

بسمه تعالی  
وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی  
معاونت بهداشت  
مرکز مدیریت بیماری های واگیر  
انستیتو پاستور ایران

(پیش نویس)

# دستورالعمل کشوری حذف هاری

## انسانی در ایران

اداره زئونوز، مرکز رفانس هاری

مهر ۱۳۹۵

اللَّهُمَّ  
الْحَمْدُ لِلَّهِ  
الْحَمْدُ لِلَّهِ  
الْحَمْدُ لِلَّهِ

## پیشگفتار:

این مجموعه نتیجه تلاش اساتید انستیتو پاستور ایران و مرکز مدیریت بیماری ها می باشد و بالغ بر یک سال برای تدوین این مجموعه تلاش شده است. امید است در راستای حذف هاری در کشور همه دستگاه ها اقدامات جدی انجام دهند تا دیگر شاهد ابتلا افراد به این بیماری کشنده که هنوز بشر توانایی درمان موارد مبتلا را ندارد، نباشیم. نویسندگان این مجموعه تشکر فراوان از کارشناسان مراکز درمان پیشگیری هاری را دارند که به عنوان اولین خط مبارزه با این بیماری در انسان اقدامات درمان پیشگیری را با تمام مشکلات و با ایثار وصف نشدنی انجام می دهند، و تشکر بسیار از کارشناسان زئونوز شهرستان ها به خاطر پیگیری و نظارت بر مراکز درمان پیشگیری هاری، و همچنین تشکر از کارشناسان زئونوز استانی که نظارت و پیگیری مراکز بهداشت شهرستان ها را انجام می دهند، را دارند.

با توجه به پیشرفت علم و آشکار شدن خیلی از ابهامات در مورد مخازن حیوانی هاری در نیا، حیوان گزیدگی و عوارض آن، جنبه های مختلف اپیدمیولوژیک مخازن حیوانی و حیوان گزیدگی و هاری، پاسخ ایمنی، ویروس شناسی و مشخصات ژنتیک آن، بیماریزایی و تکنیک های تشخیصی، و بالاتر از اقدامات درمان پیشگیری این مجموعه را به نوبه خود استثنایی کرده است.

امید است با پیگیری های جدی توسط همه دست اندرکاران حذف این بیماری در تمام کشور در انسان صورت گیرد و بخصوص در مناطقی که سال ها این بیماری را در انسان نداریم همچنان موارد مبتلا اتفاق نیافتد و در مناطقی که در چند سال اخیر مواردی مشاهده شده است دیگر شاهد ابتلا افراد نباشیم.

در پایان نویسندگان این مجموعه از مسئولین و کارشناسان سایر ارگان ها به دلیل حمایت و تلاش و ارتقا برنامه کنترل و حذف هاری در گروه هدف خود تشکر و آرزوی موفقیت می کند. رهنمودهای شما موجب ارتقا این مجموعه در چاپ های بعدی خواهد شد.

## نویسندگان :

علیرضا غلامی	مریم فاضلی	فیروزه فرح تاج	فرزانه شیخ الاسلامی
فاطمه جهان بخش	روزبه بشر	جمشید پورمظفری	محمد رضا شیرزادی

---

فهرست

---

بخش ۱: مقدمه و اهمیت بیماری

مقدمه.....  
اهمیت بیماری هاری.....  
روش‌های برآورد بار بیماری هاری.....  
برآورد بار جهانی هاری.....

بخش ۲: تاریخچه

تاریخچه هاری در ایران و جهان.....

بخش ۳: اپیدمیولوژی هاری و حیوان‌گزیدگی

خلاصه.....  
بخش اول: اپیدمیولوژی هاری.....  
راه‌های انتقال ویروس هاری.....  
خطر هاری در مناطق جغرافیایی مختلف.....  
هاری در آسیا.....  
هاری در خفاش.....  
هاری در کودکان.....  
خطر هاری برای مسافران.....  
طبقه‌بندی کشورهای براساس خطر هاری.....  
توصیه به مسافران و ساکنین براساس سطح خطر ابتلا به هاری.....  
بلايای طبیعی تغییر در تماس انسان و حیوان و هاری.....  
شهرنشینی و بیماری‌های عفونی.....  
تغییرات آب و هوایی و تاثیر آن بر بیماری‌های عفونی.....  
خطر بیماری‌های نوپدید و بازپدید نادیده‌انگاشته شده زئونوز در کشورهای توسعه‌یافته صنعتی.....  
جابجایی بین‌المللی حیوانات.....  
جابجایی بین‌المللی سگ، گربه، موش خرما از کشورهای با خطر هاری.....  
خطر جابجایی حیوانات خانگی و آلوده شدن سگها.....  
افراد حساس و در معرض خطر هاری.....

.....	طبقه بندی لیساویروس ها
.....	فیلوگروپ
.....	ملکولار اپیدمیولوژی لیسا ویروس ها
.....	مولکولار اپیدمیولوژی هاری
.....	دینامیک ویروس هاری
.....	واریانت های هاری در ایران
.....	وضعیت حیوان گزیدگی در جهان
.....	حیوان گزیدگی در ایران
.....	گزش منجر به هاری انسانی ایران
.....	اپیدمیولوژی حیوان گزیدگی
.....	عوامل موثر در حیوان گزیدگی
.....	حیوانات دخیل در چرخه هاری در ایران
.....	حیوانات حساس به هاری
.....	مخازن بیماری هاری
.....	مخازن بیماری در ایران
.....	برنامه ملی کنترل حیوان گزیدگی و هاری در انسان
.....	تعاریف عفونت های شایع و حیوان گزیدگی
.....	حیوان گزیدگی
.....	عفونت های ناشی از حیوان گزیدگی
.....	عفونت زخم های ناشی از گزش سگ
.....	زخم های ناشی از گزش گربه
.....	منابع

#### بخش ۶: ویروس شناسی

.....	خانواده رابدوویریده
.....	ویروس هاری
.....	ساختار ژنومی
.....	بیماریزایی ویروس هاری

چرخه زندگی ویروس هاری.....

مراحل ورود ویروس هاری به درون سلول میزبان.....

مکانیسم اتصال و نفوذ ویروس به درون سلول میزبان.....

ورود ویروس به داخل سلول و بی پوشش شدن.....

همانندسازی، رونویسی و بیان پروتئین در ویروس هاری.....

تکمیل چرخه زندگی و جوانه زدن ویروس.....

پاسخ سلول میزبان به عفونت ویروسی هاری.....

پاسخ های ایمنی ذاتی به ویروس هاری.....

پاسخ ایمنی ذاتی در بافت محیطی.....

پاسخ ایمنی ذاتی در سیستم عصبی.....

تهاجم ویروس هاری به پاسخ اینترفرونی در نرون های آلوده.....

عملکرد ویروس هاری در سلول های عصبی.....

پاسخ های ایمنی اکتسابی به ویروس هاری.....

پاسخ ایمنی اختصاصی ویروس هاری در بافت محیطی.....

عملکرد ویروس هاری در مقابل سلول های سیستم ایمنی.....

ورود سلول های T به سیستم عصبی آلوده به ویروس هاری.....

تخریب سلول های T در سیستم عصبی (NS) آلوده به ویروس هاری.....

پاسخ سیستم ایمنی به عفونت ویروس هاری.....

نقش دوگانه اینترفرون در ویرو لانس ویروس هاری.....

نتیجه گیری.....

منابع.....

#### بخش ۷: پاتوژنز و پاتولوژی ویروس هاری

پاتوژنز.....

پاتولوژی.....

یافته های ماکروسکوپیک.....

پاتولوژی سیستم عصبی مرکزی.....

التهاب.....

..... آسیب و مرگ سلولی.....  
..... اجسام نگری و لیسایس.....  
..... فرآیند تخریب سلول عصبی.....  
..... گسترش آنتی ژن ویروس هاری.....  
..... منابع.....

### بخش ۸: راه‌های انتقال

..... تعریف گزش.....  
..... انواع تماس.....  
..... مواجهه با گزش.....  
..... مواجهه بدون گزش.....  
..... مواجهه انسان به انسان.....

### بخش ۹: علائم بالینی

..... علائم بالینی در انسان.....  
..... دوره‌ی کمون.....  
..... علائم اولیه.....  
..... هاری خشمگین.....  
..... هاری فلجی.....  
..... یافته‌های غیر عصبی.....  
..... مدیریت جسد آلوده پس از مرگ.....  
..... علائم بالینی بیماری هاری در حیوانات.....  
..... مقدمه.....  
..... علایم بالینی بیماری هاری در سگ.....  
..... علائم بالینی بیماری هاری در گربه.....  
..... علائم بالینی بیماری هاری در گرگ.....  
..... علائم بالینی بیماری هاری در روباه.....  
..... علائم بالینی بیماری هاری در شغال.....  
..... علائم بالینی بیماری هاری در گاو.....

علائم بالینی بیماری هاری در گوسفند و بز.....  
علائم بالینی بیماری هاری در اسب.....  
هاری در پرندگان.....  
هاری در جوندگان.....  
علائم بیماری هاری در شتر.....  
منابع.....

### بخش ۱۰: تشخیص

تشخیص بالینی.....  
یافته های تصویر برداری.....  
یافته های آنسفالوگرافی.....  
جمع آوری نمونه های مختلف.....  
تشخیص آزمایشگاهی.....  
روش نمونه گیری مغز پس از مرگ.....  
تشخیص های افتراقی.....

### بخش ۱۱: درمان و پیشگیری

درمان.....  
پروتکل درمان هاری انسانی.....  
درمان موضعی زخم.....  
تزریق واکسن هاری.....  
روشهای تزریق واکسن هاری.....  
برنامه واکسیناسیون در صورت عدم مراجعه به موقع.....  
درمان پیش گیرانه پیش از مواجهه.....  
افراد حساس و در معرض خطر هاری.....  
واکسیناسیون پیش از مواجهه.....  
تزریق های یادآور پس از واکسیناسیون پیش از مواجهه.....  
جلوگیری از بروز مواجهه با ویروس هاری با افزایش آگاهی.....  
خطر و پیشگیری از هاری در پی مواجهه با ویروس.....



موارد که نیاز به توجه بیشتر و منع مصرف دارد.....  
سرکوب سیستم ایمنی.....  
بارداری.....  
حساسیت به واکسن‌های هاری.....  
جلوگیری از مواجهه با ویروس هاری از طریق افزایش آگاهی، نگرش و عملکرد جامعه.....  
خطر و پیشگیری از هاری در پی مواجهه با ویروس.....  
بخش ۱۲: واکسن‌ها و ایمونوگلوبولین‌ها

تاریخچه.....  
انواع واکسن.....  
اهمیت واکسن هاری.....  
واکسن‌های هاری انسانی و دامی.....  
قابلیت دسترسی.....  
تولید واکسن.....  
سویه‌های ویروسی و سلول‌های مورد استفاده در ساخت واکسن هاری.....  
واکسن‌های ترکیبی و نسل جدید.....  
واکسن‌های مورد تایید سازمان بهداشت جهانی.....  
واکسن سلولی دیپلوئید انسانی.....  
واکسن سلولی تخلیص شده جنین مرغ.....  
ایمونوگلوبولین انسانی اختصاصی ضد هاری.....  
ایمونوگلوبولین هاری مورد تایید سازمان بهداشت جهانی.....  
تاثیر و ایمنی زایی فرآورده‌های بیولوژیک بر علیه هاری.....  
تاثیر پروفیلاکسی پس از مواجهه: مطالعات بر روی انسان.....  
عوارض واکسن‌های ضد هاری و فرآورده‌های بیولوژیک.....  
واکسن تهیه شده از سلول‌های دیپلوئید انسانی.....  
**PCECV**  
**HRIG**  
تاثیر پیشگیری پس از مواجهه: مطالعات حیوانی.....  
ایمنی زایی پیشگیری پس از مواجهه.....

بخش ۱۳: نقش حیوانات در انتقال هاری

..... حیوانات وحشی

..... سگ‌های اهلی، گربه‌ها و موش‌های خرما.

بخش ۱۴: نظام مراقبت

..... تعریف و طبقه‌بندی هاری انسانی

..... مدیریت و گزارش عوارض واکسن و سرم ضد هاری

..... کنترل و پیشگیری هاری در ایران

..... فعالیت مراکز سلامت و مراکز بهداشتی درمانی

..... وظایف سایر نهادها و سازمان‌ها

..... اختصارات

## بخش ۱:

### مقدمه و اهمیت بیماری

#### □ مقدمه

علی رغم کشف روش‌های درمان بسیاری از بیماری‌هایی که قبلاً درمان ناپذیر بوده‌اند، هنوز هاری به عنوان یک بیماری کشنده مطرح و اهمیت جهانی خود را حفظ کرده است. با توجه به اینکه بیش از ۱۰ سال از آخرین دستورالعمل حیوان‌گزیدگی و هاری گذشته است تدوین و بازنگری این دستورالعمل در سال ۱۳۹۴ با توجه به آخرین توصیه‌های سازمان جهانی بهداشت، متون، اطلاعات و مقالات در دسترس در خصوص اپیدمیولوژی و کنترل حیوان‌گزیدگی و هاری در دنیا، خلاصه بیولوژی و ویروس هاری، جدیدترین اطلاعات در مورد واکسن‌ها و سرم ضد هاری و آخرین توصیه‌ها و روش‌های درمان بیماران مبتلا به هاری توسط اداره زئونوز مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر تدوین و در کمیته‌ی کشوری حیوان‌گزیدگی و هاری مطرح و مورد بازبینی قرار گرفت.

#### □ اهمیت بیماری هاری

- میزان کشندگی بالا (صددرصد)، به طوری که پس از ظهور علائم بالینی چه در انسان و چه در حیوان، قابل درمان نبوده و بیمار محکوم به مرگ خواهد بود.
- هاری یکی از بیماری‌های قدیمی در انسان می‌باشد که موجب مرگ همه موارد مبتلا می‌گردد.
- هاری در همه مناطق دنیا به جز قطب جنوب وجود دارد ولی بیش از ۹۵٪ موارد مرگ و میر ناشی از این بیماری در آسیا و آفریقا رخ می‌دهد.
- براساس آمار منتشره از سوی سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۵، تخمین زده می‌شود سالانه بالغ بر ۵۹۰۰۰ نفر به دلیل ابتلا به هاری در دنیا جان خود را از دست می‌دهند.
- اگرچه همه گروه‌های سنی به هاری حساس می‌باشند ولی در کودکان ۵-۱۵ سال این بیماری شیوع بیشتری دارد.
- از آن جایی که این بیماری بیشتر در مناطق فقیرنشین رخ می‌دهد بسیاری از موارد گزارش نشده، لذا آمار دقیقی از موارد ابتلا وجود ندارد.
- در بسیاری از موارد به دلیل توجه به زمان موارد ابتلا، امکان همه‌گیری آن وجود دارد.
- در ۹۹ درصد مواقع، سگ‌های اهلی عامل اصلی انتقال هاری به انسان می‌باشند.

- در تعداد محدودی از کشورها، حیوانات وحشی و خفاش‌ها موجب ابتلا به هاری می‌شوند.
- ویروس هاری ممکن است به دنبال پیوند بافت و اعضا نیز منتقل شود.
- نمونه‌گیری، ارسال و انجام آزمایشات برای تشخیص پیش و پس از مرگ مشکل بوده و با هزینه‌ی بالایی همراه است.

## □ بار بیماری هاری

برآورد بار ناشی از یک بیماری به عنوان اولویت برنامه‌های بهداشتی مطرح است. منابع پیشگیری و کنترل آن بیماری در راستای مناسب قرار می‌گیرد و دسترسی به نتایج و مداخلات مؤثر ایجاد می‌کند. اندازه‌گیری‌های استاندارد برآورد<sup>۱</sup> DALY برای ارزیابی بار بیماری در منطقه و جهان اتخاذ شده است و یک ابزار ضروری برای سیاستگذاران خواهد بود. برآورد بار بیماری می‌تواند سخت و دشوار باشد، بخصوص زمانی که کیفیت داده‌ها ضعیف است، هرگونه اطلاعات موجود نقطه شروع مناسبی برای برآورد دقیق‌تر است تا زمانی که اطلاعات مناسب فراهم شود.

## □ روش‌های برآورد بار بیماری هاری

در گزارش‌های مرگ و میر انسانی ناشی از هاری در بسیاری از کشورهای جهان عوامل متعددی مؤثر است. بنابراین روش‌های برآورد مرگ ناشی از هاری بهبود پیدا کرده است تا بتوان مرگ ناشی از هاری را محاسبه کرده و کیفیت گزارش‌ها را در کشورهای اندمیک با هاری منتقله توسط سگ، بهبود ببخشد؛ به ویژه، راه‌های جدید پیشگویی (روش درخت تصمیم‌گیری) برای تشخیص شروع هاری بالینی بعد از گزش سگ مشکوک به هاری مطرح شده است. این روش اولین بار برای برآورد مرگ انسانی از هاری در تانزانیا استفاده شد و در آفریقا و آسیا مورد ارزیابی قرار گرفت. اخیراً، در کشورهای بوتان و کلمبیا مرگ و میر ناشی از هاری برآورد شده است. اصلی‌ترین جزء محاسبه‌ی DALY برای بیماری هاری مرگ زودرس است. به دلیل دوره‌ی کوتاه بیماری، جزء کوچکی از بار بیماری هاری محسوب می‌شود. ناتوانی حتی می‌تواند بعد از تجویز واکسن بافت عصبی نیز که در بعضی کشورها هنوز استفاده می‌شود اتفاق بیفتد. این واکسن‌ها عوارض شدیدی دارند که ظهور آن‌ها، ۷-۴ سال براساس نوع واکسن استفاده شده طول می‌کشد؛ برآورد شده است  $0/8-0/3$  در هزار نفر واکسینه شده دچار این عوارض می‌شوند.

