوسفند، بز و شتر را مبتلا می‌کند و به انسان نیز سرایت می‌کند. همه‌گیری این بیماری معمولاً به دنبال بارندگی شدید بروز می‌کند. ویروس عامل بیماری از جنس فلبوویروس و از خانواده بونیویریده است.

### ۲. تبدره‌ریفت در چه مناطقی یافت می‌شود؟

تب دره‌ریفت به طور عمده در قسمت‌های شرقی و جنوبی افریقا به علت وفور گوسفند و بز دیده می‌شود؛ هرچند در بسیاری از کشورهای افریقایی زیر صحرا و ماداگاسکار نیز گزارش شده است. مهمترین گزارش همه‌گیری‌های دامی در سال‌های ۱۹۵۰ و ۱۹۵۱ از کشور کنیا بوده که به اتلاف ۱۰۰,۰۰۰ رأس گوسفند منجر شده است.

تب دره‌ریفت در سال ۱۹۷۷ در مصر، یک همه‌گیری بزرگ را در حیوانات و انسان سبب شد. بروز اولین همه‌گیری این بیماری در سال ۱۹۸۷ از غرب افریقا گزارش شد که در ارتباط با پروژه ساخت رودخانه سنگال بود. گزارش بروز همه‌گیری بعدی تب دره‌ریفت از عربستان و یمن در سال‌های ۲۰۰۰ و ۲۰۰۱ میلادی نشانگر اولین موارد بروز بیماری در خارج از قاره افریقا بود.

### ۳. روش انتشار ویروس تب درهٔ ریفت بین حیوانات چیست؟

انتشار به طور عمومی در سال‌هایی رخ می‌دهد که بارندگی شدید و سیلاب‌های موضعی ایجاد شود؛ زیرا این شرایط امکان تخم‌ریزی برای پشه‌ها به خصوص پشه‌های آئدس را فراهم می‌کند.

پشه‌ها ویروس را از طریق تخم به نسل بعدی خود انتقال می‌دهند. پشهٔ آلوده، ویروس را هنگام نیش‌زدن به دام‌ها منتقل می‌کند و به این ترتیب، دام‌ها آلوده می‌شوند. گونه‌هایی از حشرات، نیز از طریق گزش تب درهٔ ریفت را انتقال می‌دهند.

### ۴. انسان چگونه به این بیماری مبتلا می‌شود؟

انسان از طریق گزش پشه و سایر حشرات خونخوار، تماس با خون مایعات بدن حیوان آلوده منتقل شود. این آلودگی به خصوص هنگام قصابی یا جابه‌جا کردن حیوانات یا تماس با لاشه‌های آنها و در هنگام تهیهٔ غذا ایجاد می‌شود. انتقال عفونت ممکن است هنگام کار روی نمونه‌های آزمایشگاهی حاوی ویروس نیز رخ دهد.

### ۵. علائم تب درهٔ ریفت چیست؟

ابتلا به تب درهٔ ریفت علائم و نشانه‌های مختلفی دارد و در مواردی ممکن است بدون علامت نیز باشد و یا فقط یک ناخوشی خفیف تب‌دار را نمایش دهد. در موارد شدید بیماری اختلال شدید کبدی، تب خونریزی‌دهنده و شوک رخ می‌دهد که مرگ و میر بالایی را موجب می‌شود.

انسفالیت همراه با سردرد، کوما، تشنج و عوارض چشمی از علائم دیگر بیماری هستند. در این میان، انسفالیت به طور معمول شدید و کشنده است.

بیماران بدحال معمولاً در شروع بیماری دچار تب، ضعف، بیحالی، درد در ناحیهٔ پشت، سرگیجه و کاهش شدید وزن دارند.

#### ۶. آیا تب دره ریفت پس از بهبودی بیمار، عارضه‌ای هم دارد؟

شایع‌ترین عارضه تب دره ریفت پس از بهبودی بیمار التهاب شبکیه چشم است که به دنبال آن در ۱٪ تا ۱۰٪ بیماران ممکن است کاهش دائمی بینایی را به دنبال داشته‌است.

#### ۷. آیا تب دره ریفت باعث مرگ می‌شود؟

میزان مرگ و میر ناشی از ابتلای انسان به RVF، ۱٪ تعداد مبتلایان به این بیماری است. این درصد در حیوانات بیشتر است. در حیوانات، مهمترین اثر سوء RVF، سقط جنین در دام‌های آبستن آلوده به این ویروس است که تقریباً همه دام‌های آبستن آلوده دچار سقط جنین می‌شوند.

#### ۸. روش درمان تب دره ریفت چیست؟

هیچ روش درمانی قطعی برای این بیماری وجود ندارد. بر اساس مطالعه‌هایی روی میمون‌ها و سایر حیوانات، نتایج امیدوارکننده‌ای از تأثیر درمانی ریباویرین ارائه شده‌است. در موارد ابتلا به تب دره ریفت، استفاده از این دارو پیشنهاد می‌شود. بر اساس نتایج مثبت مطالعاتی روی انترفرون، تعدیل‌کننده‌های سیستم ایمنی و سرم دوره نقاهت افرادی که از بیماری جان سالم به‌در برده‌اند، ممکن است بتوان به روش‌های کمک‌کننده‌ای برای درمان این بیماری دست یافت.

#### ۹. چه افرادی در معرض خطر ابتلا به تب دره ریفت هستند؟

بر اساس نتیجه بررسی‌های مختلف، در مناطقی که همه‌گیری‌های ناگهانی این بیماری رخ می‌دهد، خوابیدن در فضای آزاد در شب یک عامل خطر آفرین است؛ زیرا احتمال انتقال ویروس RVF از طریق نیش پشه‌ها و سایر حشرات ناقل وجود دارد. چوپان‌ها، کارگران شاغل در کشتارگاه‌ها و افراد دیگری که در

منطقهٔ آلوده با حیوانات سروکار دارند، در معرض خطر ابتلای به RVF قرار دارند. همچنین مسافران به مناطق بومی از نظر شیوع RVF در مواقعی که موارد تک‌گیر یا همه‌گیری بیماری وجود دارد شانس ابتلای بالاتری دارند.

