

تب خونریزی دهنده کریمه و کنگو در جهان و ایران

دکتر حمید عمادی کوچک (استادیار)*، دکتر علی رضا یلدا (استاد)*، دکتر محبوبه حاجی عبدالباقی (استادیار)*، دکتر عبدالرضا سودبخش (استادیار)*
* دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

تب خونریزی دهنده کریمه کنگو که اولین بار در سال ۱۹۴۴ در کریمه و سپس در سال ۱۹۵۶ در کنگو شرح داده شد در اثر ویروسی از جنس نایرو ویروس از خانواده بونیا ویریده‌ها ایجاد میگردد. این ویروس غالباً به وسیله گزش کنه هیالوما به انسان منتقل می‌شود و مخزن اصلی ویروس در طبیعت کنه های هیالومانی هستند که بر روی بدن احشام زندگی می‌کنند ویروس از طریق تماس مستقیم با خون و ترشحات بدن بیمار و لاشه حیوانات آلوده سبب ایجاد همه گیرهای متعدد شده است. این بیماری در اکثر مناطق صحرائی آفریقا، اروپای شرقی - خاورمیانه (خصوصاً ایران و عراق) و پاکستان و هندوستان مشاهده می‌شود. این بیماری اخیراً در ایران شایع گردیده و طی سالهای ۷۸ تا ابتدای سال ۸۱ حداقل ۲۲۲ مورد مشکوک به بیماری گزارش شده است که از این تعداد ۸۱ مورد با مثبت شدن تست Igm به روش الیزا، بیماری به اثبات رسیده است و از این ۸۱ مورد ۱۵ نفر فوت نموده اند همچنین در بررسی سرولوژیک انجام شده، تخمین زده می‌شود که حدود یک سوم دام‌های ایرانی به این ویروس آلوده شده اند. بیماری پس از طی دوره کمون کوتاه مدتی بصورت تب و لرز و میالژی و علائم گوارشی ظاهر می‌شود و پس از گذشت حدود ۵ روز از شروع بیماری ناگهان وارد فاز خونریزی شده و خونریزی های شدید و علائم بروز DIC و شوک ایجاد می‌گردد و بیماران با همین تابلو فوت می‌نمایند و در صورت بهبودی وارد فاز نقاهت طولانی مدت حدود ۲ تا ۴ هفته می‌شوند. تشخیص بیماری بر اساس علائم بالینی و سرولوژی و یا کشت ویروس و PCR خون، جهت یافتن ویروس عامل بیماری میسر است و جهت درمان آن علاوه بر اقدامات حمایتی جهت اصلاح شوک و DIC می‌توان از داروی اختصاصی ریباویرین ۱۰ روزه بهره جست. برای پیشگیری از ابتلا به بیماری، علاوه بر رعایت اقدامات حفاظتی در برابر گزش کنه و سمپاشی اصطبل‌ها (جهت کاهش جمعیت کنه‌ها) ایزولاسیون بیماران بستری و ضد عفونی نمودن وسایل شخصی بیمار و توالت‌ها و محیط آلوده به خون و ترشحات بیمار توصیه می‌گردد.

مقدمه

تب خونریزی دهنده کریمه. کنگو (CCHF^۱) یک بیماری ویروسی حاد می باشد که در اثر ویروس CCHF از خانواده بونیایویریده^۲ ایجاد می شود (۱).

این بیماری که اخیراً در کشور ما شایع شده است در بعضی از مناطق دنیا وجود دارد ولی معمولاً بدلیل فقدان امکانات آزمایشگاهی مناسب، بیماری تشخیص داده نمی شود و اغلب پزشکان آنرا با مالاریا و سایر بیماریهای تب دار اشتباه می کنند (۲).

این بیماری که در انسان باعث تب و خونریزی می شود در اصل بیماری مخصوص حیوانات است و بیشتر باعث بیماری حیوانات می شود ولی انسان هم بطور اتفاقی بصورت تک گیر و یا همه گیر ممکن است به این بیماری مبتلا شود. پس بیماری CCHF یک بیماری زئونوز (zoonose) تلقی می شود. بیماری غالباً بوسیله گزش کته انسان را بیمار می کند و با توجه به انتشار کته ناقل آن در حال حاضر بیشتر در قاره آفریقا، آسیا (خاورمیانه) و حوزه مدیترانه و اروپای شرقی شایع است و می تواند باعث مرگ و میر انسانها شود (۳). البته این بیماری از طریق تماس با خون و محصولات دام و تماس با خون و ترشحات بدن انسان بیمار نیز می تواند انتشار یابد و به همین دلیل همه گیرهای بیمارستانی آن نیز گزارش شده است.

این بیماری که در دهه ۱۹۳۰ در اتحاد جماهیر شوروی سابق زیاد دیده می شد. هنگامی که در سال ۱۹۴۴ در شبه جزیره کریمه ایپدمی شد، شوماخوف و همکارانش آنرا مورد مطالعه قرار دادند و بیماری در این تاریخ برای اولین بار رسماً گزارش شد. از طرفی در سال ۱۹۵۶ در کشور زئیر ویروس عامل این بیماری از خون کودک مبتلا به تب نیز جدا شد و تحت عنوان تب کنگو گزارش شد و در سال ۱۹۶۷ مشخص شد که عامل بیماری کریمه که در سال ۱۹۴۴ گزارش شده بود با عامل بیماری کنگو یک ویروس بیشتر نبوده و روی

همین اصل این بیماری بنام تب خونریزی دهنده کریمه کنگو نامگذاری شد (۴،۱).

ویروس CCHF از جنس نایرو ویروس و از خانواده بزرگ بونیایویریده^۳ می باشد (۵،۲،۱) اکثر ویروس های این خانواده از طریق گزش حشرات و کته ها از حیوانات به انسان منتقل می شوند. RNA تک رشته ای ویروس حاوی سه قسمت بزرگ (RNA.L)، متوسط (RNA.M) و کوچک (RNA.S) می باشد که رویهمرفته حاوی ۱۰۵۰۰ تا ۲۲۷۰۰ نوکلوتید می باشد (۶،۲،۱). ویرون گرد و کروی شکل و قطعه قطعه این ویروس ۸۵ تا ۱۰۰ نانومتر قطر داشته و دارای پوشش لیپیدی می باشد (۸،۷) در هر پوشش ویروس ۳ نوکلئوکسپید وجود دارد که به شکل رشته ای و به ترتیب بدنبال هم مستقر می شوند و نمای مارپیچی متقارن پیدا می کنند (۹،۶،۵،۴،۳۱). این ویروس نسبت به اکثر موارد ضد عفونی کننده شایع و حلال ها و پاک کننده ها حساس است و در قبال آنها غیرفعال می شوند. این ویروس آسیب پذیر در حرارت محیط نمی تواند دوام آورد و حرارت خشک ۵۹ °C طی ۳۰ دقیقه آن را از بین برده و اشعه ماوراء بنفش بسرعت باعث از بین رفتن ویروس می شود (۱۰،۹).

اکولوژی - ویروس CCHF معمولاً در طبیعت کته های سخت را مبتلا می کند و کته های آلوده به این ویروس با گزش پستانداران ویروس را به این حیوانات منتقل می کند و کته های سالم با مکیدن خون پستاندار آلوده به این ویروس آلوده می شوند و چرخه انتقال ویروس بین پستانداران و کته ها دائماً در طبیعت وجود دارد و انسان به صورت اتفاقی هنگامی که توسط کته ها مورد گزش قرار می گیرد به این بیماری مبتلا می شود (۱۴،۲،۱).

کته های ایکسودس^۴، هیالوما^۵، آمبلیوما^۶ و اریگاتوم^۷ و بوفیلوس دکلوراتوس^۷ و ریسیفالفوس^۸ مستعد آلوده شدن به این ویروس هستند ولی بطور کلی در انتقال بیماری به انسان جنس هیالوما شایعترین و مؤثرترین ناقل و مخزن این ویروس

^۳ Booniavirideh

^۴ Nairovirus

^۵ Hyaloma

^۶ Amblyoma varigatum

^۷ Boophilus decoloratus

^۸ Rhip ciplolus

^۱ Crimean. Congo. Hemorrhagic fever

^۲ Bunyaviridae

صورت اپیدمی محدود در اواخر بهار و تابستان و زمانی که جمعیت کنه‌ها زیاد می‌شود دیده می‌شود و این در حالی است که در خاورمیانه و نواحی شرقی خزر که کنه هیالوما مارژیناتوم شایع است بیماری بصورت اسپورادیک و غیر فصلی و بیشتر در چوپانان و در کسانی که با دام‌ها سرو کار دارند دیده می‌شود (۱۲) به جز شتر مرغ، تمامی پرندگان نسبت به این بیماری مقاومند و دچار بیماری و ویرمی نمی‌شوند، در نتیجه پرندگان مستقیماً در سیکل انتقال بیماری دخالت ندارند ولی گاهی اوقات پرندگان مهاجر، با مهاجرت خود کنه‌ها را نیز با خود منتقل کرده و سیر انتشار بیماری را گسترده‌تر می‌نمایند (۱۳، ۱۴) طی مطالعات مختلف انجام شده مشخص شده که پستانداران مثل گاو- گوسفند- بز- کرگدن- زرافه- بوفالو- گورخر- خرگوش خارپشت و سگ و در میان پرندگان فقط شتر مرغ نسبت به ابتلاء بیماری CCHF حساس است (۱۲) و مشخص شده که میزان آنتی بادی بر علیه ویروس CCHF به میزان قابل توجهی در تعداد زیادی از حیوانات بالاست که این حکایت از آن دارد که این حیوانات قبلاً توسط گزش کنه به این ویروس آلوده شده‌اند. البته ذکر این نکته ضروری است که هنگامی که این حیوانات دچار عفونت CCHF می‌شوند، بیماری CCHF در آنها بسیار محدود و گذرا می‌باشد و فقط به مدت یک هفته ویرمی خفیفی پیدا نموده و علائم بیماری در آنها بسیار مختصر و کم اهمیت است و بیماری و ویرمی پس از حدود یک هفته خود بخود بهبود می‌یابد و تنها طی همین یک هفته که حیوان مبتلا به ویرمی است می‌تواند باعث انتقال بیماری شود (۴، ۱۰، ۱۲، ۱۳).