بار اقتصادی یک بیماری با هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم محاسبه می‌شود. برای هاری، هزینه‌ی مستقیم مربوط به پروفیلاکسی پس از تماس بوده و بستگی به نوع واکسن، نحوه‌ی تجویز و نوع ایمونوگلوبولین مصرفی

<sup>۱</sup> برابر با سال‌هایی است که زندگی انسان با ناتوانی سپری می‌شود.

دارد، همچنین، ارزش غیرمستقیم مربوط به مراجعه به مراکز درمان پیشگیری از هاری و درمان‌گزیدگی و هزینه‌های مربوط به آن است. محاسبه‌ی این جزء هزینه‌ها برای هاری مهم است، چون عدم انجام اقدامات پیشگیری پس از مواجهه منجر به مرگ انسان می‌شود.

اجزاء اقتصادی شامل هزینه‌ی محصولات دامی از دست رفته و سال‌های از دست رفته عمر حیوان در منطقه زندگی با تخفیف ۳ درصد در هزینه‌هاست. تا کنون از بین رفتن محصولات دامی در مطالعات بار بیماری‌ها در نظر گرفته نشده است. ارزش پیشگیری از هاری، کنترل، مراقبت و حذف در حیوانات مخزن و کاهش محصولات حیوانات باید در برآورد در نظر گرفته شود. یکی دیگر از اجزای بار بیماری هاری اثر روحی و روانی آن است. به ویژه اثرات ترس و استرس به دلیل تهاجم حیوان گزنده و نگرانی ابتلا به هاری پس از گزش در شرایطی که اقدامات پیشگیری پس از تماس قابل اعتماد نیست یا در دسترس نمی‌باشد. تعیین بار بیماری هاری، یک کار گروهی است که با مشارکت گروه‌های مختلف به دست می‌آید و لازم است بار بیماری در سایر حیوانات بخصوص سگ‌ها شامل هزینه‌های مراقبت، کنترل و تشخیص در آن‌ها نیز اضافه شود. مرور اطلاعات اخیر و استفاده از روش‌های احتمالی برای دستیابی به بار بیماری در سگ‌های هار انجام می‌شود.

## □ برآورد بار جهانی هاری

می‌توان بار بیماری هاری را بر اساس هر منطقه جغرافیایی که تشابهات اپیدمیولوژیک مشابه دارند، محاسبه کرد. مطالعات بسیاری در مورد بار بیماری هاری انجام شده است اگرچه برآورد بار بیماری‌های فراموش شده شک وجود دارد. هزینه نجات زندگی با انجام پروفیلاکسی بسیار زیاد است، بیشترین اطلاعات مربوط به افزایش موارد پروفیلاکسی پس از تماس از کشورهای مثل چین بدست آمده است. تبدیل اثر روانی ترس و ترومای ناشی از گزش حیوان هار به ارزش پولی مشکل است اما این رقم در آمریکا ۳۲ هزار DALY و در آسیا ۱۴۰ هزار DALY برآورد شده است. این ارقام با داشتن اطلاعات درباره در دسترس بودن اقدامات پیشگیری، کیفیت و اثر بخشی آن پیش از مواجهه در بسیاری از کشورها که هاری آندمیک است افزایش می‌یابد.

ضعف در مراقبت موارد مبتلا و کم گزارش دهی در کشورهای درحال توسعه، عدم تشخیص هاری و عدم همکاری بین بخشی منجر به عدم دستیابی بار مناسب بیماری هاری خواهد بود. مشخص است که هاری مناطق فقیرنشین و به ویژه کودکان را هدف قرار می‌دهد. اطلاعات کمی در مورد عدم تکمیل دوره درمان توسط افراد گزیده شده و یا استفاده از رژیم‌های پیشگیری که توصیه نشده است و ارزش سالیانه از دست دادن دام‌ها ناشی از هاری وجود دارد. به دلیل افزایش جمعیت انسان‌ها و سگ‌ها بار مرگ ناشی از آن رو به افزایش است و همچنین عدم هماهنگی بین بخشی و عدم وجود ملزومات لازم برای کنترل بیماری این برآوردها دستخوش تغییر می‌شود.

کشورهایی که موارد مرگ انسانی را کاهش داده اند و توانایی های خود را در پیشگیری پیش از مواجهه ارتقاء داده اند هزینه های زیادی پرداخت می کنند اما اگر هاری در سگ ها کنترل شود و نهایتاً با واکسیناسیون همه سگ ها، حذف شود هزینه پیشگیری پیش از مواجهه کاهش می یابد. برنامه ملی واکسیناسیون سگ ها نیاز به برنامه منظم و مشارکت پایدار به خصوص در مناطق فقیر دنیا دارد.

## بخش ۲: تاریخچه

### □ تاریخچه هاری در ایران و جهان

هاری بیماری قابل انتقال از حیوان به انسان می‌باشد که به وسیله‌ی ویروس‌های خانواده‌ی رابدوویریده<sup>۱</sup> (RNA ویروس)، جنس لیساویروس<sup>۲</sup> ایجاد می‌شود. ویروس به طور مشخص در بزاق پستانداران بیمار وجود دارد و به دنبال گاز گرفتگی منتقل می‌شود. پس از ورود ویروس به سیستم عصبی مرکزی میزبان، یک انسفالومیلیت پیشرونده‌ی صددرد کشنده ایجاد می‌شود.

هاری دارای سابقه طولانی و جالبی است که بسیاری از آن در گذشته‌ای دور، گم شده است. اکتئون<sup>۳</sup> شکارچی معروف اسطوره‌ای، که توسط سگ‌هایش پاره‌پاره شده بود و جسدش توسط ملازمانش در حمام پیدا شده بود، به نظر می‌رسد توسط سگ‌ها از بین رفته است. واژه‌ی rabies یا هاری از واژه‌ی rabhas به معنی خشن از زبان سانسکریت گرفته شده است. بیماری خشن و خطرناکی که گاهی معرف خشم خدایان و گاهی در اثر جادوی جادوگران و حمله‌ی جنیان بروز می‌کرده است. در ایلیاد، تصور می‌شود هومر هنگامی که وی متذکر می‌شود، سیریوس<sup>۴</sup> (ستاره‌ی سگ جبار)، بر سلامت انسان تاثیر بدخیمی دارد، در واقع به بیماری هاری اشاره می‌نماید. ستاره سگ جبار یا همان سیریوس با سگ دیوانه شرق مدیترانه، مصر و بعدها رم در ارتباط می‌باشد. یونانیان باستان در اساطیر خود، خدایی داشتند به نام آریستئوس<sup>۵</sup> پسر آپولو<sup>۶</sup> که با هاری مقابله می‌کرد. آرتیمیس<sup>۷</sup> به عنوان شفادهنده‌ی هاری به شمار می‌رفت. لغت یونانی هاری layssa که هم‌اکنون برای معرفی جنس ویروس استفاده می‌شود نیز به معنی خشن می‌باشد. واژه‌ی لیسا در زبان انگلیسی به معنی گزیده شدن توسط سگ هم آمده است. در لغتنامه دهخدا هاری به حیوان دیوانه خصوصاً سگ دیوانه تعبیر شده است. در سنسکریت ریشه اش «هر» به معنی بردن است، چه سگ دیوانه جان انسان را میبرد (فرهنگ نظام). حیوان دیوانه مخصوصاً سگ دیوانه را «هار» گویند، و مرض آن سگ را «هاری» نامند. کردی «هار» دارنده‌ی سرسام گویند.

ذیمقراطیس پزشک و فیلسوف یونانی، در ۵۰۰ سال قبل از میلاد توصیف روشنی از این بیماری در حیوانات داده است. در ایران، طبری ضمن شرح وقایع سال ۳۰۰، از بروز همه‌گیری هاری در بغداد یاد کرده است. بوعلی سینا دانشمند نامدار ایرانی بیماری را با عنوان ترس از آب معرفی کرده و توصیه کرده محل گزش را تا چهل روز باز گذارند و از مواد تاول‌زا در محل زخم استفاده کنند. وی به صراحت بیان کرده است خون سگ‌ها پادزهر گزش سگ‌ها است. این روش درمانی و یا سوزاندن زخم تا اوایل قرن بیستم به عنوان درمان‌گزیدگی توسط

<sup>1</sup> rhabdoviridae

<sup>2</sup> lyssavirus

<sup>3</sup> Acteon

<sup>4</sup> Sirius

<sup>5</sup> Aristaeus

<sup>6</sup> Apollo

<sup>7</sup> Artemis

حیوانات مطرح می‌شده است. این روش درمان به عنوان تنها اقدام درمانی تا زمانی که در سال ۱۸۸۵ پاستور اولین واکسن تضعیف شده ویروس هاری را مطرح کرد مورد استفاده قرار می‌گرفت.

اولین بار به طور تجربی در سال ۱۸۰۴ میلادی زینک<sup>۱</sup> بیماری را از راه بزاق سگ آلوده به سگ سالم منتقل نمود و از آن به بعد واگیر بودن هاری مسلم گردید. گالتیه<sup>۲</sup> در سال ۱۸۷۹ میلادی برای نخستین بار خرگوش اهلی را به عنوان حیوان مناسب برای تشخیص هاری و دیگر بررسی‌های آزمایشگاهی مربوط به این بیماری انتخاب کرد. پاستور در سال ۱۸۸۱ میلادی، اولین آزمایش خود را با بزاق کودکی که از بیماری هاری مرده بود، شروع کرد. او ابتدا ویروس وحشی موجود در طبیعت را به مغز خرگوش تزریق کرد. سپس از مغز این حیوان، به مغز خرگوش دیگری مجدداً تزریق نمود. این عمل را آنقدر ادامه داد تا به تدریج دوره‌ی کمون بیماری کاهش یافت و به طور ثابت به ۵ تا ۷ روز رسید. بدین ترتیب، ویروسی با قدرت بیماریزایی بیشتری برای حیوانات آزمایشگاهی و با قدرت بیماریزایی کمتر در انسان بدست آورد و آن را ویروس ثابت نامید. پاستور نخاع این خرگوش‌ها را در ظرف حاوی پتاس آویزان کرد و بر حسب طول مدت نگهداری در پتاس، از بیماریزایی ویروس کاسته می‌شد. سپس ایمن‌سازی در سگ‌ها با تزریق زیرجلدی سوسپانسیون محتوی قطعه‌ی کوچکی از نخاع انجام می‌گرفت.

پاستور اولین گزارش مبخش خود را در مورد پیشگیری هاری در ۱۸۸۵ میلادی به آکادمی علوم فرانسه ارائه داد. در ششم ژوئیه ۱۸۸۵ میلادی، پسر بچه ۹ ساله‌ای بنام ژوزف میستر از شهر آلزاس در کشور فرانسه، در حالی که از ۱۴ نقطه بدن توسط یک سگ مجروح گردیده بود به لوئی پاستور مراجعه کرد. پاستور با توجه به احتمال مرگ حتمی کودک، تصمیم گرفت همان روش موفقیت آمیز در سگ‌ها را، در مورد ژوزف میستر اعمال نماید. اولین تزریق را که محتوی نخاع خشک شده ۱۵ روزه بود، از راه زیر پوستی در اطراف بندناف تزریق کرد. سپس ۱۳ تزریق دیگر که هر یک بتدریج افزایش حدت مییافت انجام داد. بدین طریق از ابتلای این پسر بچه به بیماری هاری پیشگیری گردید. سپس چوپانی بنام ژوپپی را با واکسن خود مورد مداوا قرار داد. در سال ۱۸۸۶ میلادی از مجموع ۷۲۶ مجروحی که توسط پاستور تحت درمان ضد هاری قرار گرفته بودند، فقط ۱۰ نفر فوت کردند. بدین ترتیب پاستور معتقد گردید پیشگیری از هاری امکانپذیر است و براساس پیشنهاد ایشان اولین انستیتو پاستور در شهر پاریس تاسیس گردید.

در نیمکره‌ی غربی هاری در زمان کریستوف کلمب به دلیل کم بودن جمعیت سگ‌سانان نادر بود. خفاش‌ها بیماری را در بین دام‌ها و انسان در اوایل قرن ۱۶ گسترش دادند و در قرن ۱۹ هاری در شمال و شرق آمریکا

<sup>1</sup> Zinke

<sup>2</sup> Galtier



گسترش یافت. همانطور که قبلاً نیز اشاره شد، در دنیا ۹۹٪ مرگ به دلیل هاری به دلیل گزش سگ‌ها ایجاد می‌شود.

هاری در سال ۱۹۰۳ میلادی وقتی یک دانشمند ایتالیایی به نام آقای نگری، اجزا داخل سیتوپلاسمی را مشاهده نمود، در تشخیص آزمایشگاهی بیماری اهمیت پیدا کردند. در سال ۱۹۰۶، سوکولوف و وانی<sup>۱</sup> نشان دادند اجسام نگری توصیف شده توسط نگری در مغزهای حیواناتی که در اثر هاری مرده بودند شامل گرانول‌های RNA هستند که در یک ماتریکس DNA جداسازی شده‌اند. این اجزا تنها شاخص پاتولوژیک قبل از آزمایش آنتی-بادی فلئورسنت در سال ۱۹۵۸ بوده است.

در حال حاضر، هاری به عنوان یک بیماری فراموش شده مطرح بوده و این ویروس یکی از معضلات پزشکی و اقتصادی در دنیا است و سالانه بالغ بر ۱۰ میلیون نفر اقدامات پیشگیری بعد از تماس برای عدم ابتلا به این بیماری دریافت می‌کنند. اگرچه تکنولوژی فعلی می‌تواند مواد مطمئن برای پیشگیری تولید نماید، ولی عدم تبعیت از روش‌های استاندارد توصیه شده موجب شکست اقدامات پیشگیری و بیماری مرگ‌زا ایجاد نماید.

دوره کمون در انسان معمولاً چندین هفته تا چند ماه می‌باشد ولی از چند روز تا چند سال متفاوت است. بعد از جنگ جهانی دوم به دنبال افزایش برنامه‌های واکسیناسیون سگ‌سانان و کنترل حیوانات ولگرد، موارد هاری به طور قابل ملاحظه‌ای در حیوانات اهلی آمریکا کاهش یافت.

کسب تجربیات سایر کشورها منجر به بهبود نظام مراثبت حیوان گزیدگی و هاری در ایران می‌گردد. در آمریکا برخلاف کشورهای در حال توسعه، حیوانات وحشی مخزن اصلی آلودگی در انسان و حیوانات اهلی می‌باشند و اغلب موارد هاری در بین گوشتخواران مخصوصاً راکون‌ها، راسوها و روباه‌ها و گونه‌های مختلف خفاش‌ها گزارش شده است. هاری در بین خفاش‌های حشره‌خوار در قاره آمریکا اتفاق می‌افتد. یک مورد مبتلا به هاری در سال ۲۰۰۵ و سه مورد در سال ۲۰۰۶ به دلیل تماس با خفاش‌ها اتفاق افتاده است. در سال ۲۰۰۴ در آمریکا اعضا و عروق فرد فوت شده به چهار نفر پیوند زده شد که منجر به ابتلاء همگی آنها به هاری گردید. با توجه به اجرای دستورالعمل کنترل هاری در این کشور، سالانه ۱۶ تا ۳۹ هزار مورد حیوان گزیدگی تحت پیشگیری بعد از مواجه قرار می‌گیرند. انجام اقدامات پیشگیری بعد از تماس یک اورژانس پزشکی است که شامل درمان ضایعه، تزریق موضعی ایمونوگلوبولین و واکسیناسیون ضد هاری است.

در ایران دهقانان و چوپانان از قدیم‌الایام هاری را می‌شناختند و می‌دانستند این بیماری معمولاً از سگ‌ها و گهگاه از گرگ‌ها به انسان سرایت می‌کند تا قبل از تأسیس بخش هاری در انستیتو پاستور ایران اشخاص‌ها گزیده برای ایمن کردن خود از ابتلای به هاری گاهی به انواع و اقسام اعمال خرافی متوسل می‌شدند و گاهی

<sup>1</sup> Sokolow and Vaney

هم جان خود را به علت خرافات از دست می‌دادند. در سال ۱۳۰۱ شمسی یعنی ۲ سال پس از تأسیس انستیتو پاستور ایران فرزند یکی از سفرای خارجی مقیم تهران بوسیله یک سگ مشکوک به هاری زخمی می‌شود و او را برای معالجه به انستیتو پاستور می‌آورند در حالی که این انستیتو هنوز فاقد سرویس درمان ضد هاری بود. به ناچار مجروح را برای درمان به خارج از ایران می‌برند. این پیشامد موجب شد تا اولیای آنروز انستیتو پاستور به فکر تأسیس سرویس ضد هاری بیفتند و بالاخره در سال ۱۳۰۲ شمسی مرکز درمان ضد هاری در این موسسه راه‌اندازی شد. ایران تا به حال نقش بزرگی در پیشرفت‌های علمی جدید در این زمینه داشته است. به عنوان مثال در ۱۹۵۴ پروفیسور بالتازار مدیر انستیتو پاستور ایران (تهران) و دستیار او دکتر قدسی، به این نتیجه رسیدند که درمان ضد هاری در شکل کنونی آن کاملاً معتبر، اما به اندازه کافی مؤثر نیست.