#### ۱۰. چگونه می‌توان از ابتلا به تب درهٔ ریفت پیشگیری کرد؟

- رعایت احتیاط‌های همه‌جانبه به‌ویژه در تماس با نمونه‌های آزمایشگاهی و ترشحات بدن بیمار از طرف کارکنان سیستم بهداشتی درمانی؛
- استفاده از دستکش و لباس‌های مناسب و حفاظتی در هنگام تماس با حیوان یا افراد آلوده؛
- استفاده از روش‌های حفاظتی خاص در بستری کردن بیماران؛
- حمل نمونه‌های گرفته‌شده از افراد مظنون توسط کارکنان آموزش‌دیده؛
- تجهیز آزمایشگاه‌های مربوط با امکانات مناسب (۹).
- رعایت دقت کافی در تماس با سوزن آلوده با توجه به شدت ویرمی در انسان (۱۰)؛
- محافظت در برابر گزش پشه‌ها از طریق پوشیدن لباس‌هایی که تا حد امکان سطوح بدن را بپوشانند مانند شلوارهای بلند، پیراهن آستین بلند؛
- مبارزه با پشه‌هاست؛
- محافظت فردی؛
- خارج شدن از منزل در زمان استفاده از دورکننده‌های حشرات؛
- استفاده از پشه‌بند در ساعت‌هایی که بیشترین احتمال گزش پشه وجود دارد؛
- استفاده از حشره‌کش‌ها در دوره‌های همه‌گیری بیماری؛



- پایش شرایط اقلیمی از طریق روش‌های جدید مانند تصاویر ماهواره‌ای می‌توان با هشدارهای به‌موقع، و گزارش شرایطی که به افزایش تکثیر پشه‌ها منجر می‌شود (۷).

#### ۱۱. آیا تب دره ریفت واکسن دارد؟

واکسن‌های دامی برای پیشگیری از ابتلا به RVF تهیه شده‌است، به این منظور دو نوع واکسن غیرفعال و ضعیف شده وجود دارد. واکسن غیرفعال در حیوانات اثر حفاظتی خوبی ایجاد می‌کند؛ ولی باید در چند دُز تلقیح شود. واکسن ضعیف شده تک‌دُز است و ایمنی حاصل از آن همیشگی است. نقص جنینی هنگام تولد و سقط در حیوانات آبستن از عوارض این نوع واکسن است. در انسان نیز با وجود نتایج مثبت واکسن ویروس غیرفعال با استفاده از فرمالین، تا به حال مجوزی برای کاربرد آن صادر نشده‌است و تحت بررسی است.



## پیوست

### راهنمای کشوری بیماری تب دره ریفت

#### تعریف، تاریخچه و اهمیت مراقبت بیماری تب دره ریفت

تب دره ریفت یک بیماری ویروسی تب دار حاد است که معمولاً حیوانات اهلی (گاو، گوسفند، بز، شتر و بوفالو) را گرفتار می‌کند. انسان نیز به طور تصادفی در صورتی که در معرض آلودگی و گزش پشه‌ها قرارگیرد به این بیماری مبتلا می‌شود. دلیل اصلی برای اهمیت این بیماری، خسارت‌های اقتصادی ناشی از تلفات ابتلا به این بیماری دامی است به طوری که ۹۰٪ گوسفندان جوان پس از ابتلا به RVF می‌میرند و تقریباً در همه گوسفندان آبستن، سقط جنین رخ می‌دهد.

این بیماری بیشتر در کشورهای افریقایی شایع بوده و همه‌گیری‌های متعددی به ویژه در فصل‌های که با بارش سنگین باران همراه است، ایجاد می‌کند. بیماری در دام‌ها با درجه ابتلای بالا و به شکل همه‌گیری‌های گسترده و با مرگ‌ومیر، تلفات، سقط جنین و خسارت‌های اقتصادی سنگین همراه است؛ ولی در انسان به شکل خفیف‌تر و با مرگ‌ومیر کمتری نسبت به حیوانات مشاهده می‌شود.

بروز همه‌گیری تب دره ریفت برای نخستین بار در اوایل سال‌های ۱۹۰۰، میان حیوانات اهلی در کنیا گزارش شد. سال ۱۹۳۰ در منطقه دره ریفت در همین کشور این بیماری با سقط جنین در گله‌های گوسفندان شایع شد و به همین دلیل به تب دره ریفت نامگذاری شد.

در نتیجه ابتلا به تب دره ریفت اثر ابتلا به این بیماری، در سال‌های

۱۹۵۰ و ۱۹۵۱ در کنیا ۱۰۰,۰۰۰ رأس گوسفند تلف شد، سپس در سال ۱۹۷۷ ویروس این بیماری در مصر مشاهده شد. احتمالاً ویروس RVF در مصر از طریق واردات دام از سودان انتقال یافته بود. در سال‌های ۱۹۹۷ و ۱۹۹۸ طغیان‌های شدید همه‌گیری تب دره ریفت در کنیا، سومالی و موریتانی بروز کرد. همچنین در سال ۲۰۰۰ میلادی بیماری از منطقه آفریقا فراتر رفت و در مرزهای بین دو کشور عربستان و یمن مشاهده و سبب تلفات و خسارت‌های دامی و همچنین مرگ و میر در انسان‌ها شد.

تا قبل از سال ۱۹۷۷ میلادی ابتلای انسانی تب دره ریفت به نسبت نادر بوده و معمولاً به دلیل تماس انسان با حیوانات بیمار یا تماس لاشه آنها، به ویژه در دامپزشکان اتفاق می‌افتاد. با وجود این در سال ۱۹۷۷، بیماری در دلتای رود نیل به شدت شایع شد و ضمن ابتلای تعداد زیادی دام، برای نخستین بار شمار قابل توجهی از افراد منطقه را مبتلا کرد (بیش از ۲۰,۰۰۰ مورد انسانی که ۶۰۰ مورد آن به مرگ منجر شد. در سپتامبر سال ۲۰۰۰ مطابق گزارش‌های دفتر بین‌المللی بیماری‌های واگیر دام (OIE) و سازمان بهداشت جهانی، بیماری در ناحیه، جیزان در جنوب کشور عربستان و یمن مشاهده شد و تلفات و خسارت‌های اقتصادی قابل توجهی در دام به بار آورد سپس در عربستان ۱۶۰ نفر مظنون به بیماری با ۳۳ مورد مرگ و ۱۳۴ مورد مظنون با ۳۱ مورد مرگ از یمن گزارش شد. با توجه به تاریخچه تب دره ریفت، تغییرات اکولوژیک، نقل و انتقالات دامی، فراهم بودن شرایط انتقال بیماری از مناطق آلوده به سایر مناطق و در نتیجه احتمال گسترش آن به کشورهای خاورمیانه و همسایه این مناطق با پتانسیل‌های موجود، انتقال بیماری در منطقه خاورمیانه و از جمله ایران باید آمادگی‌های لازم بهداشتی درمانی انسان و دام را فراهم کرد تا از همه‌گیری این بیماری جلوگیری شود.

تا به حال با تمهیدات اتخاذ شده در بخش دامپزشکی و بهداشت موردی از این بیماری در ایران مشاهده نشده است؛ اما برقراری سیستم مراقبت بهداشتی و دامپزشکی، حساس نمودن پزشکان و دامپزشکان و جلب توجه آنان نسبت به این بیماری شرایطی فراهم شود، موارد مشکوک ابتلا به این بیماری سریعاً کشف و تحت معاینه قرارگیرند.