از سوی دیگر طی همین مطالعات گسترده سرولوژیک و اپیدمیولوژیک مشخص شده است که در این مناطق آندمیک که سطح آنتی بادی بر علیه CCHF در بدن تعداد زیادی از حیوانات بالاست و سطح آنتی بادی بر علیه CCHF در انسانها پائین بوده و وجود آنتی بادی بالا بر علیه CCHF بسیار نادر است و این مؤید این نکته است که انسانها به ندرت به این بیماری مبتلا می‌شوند (۴).

در شرایطی که ما میدانیم در مناطق آندمیک و روستایی انسانها بارها و بارها توسط کنه‌ها گزیده می‌شوند ولی چون میزان آنتی بادی بر علیه CCHF در انسانها خیلی کم و نادر

بیماری CCHF به انسان می‌شوند ممکن است دو یا سه میزبان داشته باشند. مسلماً هر چه که تعداد این میزبانان مهره دار آلوده بیشتر باشد، احتمال بقاء و تکثیر ویروس در این مخازن و در نهایت احتمال انتقال ویروس به انسان بیشتر است. لازم به ذکر است که ویروس CCHF توانایی انتقال از طریق تخم کنه^۹ و توانایی انتقال در طی مراحل مختلف بلوغ کنه^{۱۰} را دارد و کنه می‌تواند این ویروس را به نسل‌های بعدی خود منتقل نماید (۱۷). در میان گونه‌های کنه هیالوما، بیش از همه روی دو گونه مطالعه انجام شده است یکی کنه هیالوما مارژیناتوم مارژیناتوم^{۱۱} که در جنوب شرقی اروپا و حوزه دریای مدیترانه و خاورمیانه شایع است و دیگری کنه هیالوما آناتولیکوم آناتولیکوم^{۱۲} است که در جمهوری آسیای میانه، افغانستان، پاکستان و هندوستان به وفور یافت می‌شود (۱، ۱۱، ۱۲، ۱۳).

کنه‌های دومیزبانه هیالوما مارژیناتوم در مرحله لارو و تبدیل شدن به نمف^{۱۳} انگل پستانداران کوچک مثل موش و سایر جونندگان و همچنین انگل پرندگان هستند و بصورت انگلی روی بدن این حیوانات زندگی می‌کنند. هنگامی که کنه بالغ می‌شود، باید میزبان خود را عوض کند لذا انگل پستانداران بزرگ مثل گاو و گوسفند می‌شوند و هر چه جثه حیوان بزرگتر باشد، بیشتر مورد توجه و حمله کنه بالغ قرار می‌گیرد. با توجه به اینکه کنه‌های هیالوما به خوردن خون انسان نیز تمایل زیادی دارند انسان معمولاً توسط کنه‌های بالغ هیالوما مورد گزش قرار می‌گیرد.

کنه هیالوما آناتولیکوم دیگر انگل جونندگان نیست و به پرندگان نیز علاقه ندارد و از همان مرحله لاروی تا بلوغ انگل احشام است (۱۱، ۱۲).

این انگل که در جمهوری‌های آسیای میانه، افغانستان، پاکستان و هندوستان شایع است در میان گله‌های چهارپایان تکثیر یافته و زیاد می‌شود. از دیگر خصوصیات کنه هیالوما آناتولیکوم است که ویروس را به نسل‌های بعدی خود منتقل نمی‌کند. به همین دلیل بیماری CCHF در این مناطق به

⁹ Trans ovarial

¹⁰ Trans stadial

¹¹ Hyalomma marginatum masginatum

¹² Hyalomma Anatolicum anaticum

¹³ Nymph

۳- همانطور که قبلاً گفته شد بیماری CCHF در حیوانات بسیار خفیف بوده و علائم بالینی واضحی ندارد ولی اگر در طی ویرمی حیوان، انسان با خون و سایر بافتها و ترشحات آلوده حیوان تماس داشته باشد، بیمار می‌شود این امر بیشتر هنگام ذبح حیوانات اهلی و کندن پوست آنها و تماس با خون و لاشه حیوان آلوده در کشتارگاهها اتفاق می‌افتد و یا هنگامی که دامداران اقدام به قطع شاخ، اخته کردن حیوان، نصب پلاک در گوش و یا واکسیناسیون حیوانات می‌کنند و همچنین در کسانی که همه روزه شیر دامها را می‌دوشند امکان ابتلا به بیماری وجود دارد (۱۵،۱۶). ذکر این نکته ضروری است که علیرغم آنکه احتمال انتقال از طریق دست زدن به گوشت تازه حیوان آلوده وجود دارد ولی خوردن گوشت دام مبتلا به بیماری (حتی در مرحله ویرمی) باعث انتقال بیماری نمی‌شود. چون که متعاقب ذبح حیوان بعثت کاهش PH گوشت طی مرحله آویزان ماندن لاشه طی یک الی دو ساعت تمام ویروس‌ها از بین می‌روند (۱۲).

۴- انتقال انسان به انسان از طریق تماس با خون و سایر ترشحات یا بافت‌های آلوده بیماران مبتلا به CCHF نیز دیده شده است. بطوریکه آلودگی با وسایل جراحی و سرسوزن‌های آلوده باعث ایجاد اپیدمی‌های بیمارستانی شده است و در مجموع مهمترین و شایعترین راه انتقال بیماری به عنوان یک عفونت بیمارستانی، وارد شدن سوزن آلوده به بدن انسان (Needle stick) می‌باشد چراکه در این طریقه مقدار زیادی ویروس وارد خون فرد سالم می‌شود. روی همین اصل جهت افرادی که با بیمار مبتلا به CCHF همراه با تظاهرات خونریزی دهنده تماس نزدیک داشته‌اند (چه در منزل و چه در بیمارستان) احتیاطات خاصی لازم است که در بحث پیشگیری مفصلاً ذکر خواهد شد (۱۷،۱۸).

ذکر این نکته ضروری است که علیرغم آنکه احتمال انتقال بیماری از طریق آنروسل وجود دارد تا بحال گزارش نشده است (۱۲).

تماس شغلی: با توجه به ذکر راه‌های انتقال بیماری به انسان می‌توان گفت که افراد زیر بیشتر در معرض ابتلا به این بیماری هستند.

۱- دامداران- شیر دوشان - کارگران صنایع وابسته به پرورش حیوانات اهلی به ویژه کارکنان شاغل در بخش‌های

است معلوم می‌شود که مقدار کمی از این گزش‌ها عفونی بوده و با انتقال بیماری همراه است (۱۲،۴).

بهر حال همانطور که قبلاً اشاره شد کنه‌ها علاوه بر آنکه مهم‌ترین ناقل ویروس هستند، مهم‌ترین مخزن ویروس CCHF در تمام دنیا نیز محسوب می‌شوند و هنگامی که کنه ای آلوده می‌شود برای تمام عمر آلوده باقی مانده و این آلودگی را به نسل‌های بعد از خود نیز منتقل می‌کند و این کنه‌ها هستند که باعث می‌شوند ویروس از یک اپیدمی تا بروز اپیدمی بعدی در طبیعت حفظ شوند (۱۲).

فصل: با توجه به آنکه کنه مهم‌ترین مخزن و ناقل بیماری می‌باشد فصل شیوع بیماری هم تقریباً همان فصلی از سال است که کنه‌ها شروع به فعالیت و خونخواری می‌نمایند، بطوریکه در آفریقای جنوبی و روسیه (در حاشیه رودخانه ولگا و دن) که کنه هیالوما مارزنیاتوم ناقل اصلی بیماری است (۱۸). بیماری در فصل بهار از ماه آوریل تا ژوئن (فروردین تا خرداد) بسیار شایع می‌باشد ولی در خاورمیانه و بالکان با اینکه بیماری در فصول گرم سال شایعتر است، تغییرات موسومی و فصلی واضحی در بروز موارد بیماری دیده نمی‌شود. بطور کلی در این مناطق خصوصاً در کشورهای خاور میانه که در دشت و صحرا کشاورزی می‌نمایند و جمعیت زیادی از کنه‌ها در این نقاط زندگی می‌کنند بیشترین موارد شیوع بیماری از اواخر بهار تا اوایل پاییز اتفاق می‌افتد. در سایر نقاط آفریقا (بجز آفریقای جنوبی) که بیماری غالباً به صورت غیر هموراژیک است الگوی خاص فصلی ندارد (۴).

راه‌های انتقال به انسان: راه‌هایی که انسان می‌تواند از آن

طریق به ویروس CCHF آلوده شود عبارتند از:

۱- آلودگی توسط گزش کنه: این راه که مهمترین راه انتقال بیماری به انسان است غالباً از طریق گزش کنه هیالوما رخ می‌دهد (۱۳،۱۲،۴،۱).