تا سال ۱۳۱۵، استفاده از واکسن تهیه شده از نخاع خرگوش ادامه داشت و از آن سال به بعد، دکتر مهدی قدسی مسئول سرویس درمان ضد هاری انستیتو اقدام به تهیه واکسن هاری به روش فرمی با استفاده از مغز خرگوش نمود. واکسن فرمی مدت ده سال، در ایران به کار رفت. دکتر ثابتی رئیس بخش واکسیناسیون که حدود ۳۰ سال، درمان هارگزیدگان را به عهده داشت، معتقد بود واکسن ضد هاری فرمی به علت مسائلی که در پرورش خرگوش وجود داشت، گهگاه در هارگزیدگان به محض تزریق اولین دوز واکسن، واکنش عصبی که به نام ضربه خرگوشی<sup>۱</sup> معروف بود، ایجاد می‌نماید. به همین علت، دکتر مهدی قدسی در سال ۱۳۲۵ شمسی، اقدام به تهیه واکسن ضد هاری سمپل<sup>۲</sup> نمود. دکتر قدسی سالیان دراز خود ناظر بر احوال هارگزیدگان بود و نتایج درمان ضد هاری را به دقت دنبال کرد. او در مشاهدات ده ساله‌ی خود متوجه شد درمان کلاسیک پاستور خصوصاً در افرادی که زخم شدید ناشی از گزش گرگ هار دارند کافی و مؤثر نیست و تعدادی از درمان‌شدگان در اثر ابتلای به هاری جان خود را از دست می‌دهند. ایشان دو مقاله مستند در عین حال تکان دهنده که نقطه عطفی در تاریخ درمان ضد هاریست منتشر کرد.

اولین مقاله در سال ۱۹۴۷ میلادی در سالنامه انستیتو پاستور پاریس و دومی در سال ۱۹۵۵ میلادی در بولتن سازمان جهانی بهداشت به چاپ رسید. دکتر قدسی در این دو مقاله، عدم کفایت واکسن ضد هاری تنها را برای درمان هارگزیدگانی که زخم‌های عمیق و متعدد در سر و صورت دارند به وضوح و با ذکر مستندات و آمار بیان کرد. انتشار مقالات این دانشمند ایرانی، مسئولین سازمان جهانی بهداشت را متوجه نقیصه بزرگ درمان هارگزیدگان کرد و برای چاره‌اندیشی از خود دانشمندان ایرانی استمداد طلبید و متعاقباً کمیته کارشناسان هاری سازمان جهانی بهداشت درصدد برآمد برای درمان گرگ هارگزیدگان اضافه بر واکسن هاری، سرم ضد هاری که از ایمن کردن تعدادی خرگوش به دست آورده بود، در اختیار انستیتو پاستور ایران قرار داد.

<sup>۱</sup> Choc lapinique

<sup>۲</sup> semple

دانشمندان ایرانی در انستیتوپاستور منتظر موقعیتی بودند تا درمان توأم با واکسن و سرم ضد‌هاری را نزد گرگ‌ها رگزیدگان به کار برند. چهار سال طول کشید تا چنین فرصتی پیش آمد. در سال ۱۳۳۳ شمسی، یک قلاده گرگ به مردم روستای صحنه در استان کرمانشاه، حمله کرد و ۲۹ تن را زخمی نمود. گرگ کشته شد و ویروس هاری در مغز و بزاقش یافته شد. ۲۹ مجروح به انستیتو پاستور تهران منتقل شدند و همگی تحت درمان قرار گرفتند. رئیس وقت انستیتو پاستور ایران دکتر مارسل بالتازار<sup>۱</sup> به اتفاق دکتر محمود بهمنیار درمان اختصاصی با استفاده از سرم و واکسن ضد هاری را فوری برای نجات مجروحین فوق که به دو گروه تقسیم شده بودند به این شرح به کار بردند: گروه اول شامل هجده نفر بودند که زخم‌های متعدد و عمیق در سر و صورت داشتند. به سیزده نفر از هجده مجروح مذکور یک تا دو بار سرم و یک دوره کامل واکسن ضد هاری تزریق شد و به ۵ نفر بقیه واکسن ضد هاری به تنهایی تزریق شد. گروه دوم که شامل یازده نفر مجروح که زخم‌هایشان خفیف و در سر و صورت نبود به دو دسته تقسیم شدند یک دسته با سرم و واکسن و دسته دوم با واکسن تنها درمان شدند. نتیجه کار بسیار درخشان و موفقیت‌آمیز بود به طوری که از سیزده نفر درمان شده با روش توأم سرم و واکسن با وجود داشتن جراحات عمیق در سر و صورت تنها و از پنج نفر درمان شده با واکسن ۳ نفر به هاری مبتلا شده و فوت کردند. یازده نفر گروه دوم که دارای جراحات خفیف بودند، هیچ یک مبتلا به هاری نشدند. نتایج درخشان درمان گرگ‌ها رگزیدگان صحنه کرمانشاه به اطلاع کمیته کارشناسان هاری در ژنو رسید و متعاقباً کمیته کارشناسان هاری سازمان جهانی بهداشت در سال ۱۹۵۵ میلادی درمان توأم سرم و واکسن ضد هاری را به عنوان بهترین روش نجات‌ها رگزیدگان در سطح جهان پیشنهاد کردند و تا امروز در کلیه نقاط جهان برای درمان هارگزیدگان از این روش استفاده می‌شود.

در ایران سالها سرم ضد‌هاری هترولوگ توسط دکتر میرشمسی و همکارانش در موسسه رازی ساخته می‌شد. سرم مذکور دارای عیار بالا و به صورت لیوفلیزه عرضه می‌شد، ولی مصرف آن به علت عوارض آلرژی که پس از تزریق ایجاد می‌کرد، متوقف شد و به جای آن استفاده از سرم ضد‌هاری تهیه شده در انسان یا ایمونوگلوبولین ضد‌هاری انسانی متداول شد. مشکلی که در درمان هارگزیدگان باقی مانده بود عوارض ناشی از تزریق واکسن تهیه شده از نسج عصبی بود که گهگاه به صورت فلجی پس از واکسیناسیون مشاهده گردید. این مشکل در سایر کشورهای جهان نیز با عنوان فلجی‌های *post vaccinal* مشاهده گردید. دانشمندان اقدام به تولید واکسن هاری در موش نوزاد نمودند و از مغز آن‌ها برای تهیه واکسن استفاده شد. اگر چه عوارض فوق‌الذکر کمتر شد ولی کاملاً از بین نرفت. برای از بین بردن این نقیصه، دانشمندان به فکر تهیه واکسن ضد‌هاری در روی سلول زنده به صورت *in vitro* افتادند. در این راستا، برای اولین بار در سال ۱۹۵۸ میلادی کیسلینگ<sup>۲</sup> از CDC آتلانتا نشان داد می‌توان ویروس هاری را در سلول‌های غیرعصبی در آزمایشگاه تکثیر نمود و دانشمندان را

<sup>1</sup> Marcel Baltazard

<sup>2</sup> Kissling

امیدوار کرد تا به فکر تهیه واکسن ضد‌های سلولی بیفتند؛ چون واکسن تهیه شده روی سلول عاری از عوامل ایجادکننده عوارض عصبی پس از واکسیناسیون می‌باشد.

در سال ۱۹۶۴ میلادی، هیلاری کوپروسکی و ویکتور در انستیتو ویستار فیلادلفیا موفق به تکثیر ویروس هاری روی سلول دیپلوئید انسان شدند و واکسن تجربی HDCV را تهیه کردند و قدرت ایمنی‌بخشی و بی‌زیانی واکسن مذکور را با تزریق به ۱۶ نفر از همکاران خود به اثبات رسانیدند. در سال ۱۹۷۵ میلادی، این واکسن در مقیاس بیشتری در فرانسه ساخته شد و تهیه‌کنندگان موفق به اخذ لیسانس مصرف واکسن مذکور در انسان شدند و برای ایمن کردن دانشجویان دانشکده دامپزشکی در فرانسه بکار رفت. در سال ۱۳۵۵ شمسی، سازمان جهانی بهداشت کار ارزشیابی این واکسن را که به واکسن هاری سلول دیپلوئید انسان معروف شد به بخش هاری انستیتوپاستور ایران محول کرد. پژوهشگران ایرانی ابتدا این واکسن را جهت ایمن کردن ۵ گروه داوطلب به روش‌های مختلف به کار بردند و پس از بررسی میزان آنتی‌بادی در داوطلبان مذکور روش تزریق واکسن در روزهای صفر، ۳، ۷، ۱۴، ۳۰ و تزریق یک یادآور در روز ۹۰ را بهترین روش درمان پیشگیری تشخیص دادند. محققین انستیتوپاستور ایران روش مذکور را برای درمان پیشگیری ۴۵ نفر که به وسیله‌ی دو گرگ و شش سگ هار شدیداً مجروح شده بودند، به کار بردند. همه افراد درمان شده فوق از خطر ابتلا به هاری نجات یافتند. در همان زمان، نتایج به دست آمده از درمان ۴۵ نفر هارگزیدگان فوق‌الذکر در ایران و نتایج به دست آمده از درمان گروه دیگری از هارگزیدگان اسن آلمان مورد بررسی کمیته‌ی کارشناسان هاری WHO قرار گرفت و به نام روش اسن طبق توصیه WHO در همه مراکز هاری در دنیا متداول گردید.

پژوهشگران انستیتوپاستور ایران در سال ۱۳۵۹ شمسی، وضعیت ایمنی ۴۵ نفر درمان‌شدگان سال ۱۳۵۵ را مورد بررسی قرار دادند و از ۲۷ نفر افراد مذکور نمونه‌ی خون قبل و بعد از تزریق یک دوز واکسن یادآور تهیه کردند. مطالعه پس از گذشت چهار سال درمان با واکسن سلول دیپلوئید IU/Serum ۶، ۲۰ بود و پس از تزریق یک دوز واکسن یادآور معدل تیتر مذکور به IU/Serum ۲۸۸ رسید. این نتایج نشان داد اگر افراد درمان شده با واکسن HDCV در صورتی که چهار سال بعد مورد گزش قرار گیرند تزریق یک دوز یادآور از واکسن مذکور آنها را از ابتلا به هاری محافظت می‌کند.

پژوهشگران انستیتوپاستور ایران ۳۲ سال بعد از درمان ۴۵ نفر هارگزیدگانی که در سال ۱۳۵۵ با واکسن HDCV درمان شده بودند مجدداً تصمیم به بررسی وضع ایمنی آن‌ها از نظر دوام آنتی‌بادی خنثی‌کننده‌ی هاری گرفتند، به همین منظور عده‌ای از محققین انستیتو به روستاها و شهرهایی که ۳۲ سال قبل ۴۵ نفر هارگزیدگان درمان شده با واکسن HDCV در آن جا زندگی می‌کردند، رفتند و ضمن سفرهای مکرر موفق به پیدا کردن ۲۶ نفر از آن‌ها شدند. در بدن همه‌ی افراد فوق‌الذکر پس از گذشت ۳۲ سال، هنوز آنتی‌بادی هاری وجود داشت و در صورت تزریق دو دوز واکسن یادآور به فاصله‌ی ۳ روز، میزان آنتی‌بادی به میزان قابل توجهی

در بدن زیاد شد. این امر نشان می‌دهد مجروحینی که یک بار به علت گزش حیوانات هار تحت درمان پیشگیری با واکسن HDCV قرار گیرند در صورتی که تا ۳۲ سال بعد مجدداً مورد گزش حیوان هار قرار گیرند تزریق ۲ دوز واکسن مذکور به فاصله‌ی ۳ روز برای نجات از ابتلا به هاری کفایت می‌کند.

در کشور ما ایران، در جریان ۴۰ سال گذشته، درمان - پیشگیری مجروحین هارگزیده دستخوش تحولاتی در جهت نجات دادن هارگزیدگان شده است. مشکلات ناشی از تزریق سرم هترولوگ مرتفع شده، عوارض عصبی واکسن‌های نسج مغزی که گهگاه فلجی‌های منجر به مرگ را موجب می‌شد به علت استفاده از واکسن‌های سلولی مشاهده نمی‌شود و دفعات تزریق واکسن از ۱۴ نوبت به ۵ نوبت تقلیل یافته و از همه مهم‌تر این که مرگ و میر درمان‌شدگان هارگزیده بسیار کاهش یافته است. به طور مثال در سال ۱۳۵۰ در سراسر کشور ۱۲۴۳ مجروح علیه هاری درمان شده و ۱۳ نفر در اثر ابتلا به هاری تلف شده‌اند. در صورتی که در سال ۱۳۸۹ بیش از ۱۲۰۰۰۰ نفر مجروح درمان - پیشگیری هاری دریافت کردند و تعداد مرگ و میر انسان در سراسر کشور تنها ۵ نفر بود.



- 1) Baer GM. The natural history of rabies: CRC press; 1991.
- 2) Bahmanyar M, Fayaz A, Nour-Salehi S, Mohammadi M, Koprowski H. Successful protection of humans exposed to rabies infection: postexposure treatment with the new human diploid cell rabies vaccine and antirabies serum. *Jama*. 1976;236(24):2751-4.
- 3) Fayaz A, Simani S, Nour-Salehi S, Bahmanyar M. Booster effect of human diploid cell antirabies vaccine in previously treated persons. *JAMA*. 1981;246(20):2334-5.
- 4) Fayaz A, Simani S, Janani A, Farahtaj F, Biglari P, Howeizi N, et al. Antibody persistence, 32 years after post-exposure prophylaxis with human diploid cell rabies vaccine (HDCV). *Vaccine*. 2011;29(21):3742-5.

۵) دکتر سوسن سیمانی. وضعیت هاری در ایران. مجله تحقیقات دامپزشکی (Journal of Veterinary Research)؛ ۲۰۰۸؛ ۵۸(۲۳۲).

۶) دکتر مهدی قدسی. تاریخچه خدمات ۵۰ ساله انستیتوپاستور ایران مهرماه ۱۳۵۰. انتشارات انستیتو پاستور ایران.

۷) دکتر حسین میرشمسی. پیشگیری و درمان با واکسن سرم. انتشارات دانشکده تهران. ۱۳۷۵.

### بخش ۳:

## اپیدمیولوژی هاری و حیوان گزیدگی

### □ خلاصه

هاری بیماری بازپدید و نادیده انگاشته شده کشورهای در حال توسعه و با در آمد پایین می باشد. هاری از قدیمی ترین و مهمترین بیماری های شناخته شده قابل انتقال از حیوان به انسان<sup>۱</sup> است. هاری توسط هر یک از اعضای جنس لیسای وپروس می توتند ایجاد شود. این بیماری ضمن گزش حیوان آلوده به انسان و سایر میزبان های حساس منتقل می شود. انسان در هر سنی حساس به هاری بوده ولی بچه ها در معرض خطر بیشتری نسبت به این بیماری می باشند. در طول تاریخ هاری در دو چرخه وحشی<sup>۲</sup> و شهری<sup>۳</sup> در طبیعت باقی مانده است. سگ مخزن اصلی بیماری در چرخه شهری هاری است که چرخه عمده و غالب در بیشتر کشورهای در حال توسعه آسیا، آفریقا، آمریکای مرکزی و جنوبی می باشد. این در حالی است که در اروپا و امریکای شمالی، با کنترل موفق هاری در سگ، چرخه وحشی هاری چرخه عمده و غالب بیماری می باشد. در برخی از نواحی مثل هند، چرخه وحشی همزمان با چرخه شهری هاری برقرار بوده و چهره اپیدمیولوژیک هاری را پیچیده تر کرده است. با وجودی که هاری در جمعیت حیوانی بسیاری از کشورهای اروپایی اندمیک می باشد، بیشترین بار بیماری هاری به ترتیب در کشورهای آسیایی و آفریقایی مشاهده می شود. در امریکای لاتین هاری در سگ و خفاش در حال گردش می باشد. در کشورهای ایالات متحده و کانادا، خفاش عامل اصلی انتقال بیماری به انسان می باشد. در استرالیا خفاش حامل لیسای وپروس استرالیایی خفاش شناخته شده است. تنوع گسترده ای از لیسای وپروس های خفاشی در آفریقا وجود دارد. با توجه به گزارش اخیر لیسای وپروس های خفاشی در آسیا، تمایل به مطالعه نقش خفاش ها در انتقال هاری افزایش یافته است.

این فصل به چهار بخش تقسیم می شود. در بخش اول اپیدمیولوژی بیماری هاری در مناطق مختلف و همچنین ایران مورد بررسی قرار می گیرد. در ادامه این فصل به موارد چون هاری در کودکان، مسافران، مقررات موجود در جابجایی بین المللی حیوانات، مبحث هاری و بیماری های نوپدید و فجایع طبیعی و انسانی می پردازد. در بخش دوم به ملکولار اپیدمیولوژی لیسای وپروس ها و واریانت های وپروس هاری اشاره می شود. حیوان گزیدگی، اپیدمیولوژی و عفونت های شایع زخم های ناشی از گزش حیوانات شایع در بخش های آتی این فصل بحث می شود.

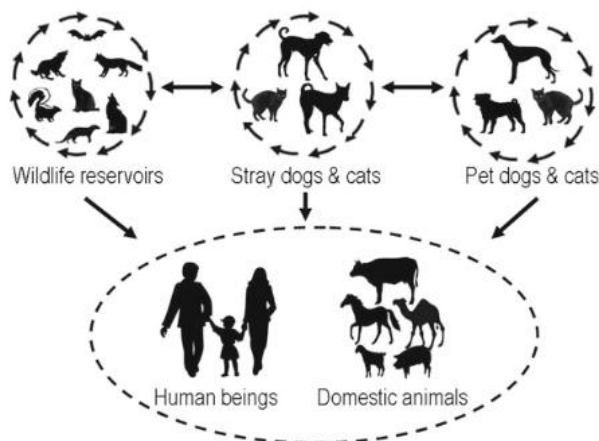
<sup>1</sup>Zoonose

<sup>2</sup> Cylvatic

## □ ویژگی های اپیدمیولوژیک هاری

بیماری هاری در سراسر کره زمین بجر تعداد معدودی از کشورهای جزیره یا شبه جزیره ای گسترده شده است. کشورهایی با ساختار جغرافیایی جزیره و شبه جزیره بنا بر ویژگی خاص خود فاقد بیماری هاری می باشند. بیماری در بیش از ۱۵۰ کشور جهان روی می دهد. سالانه بیش از ۵۹ هزار نفر در جهان به علت هاری جان خود را از دست می دهند. براساس گزارش سازمان جهانی بهداشت، بیش از ۵۰٪ از افرادی که توسط سگ مشکوک به هاری مورد گزش قرارمیگیرند کودکان زیر ۱۵ سال بوده و اکثریت افرادی که درمان پس از مواجهه هاری دریافت می کنند مردان هستند.