### عامل تب دره ریفت

ویروس عامل بیماری از خانواده بونیایویریده و از جنس فلبوویروس است. ویروس در حرارت ۵۶ درجه سانتیگراد به مدت ۴۰ دقیقه و به وسیله فرمالین یک در هزار غیرفعال شده و به اثر حساس است. این ویروس در تخم مرغ جنین دار و در محیط کشت سلولی رشد نموده و فعالیت آن به وسیله پاساژ در مغز موش‌ها خفیف‌تر می‌شود.

### مخزن و ناقل تب دره ریفت

مخازن این بیماری متعدد است؛ گاو، گوسفند، بز، شتر، گاو میش، موش خانگی و صحرائی، موش خرما و هامستر از نظر ابتلا به بیماری حساس هستند و خوک، خرگوش، خوکچه هندی و پرندگان از این نظر مقاومت دارند.

ناقل‌های بالقوه بیماری پشه‌های کولکس و آئدس هستند؛ اما سایر حشرات خونخوار هم می‌توانند در انتقال بیماری نقش داشته باشند. نکته مهم آن است که انتقال ویروس از طریق تخم پشه‌ها به نسل‌های بعد امکانپذیر بوده و این امر بقای ویروس را در طبیعت به خصوص در شرایط خشکسالی برای چند سال تداوم می‌بخشد.

### راه‌های انتقال تب درهٔ ریفت

به‌طور معمول، بیماری از طریق پشه‌های آئدس و کولکس بین دام منتقل می‌شود و در زمان همه‌گیری، سایر حشرات خونخوار هم در انتقال بیماری نقش دارند. مهمترین انتقال بیماری در انسان گزش پشهٔ کولکس و آئدس و سایر حشرات خونخوار است. تماس با خون و ترشحات حیوان به‌خصوص در موقع ذبح و قصابی، جابه‌جایی حیوان آلوده و همچنین در حین خردکردن گوشت، استنشاق هوای آلوده در محیط آزمایشگاه و خوردن شیر آلوده از دیگر راه‌های انتقال بیماری در انسان هستند. انتقال بیماری از انسان به انسان و انتقال بیمارستانی آن تا به حال گزارش نشده است.

اگر چه ویروس موجود در گوشت حیوان ذبح‌شده در اثر تغییر PH (اسیدیته) ناشی از جمود نعشی از بین می‌رود، با وجود این، امکان بروز آلودگی ثانویه از طریق ترشحات آلوده به ویروس وجود دارد.

### عوامل مؤثر در اپیدمیولوژی تب درهٔ ریفت

مهمترین عوامل زمینه‌ساز در افزایش موارد ابتلا به تب درهٔ ریفت در مناطق آندمیک عبارتند از:

- بارندگی فراوان به‌عنوان عامل زمینه‌ساز تکثیر و ازدیاد پشه‌ها؛
- وفور پشه‌های ناقل و تجمع و تراکم بالای جمعیت حیوانات (گاو، گوسفند، شتر و گاو‌میش) و نیز حضور حیواناتی نظیر موش خانگی و موش صحرائی؛
- تماس شغلی دام‌پزشکان، کارگران کشتارگاه، دامداران و کارکنان شاغل در صنایع گوشت؛
- خوابیدن در فضای باز.

شیوع همه‌گیری حیوانی تب دره ریفت معمولاً با موجی از سقط‌های بی‌دلیل آغاز می‌شود. این پدیده را می‌توان یک شاخص مهم در احتمال بروز همه‌گیری در نظر گرفت.

### علائم تب دره ریفت

#### الف) علائم بیماری در دام

ویروس RVF سائتوپاتیک است و می‌تواند با ایجاد پلاک، تکثیر و تزیاد در کبد و مغز سبب نکروز کانونی کبد و انسفالیت نکروتیک شود. به دلیل تخریب سلول‌های کبدی در این بیماری، نارسایی حاد کبدی یکی از عوارض بیماری است. در بررسی‌های آزمایشگاهی، در طول هفته اول آلودگی، ویرمی گزارش می‌شود. در این مرحله، از طریق خونخواری پشه‌ها، بیماری به سایر حیوانات و همچنین به انسان منتقل می‌شود.

دوره نهفتگی بیماری تب دره ریفت در بره‌ها و گوساله‌ها ۱۲ ساعت است. مرگ بیمار ۳۶ ساعت پس از بروز علائم ناگهانی از قبیل تب و عدم حفظ تعادل حتمی است که در ۹۵٪ تا ۱۰۰٪ بره‌ها و ۷۰٪ گوساله‌ها اتفاق می‌افتد. سقط جنین مهمترین علامت بیماری در گله‌های بالغ گاو و گوسفند است. میزان مرگ و میر در گوسفندان بالغ ۲۰٪ و در گاوها ۱۰٪ است.

#### ب) علائم بیماری در انسان

در حدود ۱٪ افراد آلوده به ویروس تب دره ریفت، علائم بیماری ظاهر می‌شوند و دوره نهفتگی بیماری در انسان ۲-۶ روز است. بیماری در انسان معمولاً به شکل ۴ سندرم بالینی مختلف ایجاد می‌شود، اغلب بیماران به‌طور ناگهانی به سندرم تب‌دار همراه با درد شدید عضلانی و ضعف مبتلامی شوند که در بعضی از بیماران ترس از نور و استفراغ هم وجود دارد. این علائم معمولاً ۴ تا ۷ روز طول می‌کشد و بیمار

بهبودی یابد. در تعداد معدودی ۲ تا ۴ روز بعد از این مرحله، بیماری با تب و سایر علائم بازمی‌گردد. علائم دیگر مانند برافروختگی پوست صورت، حالت تهوع و استفراغ، احتقان ملتحمه و گاهی راش ماکولوپاپولر منتشر است. گاهی تب به همراه علائم خونریزی‌دهنده (استفراغ خونی، خون در مدفوع، خونریزی از لثه، ملنا، پورپورا و اکیموز) و به‌خصوص درگیری واضح کبدی مشاهده می‌شود که حدود نیمی از آنها می‌میرند.

حدود ۱۰٪ موارد علامت‌دار به عفونت خفیف با واسکولیت رتین مبتلا شده و به‌طور حاد دچار کاهش بینایی در یک یا دو چشم می‌شوند. درصد کمی از بیماران (کمتر از ۱ مورد در ۲۰۰ نفر) به‌طور مشخص به انسفالیت ویروسی مبتلامی شوند که با سردرد مننژیسموس، کانفیوژن، سرگیجه و افزایش سلول مایع نخاع مشخص می‌شود و با مرگ همراه است. سندرم مننگوانسفالیت و اختلال بینایی معمولاً یک تا سه هفته بعد از نخستین علائم ایجاد می‌شود.