۲- در بسیاری از موارد کشاورزان و دامداران با مشاهده کنه آنرا گرفته و کنه را در لای انگشتان خود له می‌کنند و در صورتی که در انگشتان فرد زخم سطحی وجود داشته باشد و آن زخم به محتویات بدن کنه آلوده شود ویروس می‌تواند وارد خون فرد شده و باعث آلودگی انسان شود (۴،۱۳).

نیست بلکه بیشتر به ویرولانسی و بیماری زائی گونه‌های متفاوت ویروس در مناطق مختلف دنیا بستگی دارد. بطوریکه در جنوب روسیه بیماری خفیف تر است و میزان مرگ و میر حدود ۵ تا ۱۰٪ دارد ولی در جنوب آفریقا طی سالهای ۱۹۸۱ تا ۱۹۸۶ میزان مرگ و میر بیماری ۳۵٪ و در آسیای مرکزی و خاورمیانه بین ۳۵٪ تا ۵۰٪ و حتی بیشتر گزارش شده است و این در حالی است که در اپیدمی‌های بیمارستانی درصد مرگ و میر بالاتر هم گزارش شده است. بهرحال تفاوت‌های خود ویروس‌ها، راه انتقال بیماری به انسان و میزان و دوز ویروسی که وارد بدن می‌شود از فاکتورهای مهمی هستند که در شدت بیماری تأثیر دارند (۴، ۱۳).

وضعیت شیوع بیماری در ایران:

این بیماری که از قدیم الایام در کشور ما وجود داشته است در قدیمی ترین نسخه مکتوب در کتاب گنجینه‌های خوارزمشاهی که توسط جرجانی حکیم و دانشمند معروف ایران نگارش شده است بتفصیل توصیف شده بطوریکه پس از بیان علائم بیماری همچون خون در ادرار، خونریزی معقد، استفراغ خونی، خلطهای خونی، خونریزی در حفره شکم و خونریزی از لته‌ها در این کتاب قید شده است که ناقل این بیماری بندپای کوچکی است که بطور طبیعی انگل برخی پرندگان است (۱۳).

بیماری CCHF که در ایران که در بعضی از مناطق خاص به آن حصه قره میخ گفته می‌شود. برای اولین بار در سال ۱۹۷۰ از استان خراسان توسط شوماخوف روسی گزارش شد (۱۳). وی آنتی بادی علیه CCHF را در سرم ۴۵ گوسفند که به مسکو ارسال شده بود را شناسایی کرد و آن رابه طور رسمی گزارش نمود. در فاصله سالهای ۱۹۷۲ تا ۱۹۷۶ (۱۳۵۰) رسمی ۱۳۵۴ هجری شمسی) به دنبال گزارش دکتر امین الاشرافی مبنی بر وجود سندرم عفونی و خونریزی دهنده، انستیتو پاستور ایران مطالعه گسترده ای را در استان آذربایجان شرقی انجام داد و طی این ۴ سال ۶۰ مورد بیمار مبتلا به سندرم تب هموراژیک (که مردم محلی اصطلاحاً به آن حصه قره میخ می‌گفتند) را در سه شهرستان سراب، اردبیل و خلخال تحت درمان قرار داد و در سال ۱۹۷۵ دکتر سعیدی و همکاران شواهد سرولوژیک وجود بیماری در نمونه‌های انسانی و دامی

نگهداری دام و کشتارگاهها، قصابان و دامپزشکان (۴، ۱۲، ۱۳، ۱۵).

۲- پرسنل پزشکی- جراحان- پرستاران و کارمندان آزمایشگاههای تشخیص طبی (۱۳، ۱۷، ۱۸).

وضعیت شیوع بیماری در دنیا:

از زمان شناخت بیماری تا بحال اپیدمی‌های بیماری CCHF در مناطق زیر رخ داده است.

۴۵-۱۹۴۴ (اتحاد جماهیر شوروی)

۱۹۵۶ زئیر

۱۹۶۷ کنگو

۱۹۸۱ آفریقای جنوبی

۱۹۸۴ آفریقای جنوبی

۱۹۹۶ آفریقای جنوبی

۱۹۹۸ پاکستان

۱۹۹۸ عمان

۱۹۹۹ قزاقستان

۲۰۰۰ افغانستان

۲۰۰۰ پاکستان

۲۰۰۰ ایران

۲۰۰۱ کوزوو

و بطور کلی بیماری تا بحال در کشورهای زیر گزارش شده است:

از قاره آفریقا: کشورهای سنگال- نیجریه- کنیا- تانزانیا-

اتیوپی- زئیر- اوگاندا- آفریقای جنوبی

از اروپای شرقی: کشورهای بلغارستان- یوگوسلاوی-

مجارستان- یونان- ترکیه- آلبانی- کوزوو

از اتحاد جماهیر شوری سابق: روستوف استاورپول-

داغستان- ارمنستان- ترکمنستان- ازبکستان- قرقیزستان-

اوکراین- قزاقستان

از آسیا: کشورهای عراق- پاکستان- هندوستان- ایران-

عربستان- افغانستان- دبی- عمان- ترکیه- شمال غربی چین

(۱۳)

میزان مرگ و میر ناشی از بیماری در مناطق مختلف دنیا تفاوت قابل ملاحظه ای دارد و این تفاوت فقط مربوط به اختلاف سرویس تشخیصی و درمانی پزشکی مناطق مختلف

را در ۱۳٪ از ساکنین منطقه آذربایجان شرقی را به اثبات رساند (۲۱،۲۰،۱۹) ولی گزارش رسمی دیگری نبود (هر چند که به صورت اسپورادیک گزارش بروز بیماری داده می‌شد) تا اینکه از حدود ۳ سال قبل بدنبال وارد نمودن غیر قانونی احشام آلوده از کشورهای افغانستان و عراق به ایران این بیماری مجدداً شایع شد و اولین موارد مشکوک به بیماری CCHF از استان چهارمحال بختیاری گزارش شد و با ارسال نمونه خون و سرم بیماران به آزمایشگاه رفرانس سازمان بهداشت جهانی مورد فوق تأیید شد. طی یک بررسی جامع که در آزمایشگاه آربو ویروس‌ها و تب‌های هموراژیک و بررسی انستیتو پاستور ایران و با همکاری مرکز رفرانس WHO آربو ویروس‌ها و تب‌های هموراژیک ویروسی در انستیتو

پاستور سنگال انجام شد فقط طی تاریخ ۷۹/۳/۱۸ تا ۱۰/۱۵/۸۱ از طریق اندازه گیری سرولوژیک IgM به روش ELISA اختصاصی بر روی ۲۲۲ بیمار مشکوک به بیماری تب هموراژیک کریمه- کنگو مشخص شد که حداقل ۸۱ انسان در استانهای مختلف ایران قطعاً به این بیماری مبتلا شده اند و از این ۸۱ مورد ۱۵ نفر فوت نموده‌اند (جدول شماره ۱).

همچنین با بررسی سرولوژیکی بر روی ۱۲۰۵ رأس دام از استانهای مختلف کشور مشخص شد که آنتی بادی IgM در ۳۵۸ رأس دام مثبت می‌شود (جدول شماره ۲) و تخمین زده شد که به این ترتیب باید حدود ۱/۳ دامهای ایرانی با این ویروس آلوده شده باشند.

جدول ۱- موارد مشکوک انسانی و IgM مثبت و موارد منجر به فوت به تفکیک جنس در استانهای کشور

استان	تعداد موارد مشکوک	تعداد موارد IgM مثبت		تعداد موارد فوت بین افراد IgM مثبت به تفکیک جنس	
		تعداد موارد مشکوک		تعداد موارد فوت بین افراد IgM مثبت به تفکیک جنس	
		مرد	زن	مرد	زن
۱ سیستان و بلوچستان	۵۷	۴۰	۳۰	۵	۰
۲ اصفهان	۴۰	۱۸	۱۲	۲	۱
۳ تهران	۳۰	۱	۱	۰	۰
۴ گلستان	۱۱	۷	۴	۰	۰
۵ آذربایجان غربی	۹	۰	۰	۰	۰
۶ مازندران	۸	۰	۰	۰	۰
۷ هرمزگان	۸	۰	۰	۰	۰
۸ لرستان	۶	۲	۱	۰	۰
۹ گیلان	۶	۰	۰	۰	۰
۱۰ بوشهر	۶	۳	۲	۰	۱
۱۱ آذربایجان شرقی	۵	۰	۰	۰	۰
۱۲ کردستان	۶	۱	۱	۰	۰
۱۳ یزد	۷	۲	۲	۱	۰
۱۴ فارس	۷	۱	۱	۰	۰
۱۵ مرکزی	۲	۱	۰	۰	۱
۱۶ همدان	۲	۰	۰	۰	۰
۱۷ خراسان	۳	۲	۳	۰	۰
۱۸ قم	۲	۰	۰	۰	۰
۱۹ خوزستان	۳	۲	۲	۰	۰
۲۰ چهارمحال و بختیاری	۱	۰	۰	۰	۰
۲۱ کرمان	۱	۰	۰	۰	۰
۲۲ سمنان	۱	۰	۰	۰	۰
۲۳ قزوین	۱	۰	۰	۰	۰
تعداد کل	۲۲۲	۸۱	۵۹	۸	۳