بیماری هاری در دو چرخه اپیدمیولوژیک شهری و وحشی در طبیعت باقی مانده است. سگ نقش عمده را در چرخه شهری هاری ایفا می کند و مخزن اصلی بیماری می باشد. چرخه شهری عمده و غالب در بیشتر کشورهای در حال توسعه آسیایی، هند، آفریقا، آمریکای مرکزی و جنوبی، با جمعیت بسیار زیاد سگ های ولگرد وواکسینه نشده می باشد. کشورهای کمتر صنعتی شده، بخصوص نواحی که جمعیت زیادی از سگ های بی صاحب وجود دارد با خطر بیشتر هاری سگی مواجه می باشند. بطور کلی، سگها مخزن ۹۹٪ از مرگهای انسانی ناشی از هاری می باشند. براساس گزارش سال ۲۰۱۲ سازمان جهانی بهداشت، هاری ناشی از سگ زندگی ۳,۳ میلیون نفر را در آفریقا و آسیا تهدید می کند. البته حیوانات خانگی نیز می توانند منجر به انتقال هاری به انسان شوند ولی از درجه کمتری از اهمیت برخوردار هستند.



شکل ۱- انتقال بیماری هاری



## □ چهره اپیدمیولوژیک جهانی هاری

با وجودی که هاری سگ در کشورهای آمریکای شمالی و اروپا کنترل شده است ولی موارد اسپورادیک هاری در سگ که ناشی از انتقال بیماری از حیات وحش به سگ می باشد مشاهده می شود. براساس گزارش سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۲، به دلیل پایش دقیق و کنترل شدید هاری در این کشورها، معمولا چرخه شهری بیماری در جمعیت سگ تداوم ندارد. با این حال مخازن وحشی بیماری به طور بارز و مهمی در انتقال بیماری هاری در این کشورها نقش دارند. بنابراین چرخه وحشی هاری، چرخه اصلی هاری در کشورهای آمریکای شمالی و اروپا می باشد. این نوع چرخه انتقال شامل یک یا چند گونه گوشتخوار وحشی می باشد. به عنوان مثال، در اروپا روباه قرمز<sup>۱</sup> مخزن اصلی بیماری می باشد. در برخی از نواحی قاره آسیا سگ راکونی<sup>۲</sup> نیز به عنوان مخزن هاری در نظر گرفته می شود. ورود سگ راکونی به کشورهای اروپای شرقی حاکی از بقای چرخه عفونت می باشد. بر اساس گزارش بولتن هاری اروپا، در کشورهای امریکایی که شامل: بخشهای شمالی، مرکزی و جنوبی قاره امریکا، گونه های خفاش، مخازن دیگر(اضافی) ویروس هاری می باشند. با این وجود ممکن است چرخه های متفاوت عفونت همزمان در یک منطقه جغرافیایی برقرار باشد. به عنوان مثال، چرخه های متفاوت عفونت هاری در راکون، اسکانک، روباه قرمز، روباه خاکستری و روباه قطبی همزمان در کشورهای امریکایی وجود دارد. همچنین هاری از حیات وحش (چرخه وحشی) به طور اسپورادیک به دام ها و انسان منتقل می گردد.

در برخی از نواحی دنیا، چرخه شهری و وحشی هاری همزمان برقرار بوده که علاوه بر این که خطرات بیشتری را بوجود می آورد باعث پیچیده تر شدن اپیدمیولوژی ویروس نیز می گردد. در کشور هند، انتقال بیماری شامل حیوانات اهلی (چرخه شهری) در کنار حیوانات وحشی (چرخه وحشی) است که در گذشته چرخه شهری نقش اصلی را برعهده داشت.



شکل ۲- پراکندگی میزبانهای لیسا ویروس ها

<sup>۱</sup> *Vulpes vulpes*  
<sup>۲</sup> *Nyctereutes procyonoides*

## □ راه های انتقال ویروس هاری

۱. معمول ترین راه های انتقال بیماری

اصلی ترین و رایج ترین روش انتقال و مواجهه با ویروس مولد بیماری هاری، گزیده شدن توسط حیوان هار می- باشد. وجود مقادیر بالایی از ویروس در بزاق حیوان هار و حمله حیوان هار هر دو باعث شده است که گزش توسط حیوان هار اصلی ترین روش انتقال ویروس به سایر حیوانات و انسان گردد. مهمترین روش انتقال بیماری به انسان نیز حیوان گزیدگی می باشد. حیوان گزیدگی شامل گزش، خراش و به طور کلی هر نوع جراحی که باعث انتقال ویروس (اغلب از بزاق حیوان هار) به بدن فرد سالم شود، می باشد (لیسیدن جراحی و مخاط توسط حیوان هار را نیز شامل می شود).

۲. مداخلات پزشکی و خطر انتقال ویروس هاری<sup>۱</sup>

هرچند انتقال انسان به انسان ویروس هاری ضمن درمان و در بیمارستان بسیار به ندرت گزارش شده است ولی این روش انتقال کاملاً مستند می باشد. موارد معدودی از انتقال هاری ضمن پیوند بافت به انسان از فردی که به دلایل نامعلوم جان باخته است و از اعضا و بافت آنها به دگران پیوند زده شده است، گزارش شده است (۲). در سال ۲۰۰۴، هاری در یک دهنده بافت در امریکا شناسایی نگردید و اعضا و بافت اهدایی این فرد باعث مرگ ۴ نفر گیرنده پیوند گردید. مشابه این اتفاق در سال ۲۰۰۵ در آلمان و در سال ۱۹۹۶ در ایران بدنبال پیوند قرنیه گزارش شده است (۳، ۴).

## □ خطر هاری در مناطق جغرافیایی مختلف

هاری در گستره وسیعی از دنیا پراکنده شده و کشورهای معدودی به علت شرایط خاص جغرافیایی از نظر هاری پاک می باشند. براساس میزان خطر هاری در رابطه با حیوانات زمینی، آژانس پیشگیری و بهداشت کشورهای بریتانیا و اسکاتلند در سال ۲۰۱۲ کشورهای مختلف را به سه گروه تقسیم بندی نموده اند (۵):

۱. کشورهایی که خطر هاری در آنها وجود ندارد<sup>۲</sup>.

۲. کشورهایی با خطر پایین هاری<sup>۳</sup>

۳. کشورهایی با خطر بالای هاری<sup>۴</sup>

آسیا حداکثر بار بیماری هاری را متحمل می شود. بر اساس آخرین مطالعات انجام شده سالانه ۵۹ هزار مرگ ناشی از هاری سگ در جهان روی میدهد که شامل ۳.۷ میلیون DALY و ۶.۸ میلیون دلار امریکا ضرر اقتصادی می شود براساس تخمین سازمان جهانی بهداشت سالانه ۳۱۰۰۰ مورد مرگ ناشی از هاری انسانی در آسیا رخ می دهد که ۵۶٪ مرگ های ناشی از هاری در کل کشورها می باشد. با توجه به این که سیستم پایش و

<sup>1</sup> Iatrogenic

<sup>2</sup> No Risk of Rabies

<sup>3</sup> Low Risk of Rabies

<sup>4</sup> High Risk of Rabies

گزارش دهی هاری در بیشتر کشورهای آسیایی ضعیف می باشد، اعداد واقعی می تواند بیشتر از این موارد باشد (۶).

روش اصلی انتقال بیماری هاری در آسیا از طریق گزش سگ هار می باشد. بیش از ۳ بلیون نفر در کشورهای در حال توسعه آسیایی در معرض بالقوه گزش سگ هار می باشند. موارد هاری انسانی به علت گزش گربه و حیوانات وحشی نیز می باشند. وحشی نیز وجود دارد. تخمین زده می شود ۱۹ میلیون گزش سگ در ناحیه آسیای جنوب شرقی روی می دهد که منجر به ۲۱ تا ۲۴ هزار مورد مرگ انسانی در سال می گردد.

کشورهای ژاپن، سنگاپور و تایوان تنها کشورهای آسیایی هستند که از فاقد بیماری هاری در گروه کشورهای بدون خطر هاری برای حیوانات زمینی قرار دارند. کشور ژاپن حدود نیم قرن است که فاقد هاری است. کشورهای با ریسک پایین هاری در آسیا شامل برونئی، هنگ کنگ، کویت، مالدیو، قطر و امارات متحده عربی می باشد. سایر کشورها در گروه کشورهای با خطر بالا برای هاری در حیوانات زمینی قرار دارند. که شامل کشورهای: افغانستان، بنگلادش، کامبوج، هند، قزاقستان، قرقیزستان، پاکستان، تاجیکستان، ترکمنستان، ازبکستان می باشند. کشورهای خاورمیانه با خطر بالای هاری در حیوانات زمینی شامل: ایران، عراق، اسرائیل، اردن، لبنان، عمان، عربستان سعودی، سوریه و یمن می باشد.

با وجودی که بیشترین آمار مرگ ناشی از هاری در آسیا از مناطق شهری، جایی که حداکثر تراکم جمعیت انسانی و سگ در کنار هم قرار می گیرند گزارش می شود ولی میزان گزش و خطر عفونت در مناطق روستایی بالاتر می باشد. آمار کلی بروز سالانه گزش ناشی از سگ مشکوک به هاری در مناطق شهری و روستایی آسیا به ترتیب ۱۰۰ و ۱۲۰ به صد هزار نفر جمعیت می باشد (۷). هاری در آسیا و البته آفریقا چه در مناطق شهری و چه روستایی بیشتر خانواده های که در سطح پایین اقتصادی - اجتماعی جامعه هستند را درگیر می کند (۷).

## □ هاری در خفاش

تاکنون اهمیت خفاش به عنوان منبع هاری به طور بارزی مشخص شده است و مطالعات سالهای اخیر نیز اطلاعات با ارزش را در این زمینه فراهم نموده است. هاری در پستانداران پرنده (Chiroptera) شناخته و در بسیاری از نقاط دنیا پراکنده می باشد. مشخص شده است ویروس و بیماری هاری از طریق گونه های مختلف خفاش منتقل می شوند. خفاش ها مخازن اساسی ویروس برای بیشتر گونه های لیسا ویروسهای شناخته شده می باشند.

ویروس هاری که در خفاشها و سایر پستانداران در حال گردش می باشد (ژنوتایپ I) فقط درخفاشهای کشورهای قاره آمریکا وجود دارد و در حال گردش می باشد، این در حالی است در سایر نقاط جهان این ویروس فقط در گوشتخواران در حال گردش می باشد. در سایر نقاط دنیا غیر از آمریکا، خفاش ها منابع سایر گونه های لیسا ویروس ها همچون ویروس لاگوس خفاش، ویروس داون هیچ، لیسا ویروس خفاشی اروپایی تایپ ۱ و ۲ لیسا ویروس خفاشی استرالیایی، ویروس آراوان، ویروس ایرکوت، ویروس خفاشی قفقاز غربی و ویروس خفاشی

شیمونی می باشند. خفاشها میزبان اصلی برای این ویروس ها می باشند و تعداد بسیار معدودی از انتقال این ویروسها از خفاش به سایر پستانداران گزارش و مستند شده است. مطالعات انجام شده در کشورهای آفریقایی و آسیای جنوب شرقی، رابطه با لیسوویروس های در حال گردش در خفاش بسیار نادر و یا حتی مطالعه ای انجام نشده است که علت ضعف سیستم پایش بیماری در این کشورها و عدم انجام مطالعه می باشد. با این حال مطالعات اخیر و یافته های سرولوژیک در این مناطق حاکی از این است که خفاش ها در نگهداری چرخه لیسو ویروس ها نقش دارند (۸).

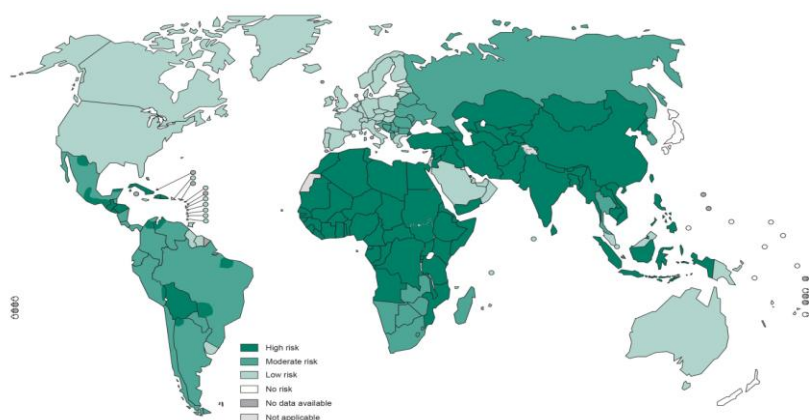
### □ هاری در کودکان

جثه کوچک بچه ها آنها را به حیوان گزیدگی در نواحی سر، صورت و قسمت های بالای بدن حساس می کند. هر چه محل گزش به سر نزدیک باشد، سرعت رسیدن ویروس به سیستم اعصاب مرکزی بیشتر و خطر ابتلا به هاری بیشتر می شود.

بازی در محیط باز و خیابان بچه ها را در معرض تماس با حیوانات قرار می دهد. بازی گوشی و نترسی باعث نزدیک شدن بیش از حد آنها به حیوانات (اهلی و وحشی) و تحریک آنها می شود. بی دفاع و ضعف کودکان آنها را از دفع حیوانات ناتوان می سازد و همه با هم بچه ها را در خطر بیشتر گزش حیوان قرار می دهد. بچه ها به علت فراموشی، ترس از تنبیه والدین، عدم توجه به گزش یا خراش، اغلب فراموش کرده یا نمی خواهند در مورد گزش با والدین یا معلمین خود در مورد گزش صحبت کنند. بنابراین درمان بعد مواجهه به موقع انجام نمی شود. گزارش شده است ۴۰ تا ۶۰٪ موارد گزش در کودکان ایجاد می گردد و بیش از نیمی از قربانیان هاری کودکان زیر ۱۵ سال می باشند (۹، ۱۰).

### □ خطر هاری برای مسافرت

ایران در گروه کشورهای پر خطر هاری طبقه بندی شده و با توجه به میزان شیوع هاری در سگ و حیوانات وحشی، میزان خطر ابتلا به هاری بستگی به احتمال گزش با حیوان هار دارد. در بیشتر کشورهای در حال



شکل ۳- تصویر فوق پراکندگی ویروس هاری را بر اساس آمار منتشره توسط سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۵ نشان می دهد.

توسعه تعداد تخمینی سگ‌ها (صاحب دار و ولگرد) نسبت به انسان یک به ۱۰ می باشد و به طور متوسط ۱۰۰ گزش ناشی از سگ مشکوک به هاری سالانه در صدهزار نفر جمعیت گزارش می شود. مسافران باید از حیوانات ولگرد بخصوص سگ‌ها دوری کنند و در صورت بروز گزش با راهنمایی بیمارستان های مرکزی شهر به مراکز موجود کنترل و پیشگیری هاری در محل مراجعه و واکسن و در صورت نیاز سرم ضد هاری را دریافت نمایند. مسافرانی که غارنوردی می کنند و باید اطلاعات لازم را در این زمینه بررسی داشته باشند. در بیشتر کشورهای دنیا در صورت هر گونه تماس مشکوکی با هاری باید برای درمان پس از مواجهه هاری انجام شود (۹).

سازمان جهانی بهداشت کشورها را از نظر خطر ابتلا به هاری، به ۴ گروه تقسیم می کند که در نقشه زیر مشخص می باشد، دسترسی به مراقبت های پزشکی و واکسن های بروز هاری بر اساس کشورها در نقشه تعیین شده است. این طبقه بندی بر اساس موارد زیر می باشد:

۱. وجود گونه های حیوانی میزبان و منتقل کننده بیماری، که بیماری در آنها می ماند و نقش نگهداری و انتقال بیماری را در طبیعت بازی می کنند: همچون خفاش، سگ و سایر حیوانات وحشی و همچنین وجود گونه های لیسا ویروس ها.
۲. بر اساس وجود نتایج پایش آزمایشگاهی قابل اعتماد از این میزبانان مخزن می باشد.

#### □ طبقه بندی کشورها بر اساس خطر هاری

۱. کشورهای بدون خطر: کشورها و مناطق عاری از خطر لیسا ویروس ها
۲. کشورهای با خطر کم: کشورها یا مناطقی فقط با خطر لیسا ویروس های در رابطه با هاری در گردش در خفاش (غیر خونخوار) و سایر حیوانات وحشی در هر دو گروه کشورهای فوق مراقبت های پزشکی مناسب و سایر بیولوژیک های هاری به راحت در دسترس بوده و همچنین داده های آزمایشگاهی قابل اعتماد پایش در دسترس می باشد.
۳. خطر متوسط: کشور و مناطقی که ویروس هاری در خفاش و سایر حیوانات وحشی ( خفاش های غیر خونخوار) در گردش می باشد.
۴. خطر بالا: کشور و مناطقی با انتقال پایدار هاری از سگ به سگ و یا نواحی که خفاش خونخوار وجود دارد.