بیماری ممکن است به‌طرف DIC، آنمی، کاهش گلبول‌های سفید و پلاکت، خونریزی‌های زیرکپسول کلیه و هیپاتیت که به‌صورت اختلال در آنزیم‌های کبدی بروز می‌کند، پیشرفت نماید. مرگ به‌دلیل خونریزی شدید گوارشی، الیگوری، آنوری و نارسایی حاد کلیه اتفاق می‌افتد.

میزان مرگ و میر ناشی از ابتلا به تب دره ریفت در انسان به‌طور متوسط در تمام شکل‌ها ۱٪ و در موارد خونریزی‌دهنده ۵۰٪ است.

### تشخیص

معمولی‌ترین روش تشخیص تب دره ریفت استفاده از آزمایش‌های سرولوژیک نظیر الیزا جهت بررسی IgM اختصاصی در سرم یا مایع نخاعی و یا مقایسه افزایش تیتراژ IgM در مرحله حاد و نقاهت است؛ ولی از طریق تلقیح



خون یا بافت فرد آلوده به مغز بچه موش یا کشت ویروس و همچنین جدا کردن آنتی ژن به روش PCR می توان بیماری را تشخیص داد.

### درمان

با استفاده از داروی ریبویرین، انترفرون و پلاسمای افراد بهبودیافته می توان میزان مرگ و میر بیماری را کاهش داد.

### پیشگیری و کنترل

همان طور که ذکر شد این بیماری تا به حال در ایران مشاهده و گزارش نشده است؛ ولی با توجه به این که در سال ۲۰۰۰ میلادی مواردی از این بیماری در مرزهای بین دو کشور عربستان و یمن مشاهده شده که به علت ابتلای دامی تلفات و خسارت های اقتصادی به بار آورده، همچنین موجب مرگ و میر در انسان شده است و از طرف دیگر با توجه به نقل و انتقالات دامی و وجود ناقل ها در منطقه باید با برقراری سیستم مراقبت در سطوح مختلف بخش های دام پزشکی و بهداشت و با آمادگی و هوشیاری عوامل اجرایی از ورود بیماری به کشور جلوگیری و در صورت مشاهده مورد آلودگی با اقدام های کنترلی از گسترش آن جلوگیری شود. به این منظور و با توجه به شرایط فعلی، برنامه های اجرایی در سطوح مختلف ارائه می شود.

### الف) سطح کشوری

کمیته فنی و هماهنگی مربوط به تب دره ریفت در قالب کمیته فنی مبارزه با تب های خونریزی دهنده در سطح کشور تشکیل شده و مسائل و نکته های فنی و اجرایی این بیماری را به شرح زیر پیشنهاد می کند:

۱. تقویت و گسترش هماهنگی بین بخشی با سازمان های مربوط از جمله

- دامپزشکی، بهداشت، وزارت کشور، نیروهای انتظامی، سازمان حج و زیارت و سازمان بنادر و کشتیرانی از طریق تشکیل جلسه‌های هماهنگی؛
۲. برنامه‌ریزی، نظارت، مراقبت بر اجرای برنامه در دانشگاه‌های علوم پزشکی با اولویت استان‌های مرزی کشوری؛
۳. ارائه و اجرای طرح‌های تحقیقاتی و مطالعاتی با ایجاد هماهنگی لازم با معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، انستیتو پاستور ایران، دانشگاه‌های علوم پزشکی و دیگر بخش‌های مرتبط از قبیل وزارت جهاد کشاورزی و سازمان دامپزشکی به منظور بررسی وجود بیماری در دام و انسان در نقاط مختلف به خصوص مناطق مرزی و نیز بررسی سقط‌های مشکوک و مرگ‌ومیرهای بالای دامی از نظر آلودگی به این بیماری توسط دامپزشک؛
۴. ایجاد هماهنگی لازم به منظور راه‌اندازی آزمایشگاه تشخیص بیماری در کشور که فعلاً آزمایشگاه تشخیص آربوویروس‌های انستیتو پاستور امکان آزمایش نمونه‌های مشکوک انسانی و حیوانی را دارد؛
۵. ایجاد هماهنگی لازم با سازمان دامپزشکی، وزارت کشور، نیروی انتظامی و سازمان کشتیرانی در زمینه کنترل تردهای ویژه ورود دام در مناطق مرزی کشور و تقویت قرنطینه‌های دامی در مرزهای زمینی و دریایی؛
۶. برگزاری سمینارهای کشوری و دانشگاهی به منظور آگاهی پزشکان و دامپزشکان و کارشناسان در زمینه بیماری و حساس نمودن آنان جهت کشف موارد مشکوک دامی و انسانی با هماهنگی و همکاری دانشگاه‌های علوم پزشکی، سازمان دامپزشکی و دانشکده دامپزشکی؛
۷. تبادل اطلاعات بین بخش دامپزشکی و بهداشت؛
۸. جلب حمایت و همکاری سازمان بهداشت جهانی و دفتر بین‌المللی بیماری‌های واگیر دام در منطقه و ایران به منظور ارائه آخرین

- اطلاعات بیماری در دام و انسان در کشورهای منطقه و جلب حمایت‌های مالی آنان جهت طرح‌های تحقیقاتی و برنامه‌های آموزشی؛
۹. بررسی وضعیت بیماری در دام و انسان در کشورهای منطقه؛
۱۰. جلب حمایت سازمان مدیریت و برنامه‌ریزی کشور برای تأمین اعتبارات مورد نیاز جهت بررسی و برنامه‌های آموزشی؛
۱۱. هماهنگی با سازمان حج و زیارت و هواپیمایی کشور به منظور آموزش حجاج و مدیران کاروان‌ها جهت رعایت نکته‌های بهداشتی حفاظتی در ایام مراسم حج و سمپاشی هواپیماهای حامل حجاج جهت جلوگیری از ورود بیماری به کشور؛
۱۲. تهیه و تدوین تعریف‌های بیماری (مظنون، محتمل و قطعی) برای کشف و اعلام موارد، درمان و اقدام‌های کنترلی و پیشگیری در منطقه؛
۱۳. تهیه دستورالعمل نحوه ارسال نمونه‌های موارد مشکوک به انستیتو پاستور ایران؛
۱۴. جمع‌آوری اطلاعات و آمار بیماران احتمالی براساس تعریف‌های استاندارد؛
۱۵. گزارش موارد احتمالی به سازمان‌های بین‌المللی؛
۱۶. تهیه و ارسال دستورالعمل اجرایی.