جدول ۲- موارد مشکوک و IgG مثبت دامی به تفکیک گونه حیوانی در استانهای کشور

شماره	استانها	گوسفند		گاو		بز		شتر
		مشکوک	مثبت	مشکوک	IgG مثبت	مشکوک	IgG مثبت	
۱	آذربایجان غربی	۴۳	۱۱	۵۵	۳۹	۷	۲	-
۲	بوشهر	۱۲۳	۱۷	۲	۱	۲۲	۲	-
۳	تهران	۲	۲	۲۰	۱۲	-	-	-
۴	کردستان	۱۰۹	۶۷	۱	-	۱۵	۱۱	-
۵	سیستان و بلوچستان	۱۳۸	۵۹	۵۱	۳۸	۱۱	-	۲۸
۶	مرکزی	۲	۱	-	-	۱۰	۹	-
۷	خوزستان	۶۹	۲۳	۹	-	-	۶	-
۸	قم	-	-	۱	۱	-	-	-
۹	اصفهان	۶	-	۱۵	۵	۸	-	-
۱۰	کهکلیویه و بویراحمد	۳۰	-	-	-	-	-	-
۱۱	فارس	۵	-	۱۰	۶	۲۶۴	-	-
۱۲	هرمزگان	۲۸	۳	۲۵	۱۱	۹	۱۳	-
۱۳	خراسان	۵۲	۱۷	-	-	-	۲	-
۱۴	گلستان	-	-	۱۰	-	-	-	-
۱۵	مازندران	-	-	۱۵	-	۳۵۶	-	-
	تعداد کل	۶۰۷	۲۰۰	۲۱۴	۱۱۳	۳۵۶	۴۵	۲۸

گوسفند طی این مراسم خارج از چهارچوب خاص مقررات سازمان دامپزشکی که بطور معمول در کشتارگاهها اعمال می شود انجام می شود، احتمال بروز بیماری CCHF در این موارد زیاد است (۱۳). در پایان ذکر این نکته نیز مفید است که تا بحال ۳ مورد قطعی از موارد ابتلا به CCHF بصورت عفونت بیمارستانی رخ داده است که یک مورد از این سه مورد پزشکی بود که از اصفهان گزارش شده بود (۲۱).

علائم بیماری:

بطور کلی بیماری CCHF دارای ۴ مرحله می باشد:

۱- دوره کمون- بعد از وارد شدن ویروس به بدن انسان (چه از طریق نیش کنه یا تماس با محصولات خون آلوده) پس از طی یک دوره کمون کوتاه بیماری ظاهر می شود. دوره کمون پس از گزش کنه یک تا سه روز و حداکثر نه روز می باشد ولی در عفونتهای بیمارستانی و تماس با خون و بافت آلوده معمولاً دوره کمون کمی طولانی تر و حدود شش روز و حداکثر سیزده روز می باشد (۴، ۱۳). علت کوتاه بودن دوره کمون این

بنابر گزارش اداره کل مبارزه با بیماریهای وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در سال ۷۸ از ۴ مورد ابتلای قطعی به بیماری ۲ نفر فوت نموده اند و در سال ۷۹ نیز از ۲۳ نفر مورد قطعی ابتلا ۶ نفر فوت کرده اند و بالاخره در سال ۸۰ که اوج شیوع بیماری محسوب می شود از ۶۲ مورد ابتلای قطعی به بیماری ۷ نفر منجر به فوت شده است و فقط طی ۲ ماه اول سال ۸۱ از ۱۹ مورد محتمل مشخص شده است که ۴ مورد قطعاً به بیماری CCHF مبتلا شده و از این تعداد ۱ نفر فوت نموده است.

کانونهای عمده آلودگی در ایران در حال حاضر در استانهای سیستان و بلوچستان، اصفهان و گلستان می باشد و بیشترین موارد ابتلا در میان قصابان- دامداران و خانهای خانه داری بوده که بلافاصله بعد از ذبح گوسفند در منزل بتوسط قصاب، گوشت گوسفند آلوده را خرد و قطعه قطعه کرده بودند با توجه به آنکه در روز عید قربان و در مراسم مختلف مثل بازگشت زائرین از عتبات عالیات و عقیقه نمودن افراد مختلف، تعداد زیادی از مردم گوسفند قربانی می کنند و ذبح

خونگیری شده است رخ می‌دهد (۲۳،۱۳،۱). همچنین نقاط تحت فشار مثل محل‌هائی که برای اخذ فشار خون تورینکه بسته می‌شود بیشتر دچار خونریزی پوستی می‌شوند گاهی اوقات بقدری خونریزی بینی و هماتمز و ملنای بیمار شدید است که مجبور می‌شویم جهت جبران خون از دست رفته به بیمار خون تزریق نماییم و بالعکس گاهی اوقات شدت این خونریزی‌های به قدری کم و خفیف است که فقط منجر به پتشی مختصری می‌شود (۱۳). (حدود ۱۵٪ موارد) بیماران به دنبال خونریزی دچار تشنگی شدید، دل درد، کمر درد و آرتیاسیون می‌شوند (۱۲). در معاینه بیمار در ۱۰٪ موارد متوجه دیسترس تنفس بعلت خونریزی‌های ریوی می‌شویم. ضمناً با توجه به آنکه ویروس سیستم رتیکولوآندوتلیال را بصورت گسترده‌ای درگیر می‌کند، هپاتواسپلنومگالی (در ۳۳٪ موارد) تندرینس کبدی (۵۰٪ موارد) و تندرینس طحال و ایگاستر داریم (۱۲) هنگام بررسی ضربان قلب اگر بیمار دچار خونریزی شدید نشده باشد برادی کاردی پیشرفت نموده و بیمار برادی کاردتر می‌شود ولی در صورت بروز خونریزی تاکی کاردی ایجاد می‌شود نشانه‌های پیشرفت بیماری، ویرمی شدید، ترومبوسیتوپنی و لنفوپنی است و آنزیم AST افزایش می‌یابد علائمی که بر پروگنوز بد و مرگبار بودن بیماری دلالت می‌کند عبارتند از:

- پلاکت زیر بیست هزار

- PTT بیش از ۶۰ ثانیه

- AST بیش از ۲۰۰ و ALT بیش از ۱۵۰ (غالب اوقات

ALT,PT نرمال است) (۴)

با پیشرفت شدت بیماری و بروز DIC، خونریزی‌های بیمار غیر قابل کنترل شده و بیمار حجم قابل ملاحظه ای خون را از دست می‌دهد لذا دچار شوک و بدنبال آن نارسایی شدید کلیوی و اولیگوری-نارسائی کبد و هپاتیت ایکتریک نکروران و سندرم هپاتورنال و نارسائی شدید تنفسی و توقف قلبی شده و در همین تابلو فوت می‌نماید. خونریزی مغز نیز از علل اصلی مرگ در این بیماری می‌باشد (۴،۱۳).

هنگام اتوپسی بیمارانی که از بیماری CCHF فوت نموده اند در کبد نکروز اتوزینوفیلیک (اجسام کانسلمن^{۱۴})،

است که ویروس مستقیم وارد خون می‌شود و اثرات پاتوژن خود را ظاهر می‌کند در یک گزارش، متعاقب تنفس دهان به دهان و احیاء فرد بیمار، بیماری در عرض کمتر از ۴۸ ساعت در یکی از پرسنل پزشکی همراه با تب و خونریزی شروع شد (۱۳).

۲- مرحله قبل از خونریزی: شروع بیماری معمولاً بصورت ناگهانی بوده و همراه با تب و لرز و سردرد شدید می‌باشد. بیمار از میالژی شدید ژنرالیزه که بیشتر در پشت کمر و خلف ران ظاهر می‌شود و درد مفاصل و درد ایگاستر شکایت می‌کند (۱۴). تهوع، استفراغ، درد شکم، کاهش اشتها و اسهال خفیف آبیکی از دیگر شکایات بیماران است که در نهایت درد شکم بیشتر در ناحیه راست و فوقانی شکم لوکالیزه می‌شود. بیمار همزمان دچار تغییرات خلق و خوی می‌شود به این صورت که ابتدا بیقرار و آژیته و بداخلاق می‌شود ولی بعد از گذشت چند روز این حالت به سمت خواب‌آلودگی و سستی و رخوت و افسردگی پیش می‌رود. در معاینه بیماران برافروختگی صورت و قفسه سینه، کوزیکتیویت، پرخونی مخاط حلق و ضایعات پتشیال از نشانه‌های شایعی است که جلب نظر می‌کند (۱۲،۱۳). اغلب بیماران با توجه به تب بالا برادی کاردی داشته و گاهی اوقات علاوه بر کاهش ضربان قلب دچار افت فشار خون نیز می‌شوند در این مرحله گاهی اوقات هپاتومگالی نیز در این بیماران دیده می‌شود. در آزمایشات این مرحله ممکن است تنها لکوپنی و ترومبوسیتوپنی جلب نظر کند. در ۲۵٪ موارد پس از گذشت یک هفته از شروع علائم بیماری بهبودی ظاهر شده و بیماری تمام می‌شود ولی در ۷۵٪ موارد بیماری پیشرفت نموده و وارد مرحله بعدی می‌شود (۲۳).

۳- مرحله تظاهرات خونریزی دهنده: پس از گذشت ۱ تا

۱۰ روز از شروع بیماری و بطور متوسط از روز پنجم بیمار ناگهان دچار خونریزی می‌شود (۱۳). خونریزی بیمار بصورت هماچوری- ایپستاکسی- منومتروراژی- هماتمز، ملنا و خونریزی‌های لثه و ملتحمه چشم و گوش ظاهر می‌شود ولی شایعتر از همه خونریزی پوست و مخاط است که بصورت ضایعات پتشی پورپوریک ظاهر می‌شود خونریزی‌های پوستی غالباً در طول خط زیر بغل و زیر پستانهای خانم‌ها و در محل تزریق و محل‌هائی که قبلاً از آن مناطق از وریدهای سطحی

در جدول شماره (۱) معیارهای تشخیصی بالینی تب خونریزی دهنده کریمه کنگو ذکر شده است. چنانچه جمع امتیازات ۱۲ و یا بیشتر شود فرد بیمار بعنوان مورد احتمالی CCHF تلقی شده و تحت درمان قرار می‌گیرد (۱۳).