#### □ توصیه به مسافران و ساکنین بر اساس سطح خطر ابتلا به هاری

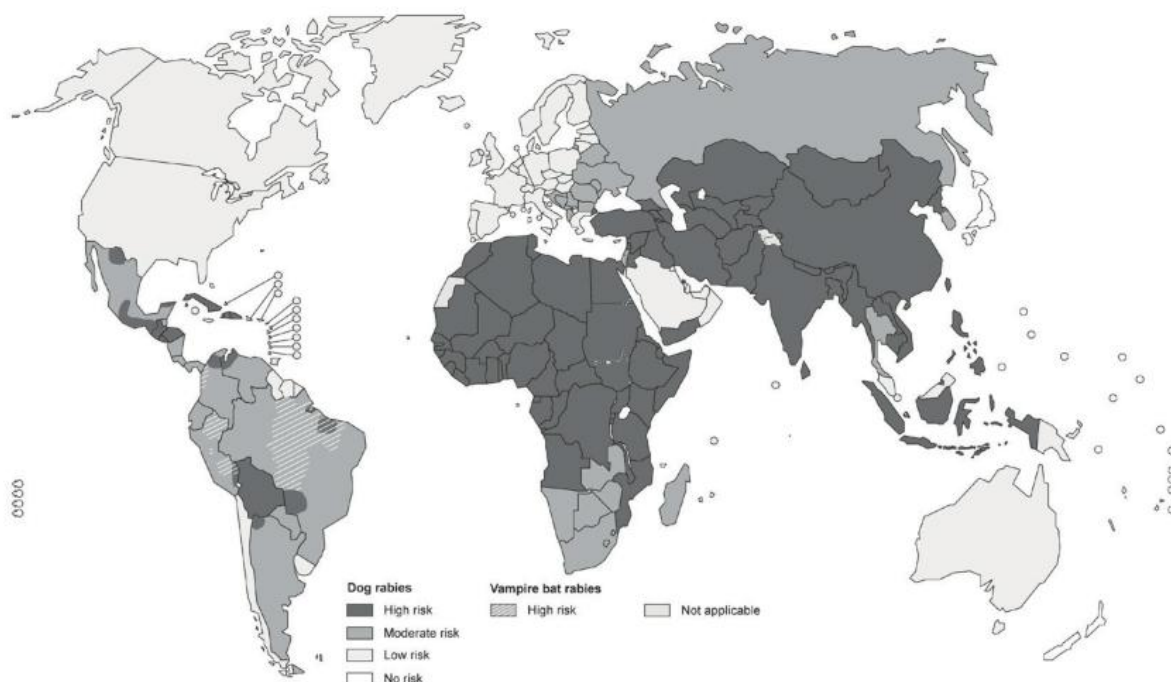
گروه یک یا کشورها و مناطق عاری از خطر: نیازی به درمان-پیشگیری هاری نیست.

گروه دو یا کشورها و مناطق با خطر کم یا متوسط: افرادی که درگیر هر گونه فعالیتی هستند که ممکن است آنها را در معرض تماس مستقیم با خفاش غیر خونخوار و سایر حیوانات وحشی قرار بخصوص گوشتخواران قرار می دهد، نیاز است درمان پیشگیرانه هاری را دریافت کنند. این افراد می توانند شامل موارد زیر باشند:

کارشناسان حیات وحش، محققین، دام پزشک ها و مسافران ماجراجویی که به مناطق زیست گاه خفاش وارد خواهند شد.

گروه کشورهای با خطر متوسط

در این کشورها مسافرینی که درگیر فعالیت هایی خواهند بود که آنها را در تماس مستقیم با خفاش و سایر حیوانات وحشی بخصوص گوشتخوارانی همچون روباه، گرگ شغال قرار می دهد باید درمان پیشگیرانه هاری را دریافت نمایند.



شکل ۴- نقشه سازمان بهداشت جهانی که کشورها را به ۴ گروه از نظر ابتلا به هاری تقسیم می کند. گروه کشورهای با خطر بالا

در این کشورها مسافرینی که مدت طولانی را در نواحی روستایی و خارج از شهر بسر می برند و فعالیت هایی مثل دویدن، دوچرخه سواری، پیاده روی، کمپینگ و کوهنوردی دارند باید درمان پیشگیرانه هاری را دریافت نمایند. در این کشورها توصیه می شود افرادی که در نواحی با خطر بالای مواجهه با حیوانات اهلی بخصوص سگ و گوشتخواران وحشی زندگی می کنند، درمان هاری پیش از مواجهه هاری را دریافت نمایند. با توجه به این که خطر مواجهه بچه ها به علت بازی با حیوانات (سگ و گربه) خیلی بالاست، توصیه می شود بچه ها درمان پیشگیرانه هاری را دریافت نمایند. بچه ها مورد گزش های شدیدتری واقع می شوند و به علت ترس یا ناآگاهی احتمال گزارش کردن تماس با حیوان مشکوک به هاری توسط آنها به خانواده کمتر می باشد.

## □ بلایای طبیعی تغییر در تماس انسان و حیوان و هاری

وقوع بلایای طبیعی همچون سیل، زلزله، طوفان و امثال آن از طرفی ضمن تغییر در محل زندگی انسان های بومی، از بین بردن خانه ها و کم کردن حفاظ های طبیعی محافظت کننده، انسان را در معرض خطر بیشتر گزش حیوان قرار می دهد، از سوی دیگر با تغییراتی که در طبیعت ایجاد می گردد، حیوانات را در معرض بی غذایی و نهایتاً باعث افزایش تردد حیوانات به سکونت گاه های انسان و گاهها حمله و گزش انسان می گردد. اغلب این گزش ها طی ۷۲ ساعت اول پس از حادثه ثبت شده است. بعلاوه در پی وقوع بلایای طبیعی تغییر رفتار در حیوانات حتی حیوانات خانگی بروز کرده که منجر به افزایش گزش صاحبان یا افراد خانواده را باعث می گردد. در پی وقوع بلایای طبیعی، حیوانات وحشی و اهلی سکونت گاه خود را از دست داده و در صدد یافتن پناهگاهی جدید می گردند. آنها می توانند وارد حیات یا خانه ساکنین شوند. مبحث حاضر اطلاعاتی را برای انتخاب عملکرد صحیح در این مواقع در اختیار خواننده قرار می دهد (۱۱).

در چنین مواقعی باید از غذا دادن به حیوانات وحشی خوداری شود. در صورت مشاهده حیوانات وحشی باید به مسولین ذیربط (مسولین سازمان محیط زیست) گزارش داده شود. بهتر است با قرار ندادن آشغال و اضافه غذا در اطراف خانه یا چادر، احتمال تماس با حیوانات را کمتر کرد. آشغال ها باید جمع آوری و وسایلی که در زیر و اطاف آن حیوانات می توانند لانه کنند باید جمع آوری شود. سطل های آشغال درب دار مانع از دعوت حیوانات وحشی به محل می گردد. همچنین در صورتی که ظروف آشغال فاقد درب محکم و محافظ باشند می توانند محل مناسبی برای پناه خزندگان و حیوانات کوچکی چون راکون، راسو و موش خرما باشند. ماشین های بلااستفاده، کامیون های فرسوده و گاراژ های متروکه محل مناسبی برای سکونت حیوانات وحشی هستند.

حیوانات اهلی همچون سگ و گربه های می توانند باعث ایجاد خطر بهداشتی جدی برای انسان شوند. حیواناتی که پناهگاه خود را از دست داده و اغلب دچار استرس و به دنبال غذا می باشند. توصیه می شود از غذا دادن به حیوانات ولگردی همچون سگ و گربه هرچند ظاهر معصوم و بیماری دارند خوداری شود و با سازمان های مربوطه برای کنترل و محافظت از حیوانات تماس گرفته شود. از آنجایی که حیوانات ولگرد در تماس با حیوانات وحشی هستند و ممکن است مورد حمله و گزش آنها قرار گیرند، از منابع اصلی انتقال هاری به انسان می باشند. علاوه بر اینکه بلایای طبیعی همچون سیل و زلزله قادر هستند چنین شرایطی را بوجود آورند، در دهه های اخیر با وجود درگیری ها و جنگ های متعددی که در بخصوص در کشورهای جهان سوم و در حال توسعه ایجاد شده است شاهد ویرانی ها، آوارگی، مهاجرت و بی خانمان شدن افراد می باشیم. چنین جابجایی هایی برای انسانهایی که از محل زندگی خود فرار و اغلب بدون وسیله نقلیه و تجهیزات لازم سفر می کنند، آنها و خانواده شان را در معرض تهاجم حیوانات وحشی و خطر بیماری های منقله از حیوانات قرار می دهد. متأسفانه با توجه به عدم سازماندهی کمپ های آوارگان و جابجایی این افراد باعث شده است هنوز آماری در این رابطه ارائه نشود ولی

بدون شک جان قربانیان فراوانی را گرفته یا به خطر انداخته است. نیاز است کشورهای که در ارتباط با این مسایل هستند تدابیر لازم را برای آموزش و حفاظت جان افراد اتخاذ نمایند (۱۲).

### □ شهرنشینی و بیماری‌های عفونی

به سمتی پیش می‌رویم که جهان در حال تبدیل شدن به شهر است. سازمان ملل متحد پیش‌بینی می‌کند جمعیت شهرنشین جهان از ۳,۳ بلیون نفر در سال ۲۰۰۷ به ۳,۶ بلیون نفر در سال ۲۰۵۰ افزایش یافته و تقریباً دوبرابر می‌شود. البته بیشتر این افزایش در کشورهای در حال توسعه روی خواهد داد. شهرنشینی انفجاری، تاثیر عمیقی بر بیماری‌های عفونی در سطح جهان دارد. به علت مسافرت‌های بین‌المللی و مهاجرت، شهرها قطب‌های عمده‌ای برای انتقال بیماری‌های عفونی شده‌اند. مثال این موارد جهان‌گیری‌های اخیر می‌باشد. با توجه با اینکه مسافت‌ها به سرعت در نور دیده می‌شود و برای دور زدن دنیا دیگر نیاز به ۸۰ روز ندارد و در زمانی کمتر از ۷۲ ساعت فرد می‌تواند دور دنیا را سفر کند. همچنین با توجه به این موضوع که شهرها مقصد عمده مسافرت‌ها می‌باشند پزشکان نیاز است در رابطه با همه‌گیری‌های در حال وقوعی چون تب زرد، انتشار جغرافیایی تب‌دنگی و چیکن‌گونیا، وجود لشمانیا یا هاری در شهرها مطلع باشند (۱۳).

### □ تغییرات آب و هوایی و تاثیر آن بر بیماری‌های عفونی

گروهی از پژوهشگران در مطالعات جدید خود دریافتند که تغییرات آب و هوایی باعث گسترش بیماری‌های عفونی در مکان‌های جدید و افراد جدید می‌شود که از آن جمله می‌توان به ویروس نیل غربی و ابولا اشاره کرد. ممکن است این تغییرات آب و هوایی باعث بروز بیماری‌های عفونی و گسترش آنها در حیات وحش، محصولات کشاورزی، دام و انسان شود؛ به طور کلی شیوع موضعی بیماری‌ها بر سیستم بهداشتی- پزشکی و دامپزشکی فشار فراوانی وارد می‌کند. تغییرات آب و هوایی بر اکوسیستم‌های مختلف اثر می‌گذارد، به دلیل ایجاد تغییرات جدید در اکوسیستم جهانی، گونه‌های جدیدی وارد یک منطقه شده که پیش از آن، نمونه مشابهش در آنجا وجود نداشته و دیده نشده است. این تغییرات در نواحی مختلف جغرافیایی همچون مناطق استوایی و قطب شمال مشاهده شده است. مدارکی از این تغییرات در حیات وحش، محصولات کشاورزی، دام و انسان دیده می‌شود. تغییر در زیستگاه‌های جانوران به این معناست که حیوانات در معرض انگل‌ها و پاتوژن‌ها یا عوامل بیماری‌زای جدید قرار می‌گیرند.

با گذشت زمان، میزبان و عوامل بیماری‌زا بیشتر با یکدیگر مطابقت پیدا می‌کنند. بر اساس نظریه‌های قبلی، بیماری‌های نوظهور نادر برای جهش تصادفی مناسب صبر می‌کردند اما پیش‌بینی می‌شود که این جهش سریع‌تر انجام شود. همواره پاتوژن‌ها که بسیار وفق‌دهنده در یک میزبان هستند توانایی این را پیدا می‌کنند که به یک میزبان دیگر با شرایط مناسب منتقل شوند. در صورتی که یک انگل رابطه بسیار ویژه را با یک میزبان خاص در یک مکان به خصوص داشته باشد، دلیل بر آن نیست که نتواند میزبان دیگری با شرایط دیگر را پیدا کند. ممکن است میزبان‌های دیگر نیز برای این انتقال مستعد باشند. بر اساس پژوهش‌های انجام شده، به نظر

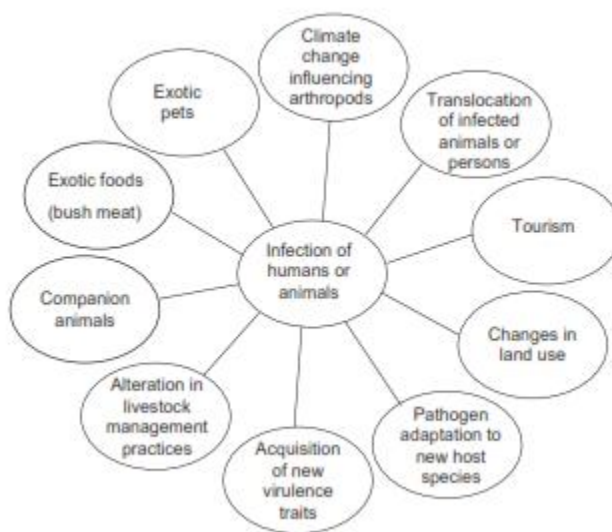


می رسد میزبان جدید نسبت به این عوامل بیماری زا مستعدتر بوده و احتمال ابتلای آنها به بیماری های عفونی بیشتر باشد چراکه مقاومت بدنی آنها در برابر این عوامل بیماری زای جدید مقاوم نشده اند. این موضوع می تواند با تحت تاثیر قرار دادن سرعت و میزان رشد حیوانات میزبان هاری باعث افزایش خطر انتقال این بیماری به سایر میزبان های حساس و همچنین انسان گردد (۱۴).

#### □ خطر بیماری های نو پدید و بازپدید نادیده انگاشته شده زئونوز در کشورهای توسعه یافته صنعتی

عفونت های میکروبی منتقله از حیوانات که تحت عنوان بیماری زئونوز<sup>۱</sup> شناخته می شوند، تهدیدی برای بهداشت عمومی جوامع پیشرفته نیز می باشد. برآورد می شود ۶۰٪ پاتوژن های نوپدید انسانی زئونوز هستند و از این میان بیش از ۷۱٪ از حیات وحش منشا می گیرند. این پاتوژن ها قادر هستند با تغییر ماده ژنتیکی خود، گستره میزبانی خود را افزایش یا تغییر دهند. همچنین تغییرات اقتصادی، اجتماعی، محیطی و اکولوژیک میزبان نیز در مستعد شدن آن به پاتوژن خاص موثر است و کمک به تغییر میزبان پاتوژن می کند.

با افزایش جمعیت جهان و افزایش تقاضا برای غذا و پروتئین، منجر به صنعتی شدن و افزایش زمین های تحت پوشش کشاورزی شده است. در این میان، محصولات کشاورزی خود می توانند باعث انتقال پاتوژن و بیماری ها از حیوان به انسان و همچنین جابجایی آنها باعث انتقال پاتوژن به سایر نواحی دنیا می شود. کشاورزی، خود باعث افزایش تماس انسان با حیوانات می گردد و می تواند باعث انتقال بیماری های زئونوز چون هاری و تولارمی به انسان باشد. تغییر الگوی کشاورزی، شیوه زندگی، حمل و نقل و جابجایی های بین المللی بر دینامیک پاتوژن-ها موثر است. همچنین پاتوژن ها نیز دایم در حال تغییر هستند، موتاسیون، نو ترکیبی، انتخاب طبیعی و دستکاری های ژنتیکی از عوامل موثر در بروز همه گیری های پاتوژن های بازپدید و نو پدید می باشند (۱۵).



شکل ۵- فاکتورهای موثر در بروز بیماری های باز پدید و نو پدید

<sup>1</sup> Zoonose

## □ جابجایی بین المللی حیوانات

جابجایی، واردات حیوانات اهلی، حیوانات وحشی در بند و پستانداران وحشی از کشورهای عاری از هاری یا کشورهای با خطر هاری باید مطابق استانداردهای سازمان OIE باشد و شامل آرایه مدارک بین المللی معتبر دامپزشکی می باشد. این قوانین و مقررات بستگی به وضعیت هاری کشور مبدا و گونه های حیوانی منتقله می- باشد (۹).

## □ جابجایی بین المللی سگ، گربه، موش خرما<sup>۱</sup> از کشورهای با خطر هاری

جابجایی، واردات حیواناتی چون سگ، گربه، موش خرما باید مطابق استانداردهای سازمان OIE باشد و شامل آرایه مدارک بین المللی معتبر دامپزشکی می باشد که نشان می دهد حیوان علائم هاری را در زمان جابجایی نشان نمی دهد. همچنین ارائه گواهی نامه بین المللی ایمنی و دارا بودن آنتی بادی ضد هاری نیز برای برخی از کشورها ضروری می باشد.