#### ب) سطح دانشگاهی

ریاست دانشگاه به‌عنوان ریاست شورای هماهنگی مبارزه با بیماری‌ها قابل انتقال بین حیوان و انسان و معاون بهداشتی دانشگاه به‌عنوان دبیر شورا مسئولیت اجرای برنامه را به‌عهده دارد تا این وظیفه از طریق حوزه معاونت بهداشتی (مرکز بهداشت استان) و شبکه دامپزشکی و دیگر

سازمان‌ها انجام شود. این اقدام‌ها در کل کشور و با اولویت اجرا در استان‌های مرزی عبارتند از:

۱. تقویت و گسترش هماهنگی‌های بین‌بخشی با سازمان‌های مربوط از جمله دامپزشکی، بهداشت، استانداری، نیروهای انتظامی و ... از طریق مطرح کردن بیماری در جلسه‌های شورای بهداشت؛
۲. برنامه‌ریزی برای نظارت، مراقبت و ارزشیابی برنامه در شهرستان‌ها؛
۳. برگزاری سمینارهای آموزشی و بازآموزی جهت پزشکان، دامپزشکان، کارشناسان و عوامل اجرایی شبکه به منظور حساس نمودن آنها به بیماری و جلب توجه آنها در کشف موارد مشکوک انسانی و حیوانی؛
۴. گزارش فوری موارد مشکوک بیماری در انسان و حیوان به ستاد پیگیری بیماری‌های مرکز مدیریت بیماری‌ها و سازمان دامپزشکی؛
۵. ایجاد هماهنگی لازم با استانداری، نیروهای انتظامی، دامپزشکی و سازمان بنادر و کشتی‌رانی و قرنطینه (در مورد استان‌های مرزی) به منظور کنترل تردد دامی، به خصوص ورود دام به استان‌های مرزی و تقویت قرنطینه‌های مرزی و بین‌استانی؛
۶. تبادل اطلاعات بین بخش‌های دامپزشکی و بهداشت در سطح منطقه؛
۷. پیگیری دریافت نمونه از موارد مشکوک انسانی و ارسال به انستیتو پاستور ایران؛
۸. هماهنگی با دامپزشکی جهت بررسی موارد مشکوک دامی، سقط جنین و مرگ‌ومیرهای مشکوک و تهیه و ارسال نمونه به انستیتو پاستور ایران؛
۹. تأمین داروی ریباویرین به منظور درمان موارد مشکوک احتمالی؛

۱۰. آموزش‌های لازم درخصوص اهمیت بیماری، نحوه انتقال بیماری، راه‌های کنترل و رعایت نکات بهداشتی حفاظتی در هنگام تماس با دام و ذبح آن و به کار بردن وسایل حفاظتی جهت جلوگیری از گزش توسط پشه.

### ج) سطح شهرستان

مدیر شبکه بهداشت و درمان شهرستان به‌عنوان مسئول برنامه‌های مراقبت‌های بهداشتی درمانی در نظام شبکه و رئیس مرکز بهداشت شهرستان مسئولیت اجرای برنامه را در بخش بهداشت شهرستان عهده‌دار است که از طریق گروه مبارزه با بیماری‌های مرکز بهداشت شهرستان، شبکه دامپزشکی شهرستان و دیگر سازمان‌ها اقدام‌های لازم انجام می‌شود:

۱. تقویت و گسترش هماهنگی بین‌بخشی با سازمان‌های مربوط از جمله دامپزشکی، بهداشت، فرمانداری، نیروهای انتظامی و...؛
۲. برنامه‌ریزی جهت آموزش پزشکان و دامپزشکان شهرستان به‌منظور حساس نمودن آنان برای کشف موارد مشکوک انسانی و دامی؛
۳. برنامه‌ریزی جهت برقراری نظام مراقبت بیماری در بخش بهداشت و دامپزشکی؛
۴. گزارش فوری موارد مشکوک انسانی به ستاد پیگیری بیماری‌های مستقر در مرکز بهداشت استان؛
۵. هماهنگی با امور آزمایشگاه‌های شهرستان جهت تهیه و ارسال نمونه‌های سرم خون از موارد مشکوک به مرکز بهداشت استان، تهیه نمونه‌ها مشابه نمونه‌های مشکوک به CCHF به شرح زیر است:
 

نمونه اول:	پس از تشخیص بیماری براساس علائم بیماری،
نمونه دوم:	۵ روز پس از تهیه نمونه اول،
نمونه سوم:	۱۰ روز پس از تهیه نمونه اول.

- نمونه‌ها می‌بایستی تحت نظر امور آزمایشگاه‌های استان و مرکز بهداشت شهرستان به انستیتو پاستور ایران ارسال شود.
  - از ارسال نمونه از مطب‌های خصوصی و یا مستقیماً از مرکز بهداشت شهرستان به انستیتو پاستور ایران بدون اطلاع و هماهنگی مرکز بهداشت استان خودداری شود.
۶. گزارش موارد مشکوک انسانی به دامپزشکی شهرستان و بالعکس؛
۷. هماهنگی و تأمین داروی مورد نیاز (ریبایرین) جهت درمان موارد مشکوک؛
۸. تکمیل و ارسال فرم بررسی انفرادی بیماری پس از بررسی‌های اپیدمیولوژیکی، بالینی، آزمایشگاهی و عاقبت بیماری به مرکز بهداشت استان؛
۹. آموزش جامعه و گروه‌های در معرض خطر به‌خصوص دامداران و قصابان و کارکنان کشتارگاه توسط بخش دامپزشکی و بهداشت جهت رعایت نکات بهداشتی و استفاده از وسایل حفاظتی هنگام تماس با دام و موقع ذبح و استفاده از وسایل حفاظتی از قبیل توری و پشه‌بند جهت محافظت از گزش پشه؛
۱۰. جلوگیری از کشتارگاه‌های غیرمجاز توسط دامپزشکی؛
۱۱. برای مراقبت بیماری تعریف‌های زیر پیشنهاد و به تصویب کمیته فنی رسیده است که عبارتند از:

#### مورد محتمل<sup>۱</sup>

مورد محتمل وجود تب به همراه اختلال حاد بینایی و یا متنگوانسفالیت و یا یکی از سندرم‌های بالینی خونریزی‌دهنده، شوک و هیپاتیت به علاوه سابقه

---

1. probable Case

مسافرت به مناطق آندمیک و آلوده از قبیل کشورهای افریقایی یا یمن و عربستان سعودی و یا همزمانی علائم مرحله محتمل و بروز سقط جنین طوفانی و فراگیر در دام‌های آبستن و افزایش مرگ‌ومیر دام‌های جوان.

#### مورد مقطعی<sup>۱</sup>

مورد محتمل که آزمایش‌های سرولوژیک مثبت داشته‌باشد و یا ویروس یا آنتی ژن آن جدا و یا از طریق ملکولی تأیید شود.