تشخیص آزمایشگاهی:

بعد از اخذ نمونه خون بیمار، سرم بیمار باید در یک ظرف در بسته و داخل یک نایلون سر بسته به آزمایشگاه ارسال شود. سایر ترشحات بدن بدون آنکه رقیق شود باید ارسال شوند (۳).

- CCHF بیماری برق آسا و کشنده ای است و بیمار قبل از آنکه فرصت ساختن آنتی‌بادی بر علیه ویروس عامل بیماری را داشته باشد با پیشرفت بیماری می‌میرد. لذا برای تشخیص زودرس بیماری باید ویروس عامل بیماری‌زا را از خون و بافت‌های بیوپسی شده جدا کرد. برای رسیدن به این منظور با استفاده از تکنیک RT-PCR می‌توان سکانس (توالی) ژن S ویروس را بطور موفقیت‌آمیز جدا نمود (۴، ۱۳، ۲۶).

- استفاده از PCR بر روی آنزیم ترانس کریپتاز معکوس، علاوه بر اینکه سریع، دقیق و حساس است و با توجه به آنکه RNA ویروس در این روش کاملاً غیرفعال می‌شود، خطر آلودگی کارمندان آزمایشگاه هم بسیار کم و در حداقل ممکن است (۲۶، ۱۲، ۳۰).

- روش دیگر تشخیص آزمایشگاهی بیماری یافتن آنتی ژنهای ویروس به طریق ELISA و یا IFA و یا اسمیر مستقیم و کشت از بافت بیوپسی شده کبد است محیط‌های کشت سلولی که برای جدا نمودن ویروس بکار می‌روند دارای تنوع زیادی هستند ولی در همه آنها بدلیل پایین بودن مقدار ویروس، یافتن و جدا کردن ویروس خصوصاً در پاساژ اول بسیار مشکل است (۴).

از دیگر روش‌های تشخیص بیماری استفاده از روش سرولوژی و یافتن آنتی بادی سرم افراد مبتلا بر علیه بیماری است. با توجه به آنکه حدوداً، یک هفته پس از شروع بیماری بدن انسان شروع به ساختن آنتی بادی بر علیه این ویروس می‌نماید می‌توان پس از گذشت این زمان از شروع بیماری به بعد از روشهای مختلف سرولوژیک مثل ELISA، IFA جهت یافتن آنتی بادی استفاده نمود. همانطور که قبلاً ذکر شد

بدون انفیلتراسیون سلول‌های التهابی دیده می‌شود و در طحال تکروز پولپ قرمز و سفید ایجاد می‌شود (۳) و به طور گسترده در تمام ارگانها خونریزی دیده می‌شود بطوری که درون معده و روده‌ها و احشاء پر از خون است (۱۲).

احتمال مرگ در هفته دوم به حداکثر میزان خود رسیده و بسته به عوامل مختلف که قبلاً ذکر شده از ۱۵ تا ۵۰٪ و حتی بیشتر تفاوت می‌کند (۱۳-۲۴).

۴- مرحله نقاهت: اگر پدیده‌های خونریزی باعث مرگ بیمار نشود از حدود روز دهم تا بیستم بیماری، بتدریج علائم بهبودی ظاهر می‌شود. در طی این مدت که حدوداً دو تا چهار هفته طول می‌کشد بیمار احساس خستگی و ضعف شدیدی دارد و خونریزی‌ها بتدریج بهبود می‌یابد و ضایعات پوستی بیمار کمرنگ می‌شود (۳-۲۱) با بهبود آزمایشات بیمار (CBC U/A) می‌توان بیماران را از بیمارستان مرخص کرد (۲۱) بهبودی بیمار تقریباً بدون عارضه است ولی گاهی اوقات عوارضی همچون آلوپسی توتالیس و یا نوروپاتی پریفرال و گزوروستومی ممکن است ایجاد شود که در نهایت تمام این عوارض پس از گذشت چندین ماه بهبودی می‌یابند (۱۲، ۴). افراد پس از یک بار ابتلا به بیماری CCHF تقریباً تا آخر عمر نسبت به ابتلا مجدد بیماری مصون می‌باشند (۱۲).

روند بیماری در طی حاملگی بسیار شدید تر از افراد دیگر است، بطوریکه ابتلا به بیماری در طی حاملگی توأم با خطر بالای مرگ و میر و سقط جنین می‌باشد.

تشخیص:

تشخیص بالینی - جهت تشخیص بالینی بیمار توجه به شرح حال و معاینه بیمار و اپیدمیولوژی بسیار مهم و کمک کننده است بطوریکه عواملی مثل حضور فرد در منطقه آندمیک، سابقه گزش کنه و یا تماس با خون و بافتهای دامها و انسانهای آلوده، شروع ناگهانی بیماری و علائمی مثل تب، سردرد، درد عضلانی همراه با دپانزهای خونریزی دهنده و خونریزی‌های پوستی و مخاطی و وجود علائم آزمایشگاهی مثل لکوپنی و ترومبوسیتوپنی به نفع وجود بیماری CCHF است (۷).

سلولهای خونی ایجاد شود، بیمار را بعنوان مورد محتمل CCHF تحت درمان قرار می‌دهیم (۱۳).

تشخیص افتراقی:

بیماریهای عفونی که در تشخیص افتراقی بیماری CCHF قرار می‌گیرند عبارتند از: مالاریا - سایر تب‌های خونریزی دهنده ویرال (مثل تب دره دریافت، تب زرد، تب ماریوگ، تب لاسا، تب هموراژیک ابولا، تب هموراژیک همراه با سندرم کلیوی - تب خونریزی دهنده آرژانتینی، تب خونریزی دهنده بولیویائی) لپتوسپیروز - تب کیو و سایر ریکتوزها لیستریوزیس، تیفوئید، شینگلوزیس - تب راجعه - هپاتیت فولمینانت - منگوکوکسی و از تشخیص‌های غیر عفونی نیز می‌توان به لوسمی - SIE (Systemic lupus Erythematose Immune Thrombocytopenic) ITP (Thrombotic thrombocytopenic purpura) و (Hemolytic Uremic syndrome) HUS اشاره نمود (۲۹).

درمان:

درمان حمایتی - اقدامات حمایتی درمانی برای بیماران عبارتند از: بستری فوری بیمار، با توجه به بروز شوک، تجویز مایعات جانشین شونده پلاسما، تجویز داروهای کاردیوتونیک و تجویز داروهای افزایش دهنده فشار خون تا حدی که جریان خون کلیوی حفظ گردد، البته (۲۵) با توجه به آنکه بیمار دچار سندرم نشت مایع از مویرگهاست به دنبال آن مستعد ابتلا به ادم ریوی می‌باشد هر چند که بیمار ظاهراً دچار دهیدراتاسیون و هیپوولمی است باید جداً از تجویز بی‌رویه مایعات به بیمار پرهیز کنیم و با کنترل دقیق حجم ادرار، مایعات تجویز شده باید به اندازه نیاز بیمار تجویز شود (۴) از دیگر سو با توجه به بروز DIC و ایجاد خونریزی قدم بعدی کنترل خونریزی بیمار است. در این مرحله با کنترل دقیق هماتوکریت و حجم خون و شمارش سریال پلاکتهای بیمار باید مراقب خونریزی بیمار بود و در صورت تشدید خونریزی نسبت به تزریق اجزاء خون مثل Packed RBC - پلاکت - (FFP) Cryoprecipitate , fresh frozen plasma اقدام نمود (۱۳، ۲۵). در صورتی که

این آنتی بادی‌ها از حدود روز هفتم بیماری در خون قابل شناسایی هستند و با گذشت زمان مقدار آنها بیشتر و بیشتر می‌شود و بعد از گذشت چندین هفته به حداکثر میزان خود می‌رسند. IgM حداکثر تا ۴ ماه در خون قابل اندازه گیری می‌باشد ولی در IgG تا ۵ سال هم همچنان در خون افراد مبتلا وجود داشته و قابل اندازه گیری است (۲۳، ۲۷، ۲۸).

• یکی از روش‌های بسیار موفق جهت جدا کردن روش تلقیح خون بیماران به داخل مغز موش است که اولین بار در سال ۱۹۷۶ توسط بوئنکو انجام شد. در این آزمایش بعد از گذشت ۳ تا ۶ روز از تلقیح خون انسان به مغز موش، ویروس CCHF قابل تشخیص است. در این مرحله جهت تشخیص ویروس از آزمایش مهار آگلوتیناسیون IFA ، EILSA یا نوترالیزاسیون استفاده می‌کنند (۴، ۱۲).