## □ خطر جابجایی حیوانات خانگی و آلوده شدن سگها

مقررات و قوانین موجود در رابطه با جابجا کردن سگ های خانگی درون و بین کشورها استراتژی مهمی در جهت کنترل هاری سگ می باشد. مناطق عاری از هاری درون یک کشور همچون منطقه هاوایی در امریکا و کشورهای عاری از هاری همچون انگلستان و ژاپن دارای قوانین سخت گیرانه ای همچون شش ماه قرنطینه سگ قبل از ورود هستند. شواهد نشان می دهد عدم رعایت مقررات در این رابطه و ورود سگ دچار هاری به مناطقی که هاری در سگ وجود نداشت، باعث شیوع مجدد بیماری در منطقه گردیده است (۱۶).

## □ افراد حساس و در معرض خطر هاری

دامپزشکان، دانشجویان دامپزشکی، کارکنان مراکز بهداشتی کنترل، درمان و واکسیناسیون هاری، پرسنل آزمایشگاههای تشخیصی و تحقیقاتی هاری و دانشجویان این مراکز، محیط بانان، جنگل بانها، کوه و صخره-نوردان، غارنوردان، طبیعت گردان، ... افرادی هستند که در معرض خطر بالاتری از سایر اعضای جامعه نسبت به ابتلا به هاری می باشند (۱۷).

دام پزشکان، دانشجویان دام پزشکی، پرسنل مراکز بهداشتی، درمانی و تشخیصی هاری قبل از شروع به کار در این مراکز ملزم به دریافت سه نوبت واکسیناسیون پیشگیرانه هاری می باشند. سطح آنتی بادی اختصاصی و خنثی کننده علیه ویروس هاری بالاتر از ۵/۰ واحد، می تواند افراد را در مقابل ابتلا به هاری محافظت نماید. این افراد سالانه سطح آنتی بادی را بررسی و در صورت نیاز لازم است یک دوز واکسن یادآور دریافت نمایند. در کشورهایی که بیماری هاری در جوامع حیوانی انزوتیک می باشد، محیط بانان، جنگل بانها، کوه و صخره نوردان، غارنوردان، طبیعت گردان... باید آموزش های لازم در ارتباط با نزدیک شدن به حیوانات، غذا دادن به حیوانات و خطرات ناشی را دریافت نمایند (۹).

<sup>1</sup> Ferret

اغلب خفاش ها در مناطق تاریک و غارها زندگی می کنند. از ویژگی های بارز خفاش های آلوده به ویروس هاری، آلوده بودن به مدت طولانی و دفع ویروس در مدفوع می باشد. بنابراین مدفوع خفاش در محل زندگی آنها (غارها) انباشته و تنفس هوای این محل می تواند منجر به ابتلا به هاری شود. حتی نیازی به گزش توسط خفاش نیست و افرادی که هوای چنین غاری را استنشاق کرده لازم است واکسیناسیون پس از مواجهه هاری را دریافت نمایند. در جوامعی همچون کشورهای قاره امریکا، که ویروس هاری خفاشی وجود دارد غار نوردان آموزش های لازم را دریافت می نمایند. خفاش های خونخوار (ومپایر) که خاص قاره امریکا می باشد میزبان گونه خاص ویروس هاری است که می تواند انسان و سایر پستانداران را به بیماری هاری آلوده و باعث مرگ شوند. تاکنون در ایران گزارشی از وجود خفاش آلوده به هاری نشده است با این حال نیاز است در صورت بروز چنین اتفاقی غار نوردان اقدامات لازم را در جهت واکسیناسیون علیه هاری انجام دهند (۱۷).

### □ طبقه بندی لیساویروس ها

تا کمتر از ۶۰ سال قبل تصور می شد تنها یک ویروس می تواند منجر به هاری شود. به مرور با شناسایی ویروس هایی همچون ویروس موکولا<sup>۱</sup> و ویروس خفاشی لاگوس<sup>۲</sup> که از نظر سرولوژیک مرتبط با هاری بودند، مشخص گردید این ویروسها دارای ساختار پیچیده تری می باشند و بدین ترتیب عبارت ویروس های مرتبط با هاری (RRVs) Rabies Related Viruses و سرو گروپ های هاری برای اولین بار مطرح گردید. به مرور با استفاده از آنتی بادی های منوکلونال<sup>۳</sup> طبقه بندی ویروس های هاری شکل جدیدی یافت. با استفاده از این آنتی بادی ها، ویروس های جدا شده از خفاش در اروپا و آفریقا به دو سرو گروه مجزا تفکیک شدند و در آن هنگام بیوتایپ<sup>۴</sup> نامیده شدند. بعدها با رایج شدن روش های تعیین توالی ژنومی و آنالیز های فیلوژنیک، طبقه بندی فوق تایید گردید. مطالعات وسیع فیلوژنیک روی "ویروس های مرتبط با ویروس هاری"<sup>۵</sup> منجر به استفاده از واژه ژنوتایپ<sup>۶</sup> گردید و ژنوتایپ های جدید از این ویروسها شناسایی گردید. با مطرح شدن ژنوتایپ های جدید، ویژگی های متمایز کردن ژنوتایپ ها از هم نیز ارایه می گردید.

کمیته بین المللی طبقه بندی ویروس ها<sup>۷</sup> برای سامان دادن به ویروس های مرتبط با ویروس هاری جنس لیسا ویروس ها را ارایه کرد. واژه لیسا از کلمه یونانی Lyssa گرفته شده است و نام الهه خشم، عصبانیت و دیوانگی می باشد. با ارایه جنس لیسا ویروس در ICTV، ژنوتایپ های موجود با اصول ICTV مورد بازبینی قرار گرفت (۱۸).

<sup>1</sup> Mokola

<sup>2</sup> Lagos bat Virus

<sup>3</sup> MAbs

<sup>4</sup> biotype

<sup>5</sup> Rabies Related viruses (RRVs)

<sup>6</sup> genotype

<sup>7</sup> ICTV

در حال حاضر بر اساس آخرین طبقه‌بندی کمیته بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها، جنس لیسایروس براساس تفاوت ژنتیکی موجود در ژنوم ویروس و الگوی آنتی ژنتیکی که در واکنش با پنل آنتی بادی‌های منوکلونال علیه نوکلوکسپید نشان می‌دهند، به گونه‌های مختلف تقسیم‌بندی می‌شوند. این تقسیم‌بندی علاوه بر این که با ویژگی‌های بالا انجام می‌شود با پراکندگی جغرافیایی ویروس و حیوان میزبان ویروس نیز همخوانی دارد. جنس لیسایروس به دو فیلوگروپ تقسیم می‌گردد (فیلوگروپ: بر اساس بررسی فیلوژنی و کشیدن درخت فیلوژنیک دو شاخه عمده ایجاد می‌گردد). گونه ویروس‌های گونه‌ی تیپیک آن محسوب می‌شود. ویروس‌های در اقصی نقاط دنیا در مخازن پستاندار که شامل گوشتخواران و خفاش است پراکنده می‌باشد (۱۸).

جزئیات و ویژگی‌های بکار رفته در تقسیم‌بندی لیسایروسها به ترتیب زیر می‌باشد:

۱- تشابه ژنتیکی ۸۰-۸۲٪ در توالی نوکلوتیدی برای طول کامل ژن نوکلوکسپید ویروس (N) و یا تشابه ژنتیکی ۸۰-۸۱٪ در توالی کدکننده ژنهای N+P+M+G+L تمامی ایزوله‌های متعلق به یک گونه میزان تشابه شان به یکدیگر بیش از حد آستانه ارائه شده باید باشد.

۲- ساختار و ثبات درخت‌های فیلوژنیک بدست آمده با متدهای مختلف آنالیز فیلوژنی با توجه به مدل‌های تکاملی متفاوت.

۳- الگوی آنتی‌ژنی در واکنش به آنتی‌بادی‌های منوکلونال ضد نوکلوکسپید و واکنش متقاطع با استفاده از آنتی‌سرم پلی‌کلونال.

۴- در صورت امکان دسترسی به ویژگی‌های دیگری چون ویژگی‌های اکولوژیک، میزبان و گستره پراکندگی جغرافیایی و ویژگی‌های پاتولوژیک نیز می‌تواند لحاظ شود (۱۸).

## □ فیلوگروپ<sup>۱</sup>

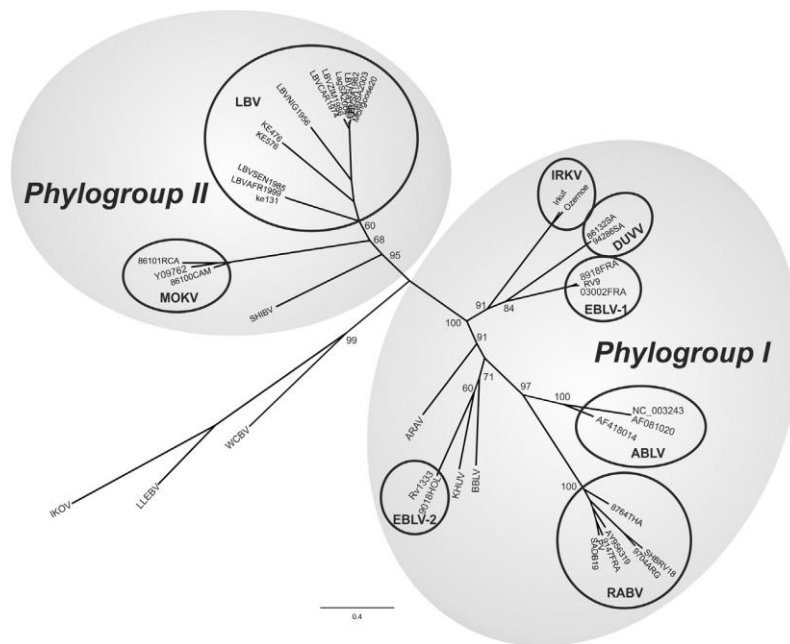
براساس فاصله ژنتیکی و واکنش متقاطع سرولوژیک و ویژگی‌های پاتولوژیک، طبقه‌بندی دیگری برای جنس لیسایروس‌ها وجود دارد و آنها را به سه فیلوگروپ تقسیم کرده است. تمایز این گروه‌ها بر اساس رابطه فیلوژنیک به این ترتیب می‌باشد که (۱) اعضای هر گروه دارای بیش از ۷۴٪ تشابه در توالی آمینواسیدی بخش اکتو دومین ژن گلیکوپروتئین G می‌باشند. (۲) کمتر از ۶۴٪ تشابه توالی بین اعضای دو گروه. (۳) داخل هر گروه واکنش خنثی‌سازی متقاطع وجود دارد که بین ویروس‌های دو گروه مشاهده نمی‌شود. (۴) وجود K/R333 در ژن گلیکوپروتئین ویروس‌های اعضای فیلوگروپ یک و وجود D333 در ژن گلیکوپروتئین اعضای فیلوگروپ دو (وجود این آمینو اسید باعث کاهش پاتوژنیسیته نیز می‌باشد. به طور کلی می‌توان گفت که واکنش متقاطع سرولوژیک تا حدی در ارتباط با فاصله ژنتیکی و توالی‌هایی که دارای تشابه ۷۲ درصدی توالی آمینو اسیدی اکتو دومین ژن گلیکوپروتئین می‌باشند قادر به خنثی‌سازی متقاطع هم می‌باشند.

<sup>1</sup> Phylogroup

فیلوگروپ I شامل گونه های: ویروس هاری (*Rabies virus* (RABV) European bat Lyssaviruses ، Australian ، Duvenhage virus (DUVV) ، type 2 (EBLV-2) و type 1 (EBLV-1) Irkut virus ، Khujand virus (KHUV) ، Aravan virus (ARAV) ، bat lyssavirus (ABLV) (IRKV) .

فیلوگروپ II شامل گونه هایمتمازویروس های افریقایی (*Lagos bat virus* (LBV) ، *Mokola virus* (MOKV) و *Shimoni bat virus* (SHIBV) .

فیلوگروپ III شامل یک ایزوله WCBV می باشد.



شکل ۶- درخت فیلوژنتیک به روش Maximum likelihood بر اساس توالی بخشی از ژن نوکلئوپروتئین به طول ۸۵۰ نوکلئوتید از ویروس های خانواده لیسا ویروس با بوت استرپ ۱۰۰۰ تکرار

واکنش متقاطع سرولوژیک بین لیساویروس های فیلوگروپهای مختلف از نقطه نظر بهداشت عمومی و دامپزشکی اهمیت دارد. تمامی محصولات بیولوژیک موجود هاری (واکسن و سرم) بر اساس ویروس هاری تهیه می شوند که قادر به ایجاد ایمنی موثر علیه فیلوگروپ یک لیساویروسها می گردد و برای سایر جنس ها قادر به ایجاد ایمنی نیستند. به اضافه این که تفاوت آنتی ژنیک و ژنتیکی باید در بکارگیری تست های تشخیصی و اطمینان از توانایی آنها در تشخیص تمامی لیساویروسها لحاظ شود. تلاش های زیادی در تولید واکسن و سرم های ایجاد کننده ایمنی علیه لیساویروسهای غیر از فیلوگروپ یک در حال انجام است. شایان ذکر است ضمن پایش دقیق تر لیسا ویروس ها و در دسترس قرارگیری اطلاعات بیشتری در مورد توالی ژنومی و میزبانان این ویروس ها و

همچنین شناسای و معرفی شدن ویروس های خفاشی جدید، طبقه بندی این ویروس ها بهبود می یابد و پراکندگی جغرافیایی گونه های لیسا ویروسها بهتر تعریف می گردد.

تا سال ۲۰۰۲ فقط هفت گونه (ژنوتایپ) از لیسا ویروس ها شناخته شده بود، در سال ۲۰۱۲ تعداد گونه ها (ژنوتایپ) ۱ به ۱۲ ژنوتایپ مختلف رسید و در حال حاضر براساس آخرین طبقه بندی لیسا ویروسها در سال ۲۰۱۴ توسط ICTV، به ۱۴ گونه تقسیم شده است یا گونه (ژنوتایپ) در این جنس وجود دارد که به ترتیب زیر به آن اشاره شده است.

۱ ویروس هاری (*rabies virus*) یا *RABV*: این گونه بجز درقطب جنوب، استرالیا و تعداد بسیار معدودی کشورهای عاری از هاری، در تمامی نقاط دنیا پراکندگی دارد. گونه های حیوانی که دربقای این گونه در طبیعت نقش عمده را دارند شامل سگ، گوشتخواران وحشی و خفاش ها می باشند. میزان مرگ و میر سالانه ناشی از این ویروس بیش از ۵۵ هزار نفر در سال برآورد می شود.

۲ آراوان ویروس (*Aravan virus (ARAV)*) که تنها یک مورد در قرقیزستان گزارش شده است.

۳ لیساویروس خفاش استرالیایی (*Australian bat lyssavirus (ABLV)*): گستردگی این گونه بدر استرالیا و بخشی از جنوب آسیاست.

۴ ویروس داوون هیچ (*Duvenhage virus (DUVV)*) که در جنوب آفریقا، زینباوه و گینه شایع است.

۵ لیساویروس ۱ خفاش اروپایی (*European bat lyssavirus (EBLV-1)*) که در قاره ی اروپا کشورهای از قبیل دانمارک، فرانسه، آلمان، هلند، لهستان، فنلاند و UK پراکنده است.

۶ لیساویروس ۲ خفاش اروپایی (*European bat lyssavirus (EBLV-2)*) که در چند کشور اروپای غربی به ویژه هلند، سوئیس و فنلاند پراکندگی دارد.

۷ ایرکوت ویروس (*Irkut virus (IRKV)*) که یک مورد در کشور روسیه گزارش شده است.

۸ خوجند ویروس (*Khujand virus (KHUV)*) که تنها یک مورد در تاجیکستان گزارش شده است.

۹ ویروس خفاش لاگوس (*Lagos bat virus (LBV)*) که در برخی کشورهای قاره ی آفریقا مثل آفریقای مرکزی، اتیوپی، نیجریه، سنگال، آفریقای جنوبی و زینباوه پراکنده است.

۱۰ - ویروس موکولا (*Mokola virus (MOKV)*) که در برخی کشورهای آفریقایی مثل آفریقای مرکزی، نیجریه، اتیوپی، کامرون، آفریقای جنوبی و زینباوه شایع است.

۱۱ - ویروس خفاش شیمونی (*Shimoni bat virus (SHIBV)*) که تنها یک مورد از یک خفاش در کنیا گزارش شده است.

۱۲ - ویروس (*West Caucasian bat virus (WCBV)*) که تنها یک مورد در ناحیه ی Krasnodar روسیه گزارش شده است.

۱۳ - لیساویروس خفاش بوکلوه (*BBLV*) *Bokeloh bat lyssavirus* که تنها دو مورد در آلمان و فرانسه گزارش شده است.

۱۴ - ویروس ایکوما (*IKOV*) *Ikoma virus* که فقط یک مورد در تانزانیا گزارش شده است.