#### دستورالعمل نحوه تکمیل فرم بررسی انفرادی تب دره ریفت

۱. در این قسمت نام دانشگاه یا دانشکده، نام مرکز بهداشت شهرستان و در صورتی که بیمار تحت پوشش مراکز بهداشتی درمانی شهری یا روستایی باشد نام مرکز نوشته شود.
  ۲. در قسمت بعدی مشخصات فردی از قبیل نام، نام خانوادگی، نام پدر، سن، جنسیت، شغل، آدرس محل سکونت، تعداد افراد خانواده و آدرس محل کار را از طریق مصاحبه با بیمار یا نزدیک‌ترین همراه بیمار به‌طور دقیق توسط فرد بررسی‌کننده نوشته شود.
  ۳. منظور از تاریخ بروز علائم بیماری اولین روزی است که علائم بیماری در بیمار قبل از مراجعه به پزشک بروز کرده‌است که توسط بیمار یا نزدیک‌ترین همراه بیمار بیان می‌شود.
- منظور از محل جغرافیایی بروز اولین علائم نام شهر یا روستایی است که علائم بیماری قبل از مراجعه به پزشک بروز کرده‌است.
- منظور از تاریخ تشخیص بالینی زمانی است که بیمار پس از مراجعه به

1. Confirm Case

- پزشک دارای علائم مورد مشکوک بیماری بوده و توسط پزشک به عنوان مورد مشکوک تلقی و گزارش شده است.
۴. منظور از یافته‌های بالینی در این قسمت مهمترین علائم بیماری براساس تعریف مورد مشکوک (درد عضلات، تب، راش‌های پتشی، خونریزی، اختلال بینایی، مننگوانسفالیت) ثبت شود. خونریزی براساس نوع عضو خونریزی‌دهنده ثبت می‌شود و سایر یافته‌های بالینی مانند تهوع، استفراغ، درد عمومی شکم، زردی و... چنانچه وجود داشته باشد توسط فرد بررسی‌کننده تکمیل شود.
۵. در این قسمت اندازه فشارخون که توسط پرستار بخش ثبت شده نوشته می‌شود، چنانچه دارای تغییرات نیز بود باید ذکر شود.
۶. در این قسمت مهمترین یافته‌های آزمایشگاهی از قبیل لکوپنی یا لکوسیتوز، ترومبوسیتوپنی و افزایش آنزیم‌های کبدی انجام شده در محل بستری ثبت شود.
۷. در این قسمت با توجه به دوره نهفتگی بیماری، چنانچه فرد در یک هفته قبل سابقه مسافرت به کشور عربستان یا سایر مناطق آندمیک را داشته، با قید نام محل ثبت شود.
۸. در این قسمت سابقه خوابیدن در فضای باز و بدون استفاده از پشه‌بند و وسایل حفاظتی در یک هفته قبل از بروز علائم علامت زده شود.
۹. این قسمت در صورتی که محل سکونت بیمار مجاور محل نگهداری دام باشد علامت زده می‌شود.
۱۰. در این بخش سابقه تماس با دام در یک هفته قبل و در مورد اختلال بینایی و مننگوانسفالیت (طی سه هفته گذشته) قید شده و در صورتی که جواب مثبت بود، نوع تماس با در نظر گرفتن تاریخ تقریبی آن نوشته شود. در صورتی که سابقه تماس غیر از موارد ذکر شده بود باید نام برده شود.



۱۱. در این بخش سابقه سقط جنین و مرگ و میر در دام‌ها در منطقه ثبت شود.
۱۲. در این قسمت در صورتی که اطرافیان بیمار سابقه بیماری (مشکوک یا قطعی طبق تعریف اعلام شده) داشته باشند باید با ذکر تاریخ تقریبی آن نوشته شود.
۱۳. در این بخش نام محل بستری که عملاً در یکی از بیمارستان‌ها در سطح شهرستان است ذکر شود و مرکزی که مورد مشکوک را تشخیص داده و به بیمارستان ارجاع داده است که شامل مرکز بهداشتی درمانی، مرکز بهداشت شهرستان، درمانگاه یا بیمارستان، مطب خصوصی و ... نام برده شود.
۱۴. تاریخ تهیه و ارسال نمونه‌های اول، دوم و سوم نیز براساس دستورالعمل ابلاغی ثبت شود.
۱۵. در این قسمت تمام اقدام‌های درمانی که توسط پزشک معالج و در پرونده بیمارستانی بیماری وجود دارد ثبت شود.
۱۶. نتایج آزمایش تشخیصی نمونه‌ها پس از اعلام توسط مرکز مدیریت بیماری‌ها در فرم بررسی انفرادی بیمار تکمیل شود.
۱۷. در این بخش در مورد بهبودی یا فوت بیمار در هر زمان (قبل از نتیجه آزمایش یا بعد از نتیجه آزمایش) علامت زده شود.
۱۸. در بخش آخر نام پزشک بررسی کننده و همچنین تاریخ بررسی ثبت شود.

۱	فرم بررسی انفرادی تبخونریزی دهنده ویروسی دره ریفت	وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی دانشگاه / دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی..... مرکز بهداشت شهرستان.....	مرکز بهداشتی درمانی شهرستان..... مرکز بهداشتی درمانی روستایی.....
۲	نام:	نام خانوادگی:	
	سن:	جنس:	شغل (دقیق ذکر شود):
	آدرس محل سکونت:		تعداد افراد خانوار:
	آدرس محل کار:		
	منبع گزارش:		
۳	تاریخ بروز علامت بیماری:	محل جغرافیایی بروز اولین علامت:	تاریخ تشخیص بالینی:
۴	یافته‌های بالینی:	درد عضلات:	دارد <input type="checkbox"/> ندارد <input type="checkbox"/>
		تب:	دارد <input type="checkbox"/> ندارد <input type="checkbox"/>
		راش‌های پتشی:	دارد <input type="checkbox"/> ندارد <input type="checkbox"/>
		خونریزی:	دارد <input type="checkbox"/> ندارد <input type="checkbox"/>
		اختلال بینایی:	دارد <input type="checkbox"/> ندارد <input type="checkbox"/>
		مننگوآنسفالیت:	دارد <input type="checkbox"/> ندارد <input type="checkbox"/>
		زردی:	دارد <input type="checkbox"/> ندارد <input type="checkbox"/>
۵	اندازه فشار خون:		
۶	یافته‌های آزمایشگاهی:	لکوپنی:	دارد <input type="checkbox"/> ندارد <input type="checkbox"/>
		ترمیوسیتونی:	دارد <input type="checkbox"/> ندارد <input type="checkbox"/>
		پروتئینوری:	دارد <input type="checkbox"/> ندارد <input type="checkbox"/>
		افزایش آنزیم‌های کبدی:	دارد <input type="checkbox"/> ندارد <input type="checkbox"/>
۷	سابقه مسافرت به کشور عربستان یا سایر مناطق آندمیک یک هفته قبل از بروز علامت: دارد <input type="checkbox"/> ندارد <input type="checkbox"/>		
۸	سابقه خوابیدن در فضای باز و بدون پشه‌بند و وسایل حفاظتی یک هفته قبل از بروز علامت: دارد <input type="checkbox"/> ندارد <input type="checkbox"/>		