برای تشخیص صحیح تر و برای مراقبت از بیماری سه تعریف طبقه بندی شده (مظنون - محتمل - قطعی) وجود دارد:

- تعریف مظنون: شروع ناگهانی بیماری با تب+ درد عضلانی+ خونریزی+ یکی از علائم اپیدمیولوژیک
 - (سابقه گزش با کنه یا له کردن کنه با دست، تماس مستقیم با خون تازه یا سایر بافت‌های دام‌ها و حیوانات آلوده تماس مستقیم با ترشحات دفعی بیمار قطعی یا مشکوک به CCHF، اقامت یا مسافرت در یک محیط روستائی که احتمال تماس با دام‌ها وجود داشته اما یک تماس خاص تصادفی را نمی‌توان مشخص نمود.
 - تعریف محتمل: موارد مظنون+ ترومبوسیتوپنی (کاهش پلاکت کمتر از ۱۵۰ هزار در هر میلی لیتر خون) همراه با لکوپنی گلبول سفید کمتر از ۳۰۰۰ در هر میلی لیتر) یا لکوسیتوز (گلبول سفید بیش از ۹۰۰۰ در هر میلی لیتر
 - تعریف قطعی: موارد محتمل + تست سرولوژیک مثبت یا جدا کردن ویروس
- توجه: همانطور که قبلاً ذکر شد مطابق دستورالعمل کشوری موارد محتمل باید تحت درمان ریباویرین قرار بگیرند. ضمناً در صورتی که فاکتورهای خونی بیمار مظنون در روز اول بستری طبیعی باشد، بیمار را بمدت سه روز تحت نظر قرار می‌دهیم و چنانچه در طی این مدت ۵۰٪ کاهش در تعداد

تزریقی در دسترس باشد با همان دوز خوراکی دارد به صورت وریدی تجویز می‌شود.

الف: وجود علائم اختلالات سیستم اعصاب مرکزی: شامل تشنج، کوما، گیجی، اختلالات شدید رفتاری و علائم لترالیزه که نشان‌دهنده خونریزی مغزی می‌باشد.

ب: علائم اختلالات شدید متابولیک: شامل PH زیر ۷/۱، دهیدراتاسیون بیش از ۱۰٪ - فشار خون سیٹولیک کمتر از ۹۰mmHg، استفراغ شدید.

ج: علائمی که بدلیل اختلالات شدید بوده و با پیش آگهی بدی همراه است شامل:

- کاهش پلاکت‌ها به کمتر از صد هزار در هر میلی لیتر در سه روز اول شروع بیماری یا کمتر از بیست هزار در هر میلی لیتر در هر زمان دیگر

- هموگلوبین کمتر از ۷ میلی گرم در دسی لیتر

- علائم DIC شامل اختلالات PT, PTT و افزایش

(Fibrin Degridation Product) FDP

- نارسائی کبدی - نارسائی ریوی - ادم ریه یا نارسائی چند عضو (۱۳).

یکی از مهمترین عوارض جانبی ریباویرین آنمی همولیتیک است و در ۱۰٪ بیمارانی که ریباویرین را همراه اینترفرون جهت درمان هپاتیت C مصرف می‌کنند دیده می‌شود ولی از آنجا که شروع این آنمی طی یک الی دو هفته بعد از شروع درمان ظاهر می‌شود علیرغم آنکه بیماران دچار CCHF خودشان هم دچار افت هموگلوبین و آنمی هستند بدلیل کوتاه بوده دوره درمان می‌توان ریباویرین را با احتیاط و کنترل هموگلوبین بیمار تجویز نمود.

از دیگر عوارض مهم ریباویرین ایجاد انفارکتوس قلبی است که باز در بیماران آنمیک بیشتر گزارش شده است. لذا در صورت مصرف دارو در بیمارانی که ناراحتی قلبی دارند، بهتر است که طی درمان بیمار را از نظر بروز مشکلات قلبی و ریوی کنترل نمود.

یکی دیگر از مشکلات داروی ریباویرین آن است که مصرف آن در زمان حاملگی باعث بروز ناهنجاریهای جنینی و یا مرگ جنین می‌شود و جزء داروهای گروه X می‌باشد و مصرف آن در حاملگی و شیر دهی ممنوع است ولی علیرغم تراژون بودن دارو در صورتی که خانم حامله ای مبتلا به

بخواهیم جهت قطع تب بیمار از داروهای مسکن استفاده کنیم. باید جدا از تجویز آسپیرین خودداری نمائیم چراکه آسپیرین باعث اختلال عملکرد پلاکت‌ها و تشدید خونریزی می‌شود. ضمناً در صورت تجویز مقادیر زیاد خون باید از کلسیم تزریقی برای تصحیح اختلالات انعقادی و بهبود انقباضات و هدایت و نظم ضربان قلب استفاده شود (۱۳).

درمان اختصاصی:

جهت درمان اختصاصی CCHF استفاده از پلاسمای افراد ایمن تأثیر چندانی ندارد و تجویز آن در کوتاه نمودن طول مدت ویرمی، تب و علائم بالینی تأثیر چشمگیری ندارد. اخیراً استفاده از ایمونوگلوبولین اختصاصی بر ضد CCHF در تعداد محدودی از بیماران بلغاری استفاده شده است و ظاهراً نتایج امیدوارکننده‌ای داشته است ولی جهت قضاوت باید مطالعات بیشتری انجام شود (۴، ۱۰، ۲۵).

داروی ضد ویروسی ریباویرین که از داروهای مؤثر بر علیه بعضی از ویروسهای حاوی RNA است که بر روی ویروس CCHF هم در Invivo و هم در Invitro کاملاً مؤثر می‌باشد و استفاده از آن در کاهش تب و بهبود علائم بالینی بیماران از جمله جلوگیری از بروز خونریزی اثرات چشمگیری داشته است. این دارو با مهار سنتز mRNA ویروسی باعث مهار ریپلیکاسیون RNA ویروسی می‌شود و امروزه برای درمان بیماری CCHF توصیه می‌شود (۲۵، ۱۳).

باید بلافاصله بعد از تشخیص موارد محتمل بیماری، داروی ریباویرین را بمدت ۱۰ روز مطابق روش زیر شروع می‌کنیم. ابتدا ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بصورت یکجا (برای یک فرد بالغ ۲ گرم)

سپس ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۶ ساعت برای ۴ روز (برای یک فرد بالغ ۱ گرم هر ۶ ساعت برای ۴ روز) و سپس ۷/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۸ ساعت برای ۶ روز بعد (برای یک فرد بالغ ۵۰۰ میلی گرم هر ۸ ساعت برای ۶ روز) (۱۳، ۲۵، ۱۰).

در صورتیکه دارو طی شش روز اول بیماری استفاده شود میزان بهبودی ناشی از آن بسیار بالا و با نتایج درمانی بهتر همراه است. معمولاً برای درمان بیماری ریباویرین خوراکی را پیشنهاد می‌کنند و فقط در موارد زیر در صورتی که داروی

- تمام پرسنل بهداشتی که به اطاق بیمار رفت آمد می‌کنند باید از ماسک و گان یکبار مصرف استفاده کنند و در صورتی که از وسایل یکبار مصرف استفاده نمی‌شود باید قبل از آنکه این البسه به رخشویخانه ارسال شوند آنها را اتوکلاو نمود.

- کلیه وسایل آلوده به خون و ترشحات بدن بیمار و لباسهای بیمار که در حین بستری پوشیده و کلیه نمونه‌های خون و مایعات بدن که جهت انجام آزمایش از بیمار اخذ شده است باید جمع‌آوری شده و داخل کیسه‌های مخصوص قرار داده شوند و بدون آنکه کیسه سوراخ شود بر روی آنها برچسب مخصوص زده شود. موارد فوق قبل از قرار دادن داخل کیسه باید بامیعات ضد عفونی کننده و بلیچ ضد عفونی شوند (۳۳،۳۲).

- بعد از ترخیص بیمار تمام سطوح اطاق و وسایل موجود در آن اطاق باید ضد عفونی شوند.

بعد از ترخیص بیمار تمام سطوح اطاق و وسایل موجود در آن اطاق باید ضد عفونی شوند.

- پرسنل بهداشتی باید سعی فراوان کنند تا در حین انجام اقدامات تشخیصی و درمانی برای بیمار دچار زخم و خراش جلدی نشده و سوزن بدست آنها فرو نرود (خصوصاً تأکید می‌شود که از Recaping سرنگ‌ها جداً خودداری نماید) و اساساً باید پرسنل مشخص و معینی که قبلاً آموزش کافی داشته باشند وظیفه انجام اقدامات درمانی بیمار را به عهده داشته باشند و این وظیفه به عهده افراد مختلف و بی تجربه نباشد (۲۵،۲۴).

کموپروپیلاکسی: بهترین پروپیلاکسی، مراقبت از بیماران همراه با رعایت اقدامات لازم جهت پیشگیری از آلودگی کارکنان سیستم بهداشتی است البته این کار نه آسان و نه ارزان است ولی باید نهایت سعی و تلاش انجام شود تا اقدامات پیشگیری صحیح انجام شود (۳۴).

ولی به هر حال در مورد افراد زیر کموپروپیلاکسی با داروی ریبویرین توصیه شده است.

- افراد خانواده و یا پرسنل سیستم‌های بهداشتی که با ترشحات بدن فرد بیمار تماس داشته‌اند.

- پرسنل سیستم بهداشتی که در حین انجام اقدامات درمانی و تشخیصی سوزن آلوده به دستشان فرو رفته است.

CCHF شده و جان وی در خطر باشد باید دارو را همراه با رعایت سایر اقدامات درمانی حمایتی استفاده نمود.

در صورتی که خانم جوانی به بیماری مبتلا شود و حامله نباشد توصیه می‌کنیم که تا ۱۶ ماه بعد از اتمام مصرف داروها از حاملگی جلوگیری نماید همچنین در صورتی که جهت مرد بیمار مبتلا به CCHF دارو شروع می‌نمائیم و همسرش حامله باشد به بیمار توضیح کافی داده تا در حین مصرف دارو در صورت مقاربت و نزدیکی از کاندوم استفاده نمایند (۱۳).

در بیمارانی که خونریزی دارند حتی‌الامکان تا کنترل خونریزی، نباید آنها را جابجا نمائیم و با توجه به خطر بروز خونریزی و خطر انتقال بیماری، پس از تشخیص بیماری حتی‌الامکان از خونگیری‌های غیر ضروری اجتناب نمائیم (۱۳).