جدول ۱- تنوع و طبقه بندی فعلی لیساویروس ها

Species (ICTV) <sup>a</sup>	Abbreviation	Potential vector(s)/reservoirs	Distribution
Rabies virus	RABV	Carnivores (worldwide); bats (Americas)	Worldwide (except several islands)
Lagos bat virus	LBV	Frugivorous bats ( <i>Megachiroptera</i> )	Africa
Mokola virus	MOKV	?	Sub-Saharan Africa
Duvenhage virus	DUVV	Insectivorous bats	Southern Africa
European bat lyssavirus 1	EBLV-1	Insectivorous bats ( <i>Eptesicus serotinus</i> )	Europe
European bat lyssavirus 2	EBLV-2	Insectivorous bats ( <i>Myotis daubentonii</i> , <i>M. dasycneme</i> )	Europe
Australian bat lyssavirus	ABLV	Frugivorous/insectivorous bats ( <i>Megachiroptera/Microchiroptera</i> )	Australia
Aravan virus	ARAV	Insectivorous bats ( <i>Myotis blythi</i> )	Central Asia
Khujand virus	KHUV	Insectivorous bats ( <i>Myotis mystacinus</i> )	Central Asia
Irkut virus	IRKV	Insectivorous bats ( <i>Murina leucogaster</i> )	East Siberia
West Caucasian bat virus	WCBV	Insectivorous bats ( <i>Miniopterus schreibersi</i> )	Caucasian region
Shimoni bat virus	SHIBV	<i>Hipposideros commersoni</i>	East Africa
Bokeloh bat lyssavirus	BBLV	Insectivorous bats <i>Myotis nattereri</i>	Europe
Ikoma virus	IKOV	? ( <i>isolated from Civettictis civetta</i> )	Africa
Lleida bat lyssavirus <sup>#</sup>	LLBV	Insectivorous bats ( <i>Miniopterus schreibersi</i> )	Europe (Spain)

<sup>a</sup> ICTV = International Committee on Taxonomy of Viruses ([www.ictvonline.org/](http://www.ictvonline.org/))

#Arechiga Ceballos et. al., 2012; so far, only viral genomic material was identified which is not sufficient for declaration of a novel species

### □ ملکولار اپیدمیولوژی لیسا ویروس ها

علم مولکولار اپیدمیولوژی با استفاده از ویژگی‌های ژنتیکی ویروس قادر است در تمایز جمعیت‌های مختلف ویروسی و گستره پراکندگی هر جمعیت نقش ارزنده‌ای داشته باشد. دستیابی به چنین اطلاعاتی در نهایت منجر به انتخاب و استفاده از روش‌های کنترلی بهتر بیماری می‌گردد. همه RNA ویروس‌های دارای ژنوم با سنس منفی از جمله لیساویروسها به علت نداشتن ویژگی تصحیح خطا در آنزیم پلی مرز خود مستعد تغییرات ژنتیکی بوده بنابراین مورد توجه مولکولار اپیدمیولوژیست‌ها می‌باشند. بررسی تنوع ژنتیکی موجود در ویروس‌های حاکی از وجود هتروژنسیتی در توالی ایزوله‌های ویروس می‌باشد. وجود این نوع تنوع ژنتیکی از راهکارهایی است که ویروس را کمک می‌کند تا از سدهای موجود در انتقال به میزبان‌های خود و بین گونه‌های مختلف میزبان گذشته و در طبیعت باقی بماند. جالب توجه است که خفاش‌ها میزبان‌های اولیه و یا تنها میزبان تمامی لیساویروس‌ها بجز موکولاویروس<sup>۱</sup> هستند. میزبان MOKV میزبان مخزن هنوز شناسایی نشده است (۱۷).

ویروس‌های در اقصی نقاط دنیا در مخازن پستاندار که شامل گوشتخواران و خفاش است پراکنده می‌باشد. ژنوتایپ یک (GT 1) یا به طور تاریخی سروتایپ یک (ST 1) ویروس‌های، ویروس تیپیک این خانواده می‌باشد. این ویروس شامل تعدادی از ویروس‌های مرتبط هست که قادر به ایجاد بیماری حاد و کشنده نرولوزیک در پستانداران است. تمامی ویروس‌های هاری شناخته شده می‌توانند به ۷ دودمان عمده تقسیم شوند (۱۹).

### □ مولکولار اپیدمیولوژی هاری

تمامی ویروس‌های هاری شناخته شده می‌توانند به ۷ دودمان<sup>۲</sup> عمده تقسیم شوند که برآورد می‌شود حدود ۱۵۰۰ سال قبل ظاهر شده‌اند. این برآورد در سال ۲۰۰۸ توسط دکتر بوری و همکاران ارائه شد و منجر گردید نگاه‌ها به متون و تصاویری موجود از هاری در متون کهن تغییر کند. در مورد تقسیم بندی ژنوتایپ یک لیساویروسها یا ویروس‌های هاری می‌توان گفت، این ژنوتایپ به هفت دودمان اصلی تقسیم شده و درون دودمان‌ها بر اساس استرین‌های در گردش در منطقه جغرافیایی و میزبان‌های ویروس در منطقه به کلاد تقسیم می‌گردند. تقسیم‌بندی جزئی‌تری نیز درون کلادها<sup>۳</sup> وجود دارد به نام گروه که به عنوان مثال در تقسیم بندی کلاد افریقا-۱ و قطبی استفاده شده است. در این قسمت دودمان‌ها و کلادهای موجود در دودمان جهانی Cosmopolitan مورد بررسی قرار می‌گیرد (۲۰ و ۲۱).

<sup>1</sup> MOKV

<sup>2</sup> lineage

<sup>3</sup> Clade



۱- دودمان جهانی *Cosmopolitan*: این دودمان به طور وسیعی در اغلب مناطق جغرافیایی پراکنده شده است و مطالعات نشان می دهد که حدود سالهای ۱۷۵۰ میلادی در اروپا شکل گرفته است ولی به خیلی از نواحی دیگر خارج از اروپا در سراسر کره زمین پراکنده شده است. مطالعات نشان می دهد این دودمان در طول فعالیت های مستعمراتی اروپا در قرن ۱۸ که باعث جابجایی حیوانات آلوده که توسط انسانها تسهیل می شد، به اقصی نقاط دنیا منقل گردید. در این محیط های جدید ویروس بقا یافت و توانست به میزبان های پستاندار بومی آن منطقه انطباق یابد. در این دودمان چندین کلاد مختلف شناسایی شده است. این کلادها شامل: کلاد اروپا، خاورمیانه، استرین های راسوی شمال مرکزی (NCSK)، آفریقا-۱، آسیا، واکسن-۱، خدنگ-PR) ، ( Mongoose واکسن-۲، روباه AZ & TX، سگ مکزیک، خدنگ کوبایی، CALSK، آفریقا-۴، AL1، SBCSKT و AL2 و در نهایت کلاد قطبی.

**کلاد اروپا** ویروسهای که اوایل قرن بیستم در روباه قرمز اروپا از یک کلاد منوفیلاکتیک ظاهر و به چندین واریانت تقسیم شدند، هر یک در یک منطقه جغرافیایی محدود همچون غرب، مرکز و شرق و شمال اروپای پراکنده گردید (بوری) ۱۹۹۹. سگ راکونی سگسان وحشی بومی سرق آسیا است که اغلب برای استفاده از خز حیوان شکار می گردد. در حال حاضر این حیوان در اغلب کشورهای اروپایی پراکنده شده است. با ادایت شدن واریانت های شمال شرقی اروپا به سگ راکونی، این حیوان مخزن عمده ویروس هاری در کشورهای حوزه بالتیک شده است. ویروهایی که بیشتر با هم در ارتباط هستند نیز به کشور های اروپای جنوب شرقی پراکنده شده و در سگها و حیوانات وحشی اغلب مناطق کشورهای بالکان و ترکیه در حال گردش می باشند. در اسرائیل شغال و روباه نقش مخزن را برای چندین واریانت ویروس هاری از استرین های ویروس هاری خاور میانه ایفا می کنند. در ایران دو واریانت مجزا دودمان *Cosmopolitan* در کشور پراکنده شده است. در آسیا، دودمان *Cosmopolitan* در اکثر کشور های استقلال یافته شوروی سابق گزارش شده است جایی که روباه قرمز و استپی میزبان مخزن و در مغولستان و چین سگ میزبان عمده ویروس گزارش شده است.

۱- **کلاد آفریقا ۱**: در قاره آفریقا پراکنده شده است و مطالعات حاکی از تقسیم این کلاد به دو ساب کلاد مجزای جغرافیایی 1a و 1b شده است. کلاد 1a در کشورهای شمال و شرق آفریقا شامل الجزایر، اتیوپی، سودان، گابون، ماداگاسکار، مراکش و تونس. کلاد 1b در کشورهای جمهوری آفریقای مرکزی، کنیا، موزامبیک، نامیبیا، تانزانیا، زئیر، زامبیا، بوتسوانا، زیمبوه و آفریقای جنوبی.

**کلادهای در حال گردش در قاره آمریکا**: تعداد زیادی از واریانت های دودمان *Cosmopolitan* در قاره آمریکا نیز پراکنده شده است. در آمریکای شمالی، راسو در ارتباط با چندین واریانت *Cosmopolitan* می باشد که شامل استرین های راسوی شمال مرکزی (NCSK) که در منطقه شمال مرکزی آمریکا و غرب کانادا گسترده شده است، واریانت های راسوی کالیفرنیا (*California skunk* (CALSK)، راسوی مکزیک باجای جنوبی کالیفرنیا (SBCSK)، واریانت های روباه تگزاسی، چندین استرین آزمایشگاهی و واکسن مثل PV،

SADB19 و CVS نیز با این ویروس‌های جدا شده از طبیعت در ارتباط بوده اند. ارتباط زنتیکی بین این ویروس‌های آزمایشگاهی با ویروس‌های جدا شده از فیلد، علاقمند جدایی جغرافیایی آنها و ارتباط آنها با گونه های وحشی مختلف، می تواند شواهد قوی مبنی بر اشتقاق تاریخی این ویروس ها از ویروس های در ارتباط با سگ، طی دوره ای که قاره امریکا تحت استعمار کشورهای اروپایی بود، باشد. در واقع انتقال بین گونه ای از سگ به گونه های وحشی پدیده ای تکراری است که در اغلب نقاط دنیا روی می دهد.

۲- **دودمان آفریقا ۲:** این کلاد برای اولین بار توسط Kissi و همکاران در سال ۱۹۹۵ مطرح شد. این کلاد در ۲۰۰ سال گذشته وارد آفریقا شده و به طور گسترده ای در سبب ساحرا، آفریقای مرکزی و مرکزی پراکنده شده است.

۳- **دودمان آفریقا ۳:** این دودمان شامل ویروس‌های است که در خدنگ در حال گردش بوده و در کشورهای آفریقای جنوبی، بوتسوانا و زیمبابوه گسترده شده است. خدنگ زرد رنگ میزبان اصلی این ویروسها می باشد. سن این دودمانها بر اساس مطالعه توالی ژن نوکلوکسپید ۲۲۹ سال و ژن گلیکو پروتئین ۱۵۹ سال گزارش شده است. این مطالعات همچنین سن تقریبی ویروس‌های خدنگ را بیشتر از ویروس‌های جدا شده از سگ در این منطقه عنوان می کنند و حاکی از دینامیک تکاملی متمایز این دو گروه ویروس از هم می باشند.

۴- **دودمان قطبی / شبه قطبی:** ابتدا تصور می شود دودمان قطبی محدود به روباه قرمز و روباه قطبی که در قطب شمال و مناطق قطبی روسیه، سیبری، گرینلند و امریکای شمالی (کانادا، آلاسکا و ایالات متحده امریکا) می باشد. بعدها عبارت شبه قطبی با مشاهده پراکندگی جغرافیایی ویروس در نواحی جنوب ناحیه معتدل جغرافیایی (در اطراف قطب)، اضافه شد. پراکندگی ویروس در کشورهای چون افغانستان، پاکستان، کره، ایران، نپال، بوتان، مغولستان و بخش عمده ای از کشور هند. مخزن ویروس در این نواحی شامل: سگ و سایر سگ سانان وحش همچون گرگ و روباه، سگ راکونی (کره) می باشد. این دودمان تا دهه ۱۹۵۰ قبل از ریشه کنی هاری در ژاپن، در این کشور وجود داشت. تخمین زده می شود این دودمان در جایی از آسیا حدود ۲۰۰ سال قبل بوجود آمده است و به سرعت پراکنده شده است. پراکندگی وسیع این دودمان منجر به ایجاد ۲ کلاد شبه قطبی یک و دو، همچنین کلاد قطبی که خود به ۴ گروه A1 تا A4 شده است که هر یک پراکندگی جغرافیایی و گونه ای خاص خود را دارد.

۵- **دودمان سریلانکا:** این دودمان خاص صرفا در سریلانکا و مناطق محدودی از جنوب هند یافت می شود که حاکی از جابجایی حیوان با واسطه انسان به هند می باشد. سگ مخزن اصلی و باعث سر ریز شدن متناوب ویروس به سایر حیوانات اهلی می باشد. باین وجود حیوانات وحشی نیز می توانند مخزن این دودمان در سریلانکا باشند.

۶- **دودمان آسیا:** این دودمان در اغلب کشورهای آسیا و آسیای جنوب شرقی پراکنده و به شاخه عمده تقسیم می شود. ویروس‌های چین و اندونزی سبب لینج آسیا-۱ را تشکیل می دهند و ویروس‌های جدا شده از سایر

کشورها چون تایلند، مالزی، ویتنام، کامبوج، میانمار، لایوس، فیلیپین و تعداد اندکی از ویروسهای چین ساب لینیج آسیا-۲ را تشکیل می دهند. درون هر یک از ساب لینیج ها چندین کلاد متفاوت ویروسی قابل شناسایی می باشد که اغلب محدود به یک منطقه یا کشور می باشند.

۷- **دودمان بومی آمریکا:** این دودمان فقط در کشورهای آمریکایی یافت می شود و از ویروس هایی تشکیل می شود با منشا تکاملی بسیار متفاوت نسبت به سایر ویروس های هاری. اغلب این ویروسها در گونه های خفاشی و تعدادی نیز در گوشتخواران یافت می گردد. ویروس های در رابطه با هاری RRV اولین بار در دهه ۱۹۴۰ میلادی در ایالت فلوریدای امریکا گزارش گردید.

### □ بررسی حرکت ویروس هاری

جمعیت ویروس از اجتماعی از چندین جمعیت متنوع ویروسی تشکیل شده است و به این ترتیب واریانت های از هم متمایز فنوتیپی و ژنوتیپی ویروس هاری قادرند به یک گونه خاص یا تعداد معدودی میزبان پستاندار ادپت شده و در طبیعت و باقی بمانند<sup>۱</sup>. این موضوع به طور کلی منجر به شکل گیری واریانت های مختلف ژنوتایپ ۱ یا سروگروه یک در جنس لیسای ویروس ها شوند (۲۲). واریانت های ویروس هاری گاهی اوقات ضمن انتقال متقاطع بین گونه ای از میزبان مخزن به میزبان دوم (به آن Spillover گفته می شود) در طبیعت منتقل شده و در نهایت واریانت اصلی (اول) به میزبان دوم ادپت شده و منجر به انتقال پایدار و دایم ویروس در میزبان دوم می گردد. ادپت شدن ویروس به میزبان دوم همراه با بروز تغییرات فنوتیپی و ژنوتیپی در ویروس می گردد که در نهایت ساب واریانت جدید و منحصر بفردی از ویروس هاری حاصل می شود (۲).

اپیدمیولوژی هاری انسانی و حیوانی به طور بارز و غیر قابل اجتنابی منعکس کننده واریانت های ویروسی حیوانات گوشتخوار زمینی منطقه است که در مخازن اختصاصی حیوانی خود باقی مانده اند و فرصتی برای میانکنش با سایر گونه های حیوانی و انسان - حیوان می باشند. بر همین اساس گاهی شاهد انتقال واریانت های هاری در ارتباط باخفاش به حیوانات اهلی و انسان می باشیم و به علت اکولوژی خفاش قابل نقشه برداری اختصاصی و دقیق نمی باشد.

بعلاوه موارد وارد شده هاری به منطقه می تواند به دنبال مسافرت و جابجایی انسان و یا حیوان آلوده به منطقه نیز باشد. جابجایی بین المللی حیوانات توسط انسان یا به طور تصادفی اتفاق می افتد و از موارد مهم آن می توان به جابجایی راکونها اشاره کرد که منجر به یکی از بزرگ ترین و شدید ترین اپیزودهای هاری ثبت شده در حیات وحش به نام اپیزود هاری در راکونهای آتلانتیک میانی می باشد.

شواهد تکامل و ادپت شدن ویروسی ضمن مطالعات ملکولار اپیدمیولوژی بدست می آید. مطالعات فیلوژنتیک حاکی از این نظریه است که اجداد خفاش ها منشا واریانت های ویروس هاری است که حیوانات زمینی گوشتخوار را آلوده کرده است (۲۳ و ۲۴). یک مطالعه ملولار فیلوژنتیک در امریکای شمالی بر اساس مدل

<sup>1</sup> Metapopulation

ساعت ملکولی تاریخ مشتق شدن هاری در رابطه با خفاش موجود را از اخیرترین جد مشترک، حدود ۱۶۵۱ تا ۱۶۶۰ عنوان می کند.

### □ گونه‌های هاری در ایران

مطالعات محدودی روی واریانت‌های در حال گردش در ایران انجام شده است. براساس آخرین مطالعه چاپ شده در سال ۲۰۰۳ که توسط آقای دکتر فیاض و با تعیین توالی بخشی از ژنوم ویروس (۳۵۰ جفت باز ژن فسفو پروتین ویروس) انجام گردیده است. بر اساس نتایج این مطالعه، واریانت عمده ویروس هاری در حال گردش در ایران Cosmopolitan در کنار تعداد معدودی واریانت<sup>۱</sup> قطبی (۲۵) می باشد. طی مطالعه اخیری که در حال انجام بین انستیتو پاستور ایران و پاریس می باشد، تعداد نمونه بیشتری از مناطق جغرافیایی مختلف انتخاب و تمام طول ژنوم ویروس تعیین توالی شد. نتایج اولیه این مطالعه حاکی از وجود غالب واریانت های Cosmopolitan در کنار تعداد کمی واریانت های مشابه قطبی<sup>۲</sup> در ایران است. واریانت‌های Cosmopolitan ایران در چهار گروه مختلف متشکل از واریانت های خاورمیانه و واریانت‌های آسیای مرکزی طبقه بندی می گردند.