۹	آیا محل سکونت بیمار مجاور محل نگهداری دام است: <input type="checkbox"/> بلی <input type="checkbox"/> خیر		
۱۰	آیا سابقه تماس با دام در یک هفته در مورد اختلال بینایی و سه هفته گذشته در مورد مننژوانسفالیت قبل از بروز علامت وجود داشته است: <input type="checkbox"/> بلی <input type="checkbox"/> خیر		
۱۱	آیا سابقه سقط جنین و مرگومیر در گوسفند و بز در منطقه وجود دارد؟ <input type="checkbox"/> بلی <input type="checkbox"/> خیر		
۱۲	سابقه بیماری مشابه در اطرافیان وجود داشته است: <input type="checkbox"/> بلی <input type="checkbox"/> خیر در صورت بلی تاریخ تقریبی ذکر شود:		
۱۳	نام محل بستری (بیمارستان):		مرکز تشخیص دهنده:
۱۴	تاریخ تهیه نمونه اول سرم:	تاریخ تهیه نمونه دوم سرم:	تاریخ تهیه نمونه سوم سرم:
	تاریخ ارسال نمونه اول سرم:	تاریخ ارسال نمونه دوم سرم:	تاریخ ارسال نمونه سوم سرم:
۱۵	اقدام‌های درمانی: نوع، مقدار و مدت دارو و دیگر مواد بیولوژیک تجویز شده:		
۱۶	نتیجه آزمایش تشخیص سرم اول: نتیجه آزمایش تشخیص سرم دوم: نتیجه آزمایش تشخیص سرم سوم:		
۱۷	عاقبت بیمار: <input type="checkbox"/> بهبود <input type="checkbox"/> فوت	در صورت فوت تاریخ فوت:	
۱۸	نام پزشک بررسی کننده:		تاریخ بررسی:

\* سرم خون بیمار سه بار تهیه و به انستیتو پاستور ایران، آزمایشگاه آربوویروس‌ها ارسال می‌شود. بار اول بلافاصله پس از تشخیص بالینی بیمار، بار دوم ۵ روز پس از تهیه نمونه اول و بار سوم ۱۰ روز پس از تهیه نمونه اول است.

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ...

فرم خلاصه اطلاعات

تاریخ گزارش روز ... ماه ... سال ...

مرکز بهداشت شهرستان ...

بیماری تب دره ریفت RVF

تاریخ فوت	عاقبت بیماری	نتیجه آزمایش			تاریخ تهیه سرم خون			تاریخ تشخیص	تاریخ بروز اولین علامت بیماری	شغل	جنسیت	سن	ملیت	نام محل سکونت		نام و نام خانوادگی
		نمونه سوم	نمونه دوم	نمونه اول	نمونه دوم	نمونه اول	روستا							شهر		

یک نسخه در مرکز بهداشت شهرستان نگهداری و یک نسخه به مرکز بهداشت استان به مرکز مدیریت بیماری‌ها به صورت نامبر ارسال شود.

## فهرست منابع

۱. حاتمی، حسین؛ اپیدمیولوژی بالینی و کنترل بیماری‌های مرتبط با بیوتروریسم؛ مقالهٔ اپیدمیولوژی بالینی و کنترل تب‌های خونریزی‌دهندهٔ ویروسی از مسعود مردانی؛ وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی؛ چاپ اول (۱۳۸۱)، صص ۱۹۳-۱۷۳.
۲. جیمز، استیل؛ بیماری‌های قابل انتقال بین انسان و حیوان (۳)، ذوقی، اسماعیل؛ زئونوزها (جلد اول)؛ مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی؛ چاپ اول (۱۳۷۵)، صص ۶۷۹-۶۵۳.
۳. زیفرس، پدروان آکا- بوریس؛ بیماری‌های قابل انتقال مشترک انسان و حیوانات؛ ذوقی، اسماعیل؛ زئونوزها (جلد اول)، واحد انتشارات بخش فرهنگی، دفتر مرکزی جهاد دانشگاهی؛ چاپ اول (۱۳۶۸)، صص ۵۴۴-۸.
۴. مردانی، مسعود؛ شیوع تب خونریزی‌دهندهٔ کریمه کنگو در ایران؛ مجله بیماری‌های عفونی و گرمسیری ایران؛ سال چهارم (۱۳۷۸)، شماره ۱۱، صص ۲۲-۱۹.
۵. مردانی، مسعود؛ تب خونریزی‌دهندهٔ کریمه کنگوی بیمارستانی در ایران، کنگرهٔ بیماری‌های عفونی و گرمسیری ایران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بانک اطلاعات رایانه‌ای کنگره‌ها؛ ویرایش ششم (۱۳۸۰)، ص ۲۳۱.
۶. مردانی، مسعود؛ علائم کلینیکی و عاقبت ۱۳۵ بیمار تب خونریزی‌دهندهٔ کریمه کنگو در ایران (۱۳۸۰-۱۳۷۸)؛ دومین کنگرهٔ ملی بهداشت و طب پیشگیری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، بانک اطلاعات رایانه‌ای کنگره‌ها؛ ویرایش ششم (۱۳۸۰)، ص ۱۶۷.