در پایان توجه به این نکته مهم است که در دوره نقاهت بیماری غالباً طولانی و سیر بهبودی بسیار کند و آهسته است و بیمار ممکن است تا چندین هفته پس از بیماری به وضعیت عادی بازنگردد (۱۳،۱).

پیشگیری و کنترل:

ایزولاسیون بیماران- ویروس CCHF هم از طریق تماس خانگی و هم بصورت بیمارستانی منتقل می‌شود و خون و محتویات استفراغ بیمار شدیداً آلوده کننده بوده و باعث انتقال بیماری می‌شود. مهمترین راه انتقال عفونت به پرسنل سیستم بهداشتی فرو رفتن سوزن آلوده حین عمل جراحی و یا حین خونگیری است. (۳) در مواقعی که بیمار مبتلا به CCHF با مشکل تب و درد شکم و خونریزی مراجعه می‌کند گاهی اوقات سریعاً به اطاق عمل جراحی فرستاده شد و لاپاراتومی می‌شوند که البته همه بیماران که به این گونه لاپاراتومی شده اند متعاقب لاپاراتومی فوت کرده اند و در موارد معدودی جراح و پرسنل اطاق عمل هم مبتلا شده اند (۳). لذا باید بیماران مشکوک به CCHF و یا حتی بیمارانی که با مشکل تب و خونریزی مراجعه می‌کنند را ایزوله نمود و در مورد آنان قوانین جداسازی و ایزولاسیون مطلق + رعایت شود یعنی که مسائل زیر دقیقاً رعایت شوند:

- بیمار باید در اطاقی در خصوصی بستری شده و درب اطاق همیشه بسته باشد (۳۱،۴).

- پوشیدن چکمه و دستکش و یا لباسهای محافظت کننده جهت پیشگیری از گزش کنه. در صورت عدم وجود چکمه، بهتر است پاچه شلوار خود را داخل جوراب خود نمایند.

- کنترل مداوم لباسها و کفشها و مناطق مرطوب و پر موی بدن از نظر وجود کنه و در صورت مشاهده کنه آنرا با دست بدون دستکش له نکنند.

- هنگام مشاهده کنه بر روی پوست بدن خود باید آن را آهسته و آرام و بوسیله یک موچین یا پنس از بدن خود جدا کنید برای این کار به آهستگی کنه را با موچین گرفته و به آرامی و با یک سرعت ثابت آن را از پوست جدا کنید.

در صورت پیچاندن کنه و یا کندن سریع کنه، قسمت دهانی کنه داخل پوست باقی مانده و باعث ایجاد عفونت ثانویه در آن محل می شود.

بعد از خروج کنه، زخم را تمیز نموده و آن را با یک ماده ضد عفونی کنید. بسیاری از افراد در صورت مشاهده کنه روی پوست بدن خود از روشهای سنتی و خانگی مثل استفاده از آتش کبریت و آتش سیگار- لاک ناخن و ژل روغنی جهت جدا نمودن کنه استفاده می کنند ولی باید دانست که در صورت استفاده از این روشها، کنه محتویات روده خود را به داخل جریان خون انسان می ریزد و با رگورژیتاسیون روده کنه، احتمال انتقال بیماری CCHF به انسان بیشتر می شود (۳۴).

در مورد پیشگیری از بیماریها در کشتارگاهها و مراکز نگهداری دامها نیز رعایت اقدامات زیر ضروری است:

- دامداران و پرورش دهندگان شترمرغ باید از خطر وجود بیماری و روشهای صحیح کنترل عفونت و حفاظت شخصی در برابر گزش کنه آموزش کافی داشته باشند (۴).
- باید قبل از وارد نمودن دامها و یا شترمرغ به کشتارگاهها آنها را از بقیه گله جدا نموده و قرنطینه کرد و با استفاده از سموم کنه کش مثل سموم پیرتروئیدی آنها را سمپاشی کرده و پس از ۱۲ تا ۱۴ روز که بقایای سم از بدن آنها دفع شد، حیوان را به کشتارگاه اعزام نمایند. علت توصیه استفاده از سموم پیرتروئیدی اثرات شدید کشندگی کنه، مسمویت زدائی سریع و نیمه عمر کوتاه این سموم در بدن پستانداران است (۱۲).

دوز پیشنهاد شده جهت پروفیلاکسی mg ۲۰۰ هر ۱۲ ساعت به مدت ۵ روز می باشد (۲۵).

سایر اقدامات لازم در جهت پیشگیری و کنترل بیماری: یکی از مؤثرترین استراتژی های پیشگیری از ابتلا به عفونت آن است که مانع گزش کنه شویم و با توجه به تنوع فراوان و انتشار گسترده کنهها باید در وهله اول با استفاده از داروهای کنه کش مثل هیپوکلریت ۲٪ و با ترکیبات پیرتروئیدی سعی کنیم که در مناطق آلوده کنهها را از بین ببریم. هنگامی که این سموم با مقدار ۵۰ تا ۱۰۰ لیتر در هر هکتار استفاده شوند، احتمال باقی ماندن کنه در این زمینها بسیار کم می شود. ضمناً افرادی که در مناطق آندمیک زندگی می کنند و یا به مناطق آندمیک سفر می کنند باید روشهای محافظت از خود در مقابل کنه را بیاموزند و آنها را رعایت کنند. مهمترین اصول حفاظت شخصی در برابر گزش کنه آنست که در مناطق آندمیک هنگام خروج از منزل خصوصاً وقتی که به جنگل و علفزارهای بلند که کنه در آنجا زیاد است می رویم، اقدامات زیر را انجام دهیم (۱۲).

- استفاده از داروهای دور کننده حشرات + نظیر DEET (N,N-Diethyl.m.toluamide) هنگام خروج از منزل داروی DEET که بر روی پوست بدن افراد اسپری و یا مالیده و یا آغشته می شود مانع از آن می شود که کنه به انسان نزدیک شود. این دارو در صورتی که بصورت مداوم و با غلظتهای بالاتر از ۱۰٪ استفاده شود ممکن است باعث بروز تشنج در کودکان شود. بهمین دلیل مصرف غلظتهای بالاتر از ۱۰٪ آن برای کودکان ممنوع است. جهت کاهش بروز عوارض جانبی آن توصیه می شود که DEET فقط در نقاطی از پوست استفاده شود که در معرض گزش کنه قرار دارند و تا حد امکان از غلظتهای بالا استفاده نشود. همچنین توصیه می شود که کودکان بعد از استفاده دست خود را به دهان نبرده و به چشم خود نمالند. ضمناً از استفاده از آن در محل های زخم و التهاب پوستی اجتناب شود و هنگام مراجعت منزل بقایای DEET را از پوست شستشو داده و در صورت بروز حساسیت با پزشک تماس بگیرند (۴، ۱۲).

- پوشیدن لباسهای آغشته به پرمترین هنگام خروج از منزل

پرستاران- کارکنان بیمارستانی و آزمایشگاهها درمورد بیماری- راههای انتقال و کنترل آن بعنوان یک عفونت بیمارستانی آموزش دیده باشند (۳۵،۱۳).

نقش ویروس CCHF در تولید سلاح‌های بیولوژیک و

بیوتروریسم:

اکثر ویروس‌های عامل ایجاد تبهای خونریزی دهنده مثل تب زرد- تب دره دریافت- تب خونریزی دهنده کریمه کنگو - تب لاسا و بیماری ابولا و ماریبوگ چون از طریق آئروسول قابلیت انتشار دارند می‌توان از آنها در مقاصد نظامی و سلاح‌های بیولوژیک استفاده نمود و از آنجا که ویروس‌های ایجاد کننده تبهای هموراژیک موجب موربیدیتی بالا و در بعضی افراد باعث مرگ می‌شود و بدلیل آنکه این ویروس‌ها براحتی در محیط کشت سلولی رشد نموده می‌توان به میزان بالائی آنها را تکثیر نمود لذا می‌توان از آنها به صورت تسلیحات بیولوژیک استفاده کرد. در میان این ویروسها فیلوویروس‌ها مثل ویروس ماریبوگ و ابولا بدلیل آنکه روش تهیه راحت داشته و قدرت آلوده کنندگی زیادی دارند و از طرفی بعلت آنکه واکسن و داروی مناسبی برای آنها تابحال شناخته نشده است، بسیار خطرناک و منجر به مرگ و میر زیادی می‌شوند. پس بهترین کاندیدا جهت تهیه سلاح بیولوژیک از میان خانواده ویروس‌های هموراژیک می‌باشند. در مورد استفاده از ویروس CCHF بعنوان یک سلاح بیولوژیک گفته می‌شود که فقط محققین روسی تحقیقاتی روی آنها انجام داده و آنرا بعنوان یک سلاح بیولوژیک ارزیابی نموده اند ولی چون خانواده ویروس‌های بونیاویریده به حرارت، خشکی و اشعه ماورای بنفش حساس هستند واز طرفی داروی مؤثری مثل ریبویرین بر علیه آن وجود دارد کاندید مناسبی برای استفاده آن در تولید سلاح‌های بیولوژیک نیست (۳۶).

• حتی الامکان هنگام ذبح حیوانات از دستکش استفاده شود و در صورت وجود زخم در دست افرادی که حیوانات را ذبح می‌کنند نباید دست آنها با خون آلوده تماس داشته باشند.

در مورد استفاده از واکسن برای انسانها جهت پیشگیری از ابتلا به بیماری CCHF باید گفت که در حال حاضر در کشورهای اروپای شرقی واکسن مشتق شده از مغز موش که با فرمالین غیر فعال شده است طراحی شده و در کشور بلغارستان این واکسن در افراد پرخطر مثل دامداران استفاده شده است ولی هنوز ایمنی و اثربخشی آن تأیید نشده است (۲۵).

در پایان ذکر این نکته لازم است که جهت کنترل و پیشگیری از اپیدمی شدن بیماری نقش یک نظام Surveillance قوی و وجود روش‌های عملیاتی مناسب با استفاده از امکانات شبکه‌های بهداشتی درمانی بسیار مهم و ضروری است.

بطوریکه بتوان بر اساس اصول بیماریابی، تشخیص به موقع بیماری، درمان مناسب و افزایش آگاهی در زمینه راههای سرایت و پیشگیری و هماهنگی بین بخشی مناسب ارگانهای ذریبط مرتباً "Index Case"ها را تشخیص داده و به موقع از انتشار بیماری و ایجاد اپیدمی جلوگیری نموده و اپیدمی‌های ایجاد شده را نیز با حداقل مرگ و میر کنترل نمود.

جهت بیمار یابی باید برای کلیه پزشکان و بهورزان و کسانی که اولین بیمار را ویزیت می‌کنند با علائم بیماری کاملاً آشنا شده باشند و بر اساس تعریف استاندارد موارد مشکوک - محتمل و قطعی بیماری به صورت فوری و با تلفن گزارش شود و نمونه سرم بیماران به آزمایشگاههای رفرانس که از قبل مشخص شده است ارسال گردد.

جهت درمان مناسب باید داروی ریبویرین حداقل در مراکز استانهای سراسر کشور موجود باشد تا در اسرع وقت برای موارد محتمل و قطعی درمان شروع شود و برای جلوگیری از ایجاد اپیدمی‌های بیمارستانی باید کلیه پزشکان-

منابع

1. Peters CJ. Bunyaviridae in principles and practice of infection disease. Mandel. C, Douglas. R, Bennett. J. Philadelphia. Churchill living stone. 2000. 1849-1854.
2. Shope RE. Bunyaviridae. Rift valley fever and crimean congo hemorrhagic fever in Tropical infectious disease, principles , pathogenes and practice. Current RI, walker DH, weller PF et al. New York. WB saunders. 1999. 1213-1217.
3. Pana A, Bozovi B, Pavlidou V, et al. Genetic detection and isolation of crimean - congo hemorrhagic fever virus in kosovo, Yugoslavia. Emerg Infect Dis (United States), Aug 2002,(8) 8 p852-4.
4. Cromik MC, Fisher HB, Hoch SP. Crimean-cong hemorrhagic fever in Hunters Tropical Medicine. Strickland GT philadelphia. WB saunders. 2000. 284-288.
5. Morikawa S, Qing T, Xinqin Z, et al. Genetic diversity of the M R N A segment among Crimean- congo hemorrhagic fever virus isolates in China.
6. Papa A, Ma B, Kouidou S, et al. Genetic characterization of the M R NA segment of Crimean Congo hemorrhagic fever virus Strains, China. Emerg Infect Dis (United States). Jan 200,8(1): 50-3.
7. Sanchez AJ Vincent MJ, Nichol ST characterization of the glycoproteins of Crimean Congo hemorrhagic fever virus. J virol (United States), Jul 2002, 76(14) p 7263 -75.
8. bridgen A ,dalrymple AD, Elliott RM dugbe nairovirus S segment: correction of published sequence and comparison of five isolates. Virology (United States), Mar 15 2002, 294(2) p364-71.
9. Bhagat CI, Lewer M, Prins A, et al. Effects of heating plasma at 56 degrees C for 30 min and at 60 degrees C for 60 min on routine biochemistry analytes. Ann Clin Biochem (England), Nov 2000,37 (Pt6) p802-4.
10. Crimean - Congo hemorrhagic fever. Fact sheet No 208 Nov. 2000. <http://www.WHO.Int/inf-fs/en/fact.html>.
11. Williams RJ. AI- Busaidy S, Mehta FR, et al. Seroepidemiological and tick survey in the Sultanate of Oman. Trop Med Int Health(England), Feb 2000, 5(2) P99-106.
۱۲. منیری رضوان - دسته گلی ، کامران - نوروزی ، مهدی : تب خونریزی دهنده کریمه کنگو - تهران - مؤسسه فرهنگی انتشاراتی تیمورزاده - نشر طبیب - چاپ اول سال ۱۳۸۰.
۱۳. دستورالعمل مراقبت بیماری تب خونریزی دهنده کریمه - کنگو (CCHF) وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی معاونت سلامت - مرکز مدیریت بیماریها - اداره مبارزه با بیماریهای قابل انتقال بین انسان و حیوان.
14. Verwoerd DJ ostrich diseases. Rev Sci Tech. Aug 2000.19(2) p638-61.
15. Verwoerd DJ, Olivier A, Gummow B, et al. Experimental infection of vaccinated slaughter ostriches in a natural, open - air feedlot facility with virulent newcastle disease virus. A vian Dis (United states), Jul- Sep 1999, 43(3) p442-52.
16. Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, et al. Experimental infection of ostriches with crimean- Congo haemorrhagic fever virus. Epidemiol Infect (England), Oct 1998, 121(2): 427-32.
17. Weber DJ, Rutala WA risks and prevention of nosocomial transmission of rare zoonotic diseases. Clin Infect Dis (United Ststes), Feb 1 2001, 32(3): 446-56.
18. Borchert M, Boelaert M, Sleurs H, et al. Viewpoint: filovirus haemorrhagic fever outbraeks: much ado about nothing? Trop Med Int Health (England), May 2000, 5(5) p318-24.
۱۹. دکتر آصفی ، ولی اله. مطالعه بالینی ۶۰ مورد بیمار مبتلا به سندرم خونریزی دهنده عفونی در استان آذربایجان شرقی، مجله نظام پزشکی، سال چهارم (۱۳۵۳) ، شماره ۳ صفحه ۱۸۲ تا ۱۸۸.
20. Saidi S, Casals J, Faghihi MA. Crimean hemorrhagic fever- Congo (CHF-C) virus antibodies in man, and in domestic and small mammals in Iran. Am J Trop Med & Hyg. 1975: 24(2): 353-57.
21. Ardoin A , Karimi Y. Foyer de purpyra thrombocytopenique en Iran dans J, Azerbaida Jan de lest, Med Trop - 1982, 40(3): 219-26.

۲۲. دکتر چینی کار، صادق و همکاران، بررسی سرولوژیک انسان و دام‌های مشکوک به بیماری تب هم‌سورادیک کریمه کنگو به روش الیزای اختصاصی در نقاط مختلف ایران. مجله حکیم زمستان ۱۳۸۰ - شماره ۴ - صفحه ۲۹۵-۳۰۰.

23. Peters, CJ. Infections caused by arthropod and rodent born virus. Branwald E, Fauci A, kasper D. *Harrisons Principles of internal medicine* New York, Mc crowhill 2001; p: 1152-1166.

24. Simpson B, Celfand S. Uncommon cause of nosocomial infections. *Hospital Epidemiology and infection control*. Glen May hall C. williams and wilkins 1996; p: 475-6.

25. CDC management in patients with suspected virus hemorrhagic fever. [http:// www. Cdc gov/epo/mmwr/preview/mmwrht.l/00037085.html](http://www.Cdc.gov/epo/mmwr/preview/mmwrht.l/00037085.html).

26. Drosten C, Gottig S, Schilling. S. et al. Rapid detection and quantification of RNA of ebola and Marburg viruses, lassa virus, Crimean - Congo hemorrhagic fever virus, rift valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real - time reverse transcription- PCR. *J Clin Microbiol* (Unites Stats), Jul 2002,40(7) p2323-30.

27. Saijo M, Qing T, Niikura M, et al. Immunofluorescence technique using HeLa cells expressing recombinant uncleoprotein for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean - Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin microbiol* (United States), 2002; 40(2).

28. Saijo M, Oing T, Niikura M, et al. Recombinant uncleoproteion- based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean- Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol* (United States) 2002; 40(5): 1587-91.

29. Benenson SA. *Control of communicable disease manual*. Washington. American public health Association 1995; p: 51-53.

30. Burt FJ, Leman PA. Smith LF, et al. The use of a reverse transcription- polymerase chain reaction for the detection of viral uncleic asid in the diagnosis of Crimean- Congo haemorrhagic fever. *J Virol Methods* (Netherlands) 1998; 70(2): 129-37.

31. Sang RC, Dunster LM the growing threat of arbovirus transmission and outbreaks in Kenya: a review. *East Afr Med J*(Kenya) 2001; 78(12): 655-61.

32. John hopkins - viral hemorrhagic fever. [http://hopkins. Biodefense- org/prevention/VHF: html](http://hopkins.Biodefense-org/prevention/VHF:html).

33. Nur YA, Groen J Heuvelmans H, et al. an outbreak of west Nile fever among migrants in kisangani, democratic republic of Congo 61(6): 885-8.

34. Isaacson M viral hemorrhagic fever hazards for travelers in Africa. *clin Infect Dis* (Unites States), Nov 15 2001,33 35.

35. Das P infectious disease surveillans update. *Lancet Infect Dis* (VS), Feb 2002 2(2) p69.

36. JAMA. hemorrhagic fever virus as biologic weapons. [http://Jama. Org/ issues/ V 287 r 18 /flu/ Jst 2000b. html](http://Jama.Org/issues/V287r18/flu/Jst2000b.html) ACP- ASIm. Bioterrorism Resource comter.