7. WHO, Fact Sheet, *Rift valley Fever*, Dec 1998, No 207.
8. Harper T.K., *TKH virology Notes*, RVF Copyright 2000.
9. CDC, *Disease information, viral Hemorrhagic fevers*, Fact sheet, Rift valley fever(WWW.CDC.gov/)
10. Goldman L., Bennett J.C, *Cecil Textbook of Medicine 21st ed.* 2000, p 1852.
11. Strickland G.T., *Hunter's Tropical Medicine*, 8th ed, WB Saunders. p 253-5.
12. Isaac son M., *Viral hemorrhagic fever hazards for travelers in Africa*, *Clinical infectious disease*, 2001; 33:1707-12.
13. MMWR; *Morbidity & Mortality weekly Report*, 2000 Dec 1; 49(47):1065-6.
14. MMWR; *Morbidity & Mortality weekly Report/2000/Nov 3*, 49(43): 982-5.
15. MMWR; *Morbidity & Mortality weekly Report*, 2000, Oct B, 49(40) 905-8.
16. MMWR; *Morbidity & Mortality weekly Report*, 1994, sep 30, 43(38) 693-700.
17. Mandel G.L, Bennett J.E, Dolin R. *Principles and practice of infectious disease*, 5th ed, 2000, churchill livingstone, P 1849-53.
18. Cook G.C, *Mansons Tropical disease*, 1996, WB saunders, P 635-7 & P 759-60.
19. Belsh R.B., *Textbook of human virology*, 2nd ed., 1991, Mosby, P 591-4.
20. Braunwald EU, Facuci A.S, Kasper D.L. et all, *Harrison's Principles of internal Medicine*, 2001, McGrawhill, V(1), P 1162-3.
21. Woods CW, Karati Am, Grein T, etall, *An outbreak of RVF in noteaslein kenyar(1997-98)Emerg Infec. disease*, 2002, Feb, 8(2), 135-144.
22. *Food & Agriculture org. of the U.N.*, *Rift valleg fever a disease than can speed with the wind*, 1998, 22 Jan(Internet).
23. Harvell CD, Mitchell CE, ward JR, et all; *climate warming & disease risks for terrestrial and marine biota.*, *Science*, 2002 Jan 21, 296(5576): 2158-62.
24. Torell M.J., Morill J.C.; et all; *Isolation of west nile and sindbis viruses from mosquitoes collected in Nile valley of Egypt during an outbreak of RVF*; *J. Med. Entomology* 2002. Jan, 39(1); P:248-50.
25. Oberst R.D., *viruses as tratogens, veterinary clinical north american food animal practice*; 1993 Mar 9(1): 23-31
26. Ondersepoort J. *Teratogenicity of mutagenised RVF virus(MVP 12)*; *Journal of vet. Research*; 2002 Mar, 69.

27. Recknagel ch, Iraq: UN, *Experts detail threat of RVF*, WWW. rferl. org/.
28. Billecocq A, vialat P, Boulog M; *Persistent Infection of mammalian cells by RVF-VIRUS* J. Gen virol. 96, Dec, 77(12) 3053-62.
29. Cope S.E, sehultz G.U., Richards A.L., et all; *Assessment of arthropod vectors of infectious disease in areas of U.S. troop deployment in persian Gulf*; Am.J. Trop. Med. Hyp. 1996 Jun, 54(1), 49-53.
30. Drosten C, Gotting S., schilling S., Asper M., et all; *Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses. Lassa virus, CCHF virus, RVF virus, Dengue virus and yellow fever virus by Real-Time RT-PCR*; J. Clinical Microbiology, 2002 Jul, 40(7): 2323-30.
31. Sall A.A, macond E.A.; Sene o.k., etall; *use of RT-PCR in early diagnosis of RVF*; clinical Diagnosis Lab. Immunology, 2002 May, 9(3) 713-5.
32. Garcia S., Crance J.M., Billecocq A., *Quantitive real-time PCR detection of Rift valley fever virus and its application to evaluation of antiviral compounds*; Journal of clinical Microbiology, 2001 Dec 39(12) 4456-61.
33. Kochs G., Janzen C., Hohenberg H., Haller O.; *Antivirally active MXA protein sequesters Lab Cross viruse nucleocapsid protein into perinuclear complexes*; proc. NaH. Acad. sci. USA, 2002 Mar, 99(5): 3153-8(Abstract).
34. Sandrock M, Frese M., Haller D., kochs G., *Interferon-induced rat MXA proteins confer resistance to RVF virus and other arthropod-bron viruses*; J. Interferon cytokine Res. 2001 sep, 21(9): 663-8(Abstract).
35. Besselaar T.G., Blackburn N.K.; *the effect of neutralizing monoclonal antibodies on early events in RVF virus infectivity*; Res virology, 1994, Jan-Feb 195(1) 13-19.
36. Copyright micromedex INC 1974-2000, micrimedes health care series vol 103 expires 3/2000-content for use only by health car professionals in conjunction with clinical data.
37. Goodman & Gilman's, *The Pharmacological basis of therapeutics*. 9 th ed. 1996. P 1214-15.
38. Frank-Peterside N., *Response of laboratory staff to vaccination with an inactivated RVF vaccine TSI-GSD 200*, Afr. J.Med. sci; 2000 Jun; 29(2) 89-92(Abstract).
39. Pittman P.R. Liu C.T; *Immunogenicity of an inactivated RVF vaccine in humans; a 12 year experience; vaccine*, 1999 Aug, 18(1-2), 181-9 (Abstract).

40. Saidi S., Gasnls I., foghlih M.A., *CCHF virus antibodies in man and in domestic and small mammals in Iran*, Am.J. Trop. Med.Hyg, 1975(24)355.
41. Mardani M.; *An outbreak of CCHF in Islamic republic of Iran(1993)*; clinical infectious disease, 2000 (31), 315.
42. Mardani M; *Nosocomial CCHF in Iran(1999-2000)* clinical microbiology and infection. vol 7, suppl, 2001, 213.
43. Mardani M; *clinial feature and antigen analysis of 90 case of CCHF in Iran*; clinical infectious disease; 2001, 33(7), 1157.
44. Zuckerman A.J, Banat vala J.E, pattison J.R; *principles and practice of clinical virology*, 4 th ed., wileg; 2000 P 516-7 & p 520-535.
45. Guerrant R.L.; *Tropical infectious disease* churchill-living stone; 2001, p 565.
46. knipe D.M; Howkey P.M; *Fields Virology*, Lippincott williams and wilkins; vol(1), 2001, P 526.
47. Schlossbreng D.; *Curren therapy of inf. disease*; Mosby; 1996, p 518.
48. Hoeprich P.D. *Infectious disease*; 4 th ed; Lippincott company; 1989; p 913.
49. Wilson W.R., Sand M.A. *Current diagnosis and treatment in infectious disease*; Lange med. Book 2001; p 464.
50. Feigin R.D. cherry J.D.; *Textbook of pediatric Infectious disease* 4 th ed; saunders company, 1998; p 2160.
51. Gerrard S.; Rolilin P., N.chol S.; *Bidirectiona infection and release of RVF viruses in polarized epithelial cells.*; virology 2002 Sep 301(2) 226.
52. Peters W., pasvol G.; *Tropical Medicine parasitology.*; 5 th ed. mosby book; 2002, p 14.
53. Jup P.G kemp A., Grobbelaar A., et all; *the 2000 epidemic of RVF in Saudi Arabiaimoquito vector studi* Med vet. Entomol. 2002 16(3). 245-52(Abstract).
54. Mandel G.L., *Atlas of infectious disease*; vol 8, churchill-living stone 1997. p 10.25.
55. Espach A.,Rornito M., Nel L.H; viljoen G.J.; *Development of a diagnostic one-tube RT-PCR for the detection of RVF virus*; Onderstepoort J.vet. Res. 2002. Sep.69(3) 245-52(Abstract).