### □ وضعیت حیوان گزیدگی در جهان

به علت حذف انتقال هاری از سگ به سگ در بسیاری از کشورهای دنیا، در طول ۵۰ سال آخر، در قرن ۲۱ روند، بیماری هاری تغییر کرده است. در کشورهای توسعه یافته با کاهش خطر هاری سگ و بهبود واکسن و سرم، روند رو به کاهش هاری وجود دارد. در مقابل در بسیاری از کشورهای در حال توسعه افزایش انتقال هاری در حیات وحش را شاهد هستیم. به طور کلی در کشورهای امریکای شمالی شاهد کاهش موارد هاری حیوانی هستیم به طوری که ۲۰۰۰۰ مورد سالانه در دهه ۸۰ میلادی به سطح فعلی ۶۰۰۰ تا ۸۰۰۰ مورد سالانه کاهش داشته است (۲۶).

در کشور آمریکا بالغ بر ۴۷۰۰۰۰۰ مورد حیوان گزیده سالانه ثبت می کنند و به دلیل اطمینان از واکسیناسیون حیوانات و آموزش کافی، از این تعداد فقط برای ۳۰۰۰۰ تا ۵۰۰۰۰ مورد اقدامات درمان پیشگیری بعد از تماس برای آنها انجام می دهند. در آمریکا در سال ۲۰۰۸، طبق برآورد انجام شده، ۷۴/۸ میلیون سگ و ۸۸/۳ میلیون گربه به عنوان حیوان خانگی وجود داشته است؛ درواقع، یک سوم جمعیت امریکا دارای حیوان خانگی هستند. همچنین حدس زده می شود از هر دو آمریکایی، یک نفر در طول عمر خود حداقل یک بار مورد گزش قرار گرفته که معمولاً بوسیله ی سگ می باشد. سالانه ۴/۷ میلیون نفر در آمریکا مورد گزش قرار می گیرند (که فقط ۱۶ تا ۳۹ هزار نفر آن ها تحت پیشگیری برای هاری قرار می گیرند) و ۸۰۰ هزار نفر آن ها ویزیت می شوند که ۱٪ همه ویزیت های بخش اورژانس را شامل می شود. اغلب سگ گزیدگی ها (۸۵٪) توسط سگ خودشان و در

<sup>1</sup> Arctic

<sup>2</sup> Arctic Like

ماه‌های گرم سال اتفاق افتاده است. جراحات ناشی از گزیدگی که نیاز به توجه دارند اغلب در اندام‌ها بخصوص در دست غالب می‌باشند (۲۶ و ۲۷).

### □ حیوان گزیدگی در ایران

در ایران روند حیوان گزیدگی روبه افزایش است و بالغ بر ۱۶۰۰۰۰ مورد گزیده می‌شوند که به دلیل عدم اطمینان از ایمنی حیوان گزنده و نیز آموزش ناکافی برای همه آنها اقدامات درمان پیشگیری بعد از تماس انجام می‌شود. از این افراد، حدود ۸۱ درصد آنها توسط سگ مورد گزش قرار می‌گیرند و ۸۹٪ موارد سگ گزیدگی‌ها توسط سگ‌های صاحب‌دار مورد گزش قرار می‌گیرند.

در ایران ضمن افزایش جمعیت، افزایش آگاهی مردم، همچنین افزایش مراکز بهداشت ارائه دهنده خدمات پیشگیری و درمان هاری در اقصی نقاط کشور و بیشتر شدن دسترسی مردم به این مراکز در سالهای اخیر شاهد افزایش موارد گزارش حیوان گزیدگی هاری هستیم. بالاترین میزان شیوع حیوان گزیدگی در استانهای شمالی گلستان و اردبیل به دلیل بالا بودن تعداد سگ‌های صاحب‌دار است. هرچند روند موارد ابتلا به هاری از ۲۸ سال اخیر (۱۳۶۶ تا ۱۳۹۴) حاکی از افزایش موارد حیوان گزیدگی است به طوری که حیوان گزیدگی از ۳۵ مورد در سال ۱۳۶۶ به ۱۹۸ مورد در صد هزار نفر، در سال ۱۳۹۴ رسیده است ولی موارد ابتلا به هاری روند یکنواخت و رو به کاهشی داشته است. طی ۱۳ سال اخیر بیشترین موارد ابتلا به هاری در کشور در سال ۱۳۹۴ توسط سگ (۸۰٪) به انسان منتقل شده است و پس از آن به ترتیب: گربه (۸/۱۴٪)، گرگ (۲/۱۰٪)، شغال (۱۶/۰٪)، روباه (۲/۰٪) بوده است.

کسب اطلاعات جامع و قابل اعتماد در مورد حیوان گزیدگی کاریست مشکل زیرا بسیاری از موارد حیوان گزیدگی به قدری ناچیز است که فرد نیاز به مراجعه به مراکز پزشکی را لازم نمی‌داند. بنابر این اینگونه موارد هرگز به مراکز پزشکی گزارش نمی‌شوند. در سال ۱۹۹۴ توسط مرکز کنترل بیماری‌ها در ایالات متحده آمریکا، یک مطالعه تحقیقاتی در مورد حیوان گزیدگی در این کشور صورت گرفت. بر اساس این مطالعه میزان حیوان گزیدگی در این کشور ۱۸ مورد برای هر هزار نفر در سال می‌باشد (۲۶). برآورد شده است که در ایالات متحده آمریکا سالانه حدود ۲ درصد کل جمعیت این کشور یا به عبارتی دیگر پنج میلیون نفر مورد گزش سگ قرار می‌گیرند که منتج به مراجعه ۹۱۴ نفر در روز به مراکز درمانی می‌شود (۲۸).

### □ گزش منجر به هاری انسانی ایران

در ایران علاوه بر سگ و حیوانات وحشی گوشخوار، حیواناتی چون کفتار و موش خرما (راسوی ایرانی یا خدنگ) می‌توانند عوامل انتقال هاری به انسان باشند. بنابراین گزش با این حیوانات باید همچون سایر موارد وحشی در نظر گرفته شود و درمان پس از مواجهه که شامل تزریق سرم و واکسیناسیون ضد هاری است انجام شود.

بر اساس آماره اداره زیونوز وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، در ۱۰ سال گذشته (۱۳۸۴ تا ۱۳۹۴) موش خرما عامل انتقال ۳٪ موارد هاری به انسان در ایران می باشد. راسو در سال گذشته عامل انتقال ۳٪ موارد هاری به انسان در کشور بخصوص در مناطق جنوبی بوده و کفتار عامل ۵,۰٪ موارد انسانی هاری (فرانس). در ایران ۵۵٪ موارد حیوان گزیدگی در مناطق روستایی و ۴۵٪ باقی مانده در مناطق شهری روی می دهد. بررسی موارد مشکوک به هاری حیوانی (۵۹۰ مورد در سال ۱۳۹۳) نشان می دهد تعداد عمده این موارد (۴۳۰ مورد) در روستاها مثبت می باشند، در شهرها این میزان به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر می باشد (۵۹ مورد مثبت از ۱۸۹ مورد مشکوک).

## □ عوامل موثر در حیوان گزیدگی

### ۱- حیوانات گزنده

در تمام دنیا، سگ، مهم ترین عامل گزش انسان می باشد. در ایران سالانه حدود ۹۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰ مورد حیوان گزیدگی اتفاق می افتد که در حدود ۸۰ درصد موارد عامل آن سگ می باشد. اینکه چه نژادهایی از سگ ها استعداد بیشتری برای ابتلا به بیماری هاری دارند هنوز نامشخص است. در بیشتر مطالعات اپیدمیولوژیک و یا در گزارش های مراکز درمان هاری، نژاد سگ های گزنده ذکر نمی شود. بعلاوه حتی در مواردی که به نژاد سگ اشاره شده است نیز امکان اشتباه در تشخیص نژاد سگ وجود دارد.

### ۲- قربانیان گزش

معمولا کودکان و نوجوانان بیشتر در معرض گزش حیوانات قرار دارند. کودکان بین سنین ۵ تا ۹ سال سه برابر بیشتر از افراد دیگر دچار گزش می شوند (سن موارد گزش در ایران).

## □ حیوانات دخیل در چرخه هاری در ایران

بین سال های ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۹ ، ۳۷۶۱ مورد هاری حیوانی در کشور رخ داده است که شامل حیوانات اهلی و وحشی می باشد. بیشترین موارد هاری در حیوانات اهلی به ترتیب در گاو، گوسفند و بز ، سگ و الاغ رخ داده است اگر چه حیواناتی مانند گربه، اسب و شتر نیز مبتلا به هاری شده اند.

در مورد حیوانات وحشی بیشترین حیواناتی که در این مدت در ایران مبتلا به هاری شده اند به ترتیب عبارتند از گرگ، روباه و شغال. در خاورمیانه و آسیا، مخزن و عامل بیماری بیشتر در سگ سانان وحشی مانند روباه قرمز، در آسیای دور راکون داگ<sup>۱</sup> و در جنوب چین سرنواری<sup>۲</sup> می باشد. با وجود گزارش های زیاد از موارد هاری در حیات وحش در منطقه آسیا و خاورمیانه، گمان می رود هاری در حیات وحش در این مناطق وابسته به هاری سگ باشد و وجود چرخه هاری در حیات وحش بدون حضور سگ مورد تردید است (۲۹). در فلسطین اشغالی، نوار غزه و ترکیه، روباه قرمز مسبب ابتلای حیوانات اهلی مانند گاو به بیماری هاری است. در کشورهای

<sup>1</sup> Nyctereutes procyonoides

<sup>2</sup> Ferret Badger

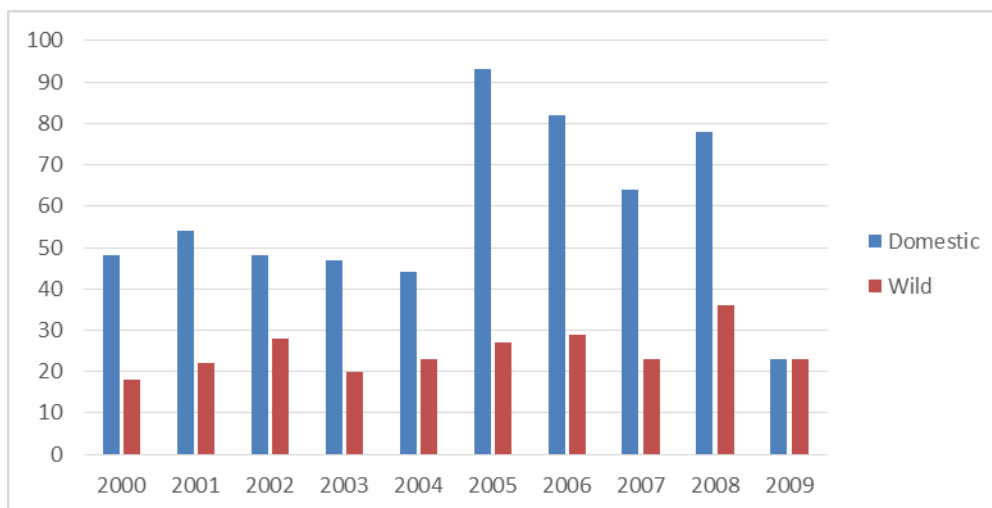
دیگر خاورمیانه مانند عمان، عربستان سعودی و یمن نیز موارد هاری در روباه قرمز و شغال گزارش شده است (۲۹).

کنترل بیماری هاری در مخازن بیماری در حیات وحش بسیار مشکل است. واکسیناسیون حیوانات وحشی تحت کنترل و یا واکسیناسیون گونه های انتخابی حیات وحش در برخی موارد موفقیت آمیز بوده است ولی موفقیت در این کار به عوامل زیادی بستگی دارد. به علت خطر انتقال ویروس هاری توسط حیوانات وحشی مانند روباه، خفاش، کویوت، اسکانک و راکون، قوانین سخت گیرانه ای از سوی موسسات معتبر بین المللی در مورد نگهداری، صادرات، واردات و جابجایی این حیوانات وضع شده است. برنامه جامع مراقبت و تعیین گونه های ویروس بر پایه تکنیک های آزمایشگاهی، شالوده اصلی برنامه کنترل هاری می باشد.

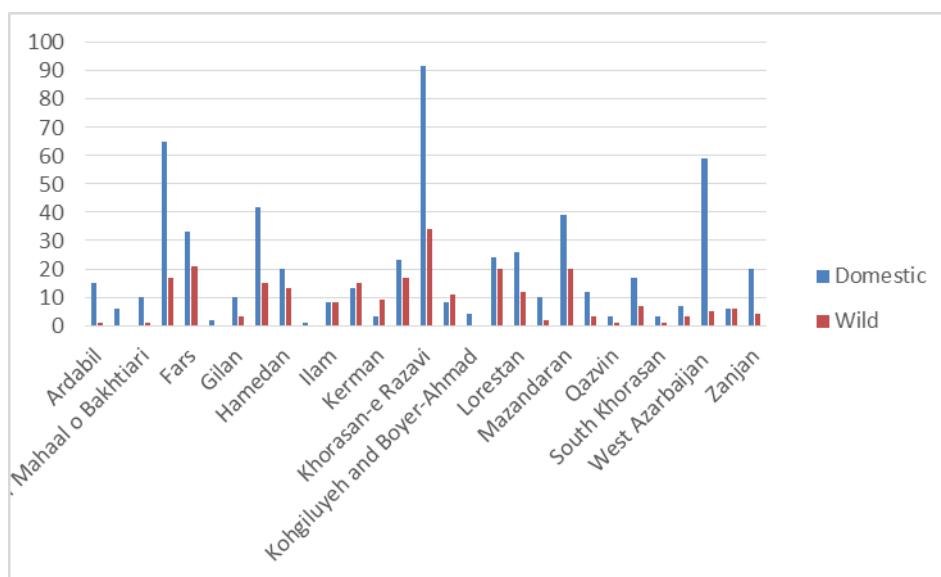
جمع آوری و تفسیر اطلاعات دقیق زمانی و مکانی موارد هاری، موجب:

- تصمیم گیری و برنامه ریزی بهینه در مورد ایمن سازی پس از مواجهه در انسان،
- تعیین روشهای مقابله و کاهش مواجهه با حیوانات ناقل بیماری،
- شناسایی سویه های جدید ویروس،
- تشریح اپیدمیولوژی بیماری
- و تعیین الزامات برای برنامه ریزی واکسیناسیون حیوانات اهلی و وحشی می شود (۳۰).

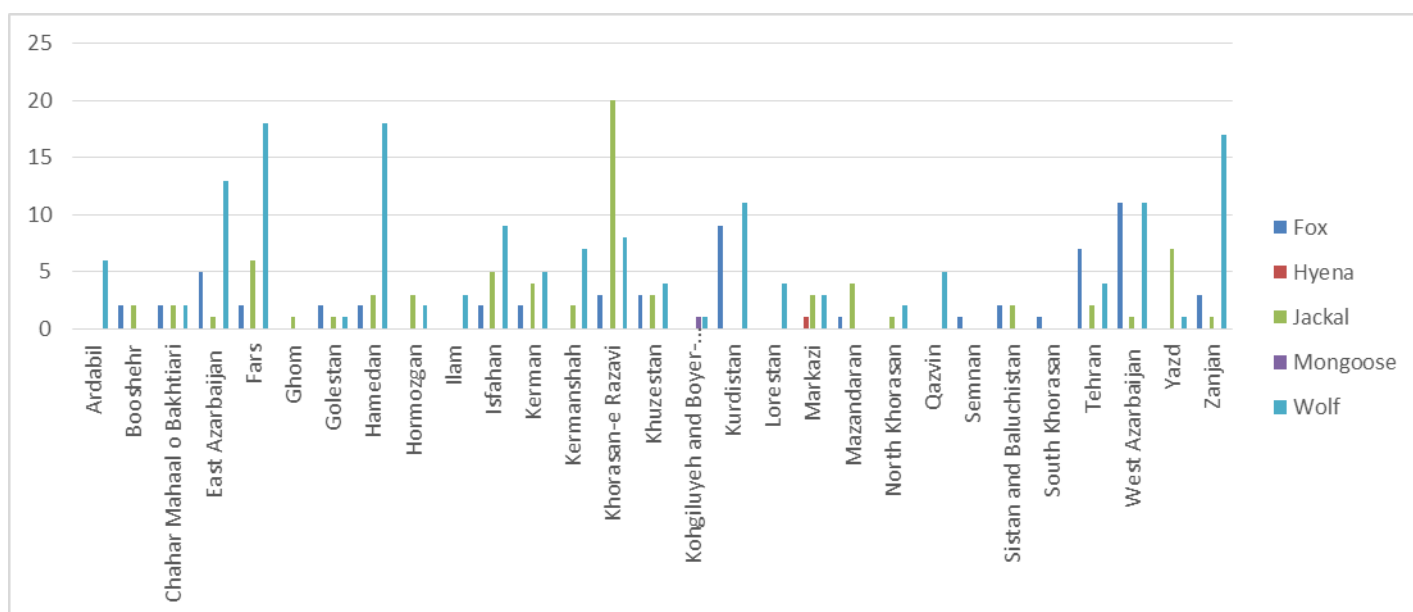
تمام موارد هاری می باید به منظور ارزیابی روند بیماری، به مرکز محلی و بین المللی کنترل بیماری ها گزارش شود. تمامی اطلاعات می باید تا حد امکان بصورت الکترونیک ذخیره گردند. اطلاعات لازم برای ارزیابی اپیدمیولوژیک شامل نوع گونه، محل واقعه، تاریخچه واکسیناسیون، تیپ ویروس هاری (اگر حیوان هار بوده است) و وجود مجروح انسانی یا دامی می باشد.



شکل ۷: فراوانی موارد هاری سگ در طول سالهای ۲۰۰۹-۲۰۰۰

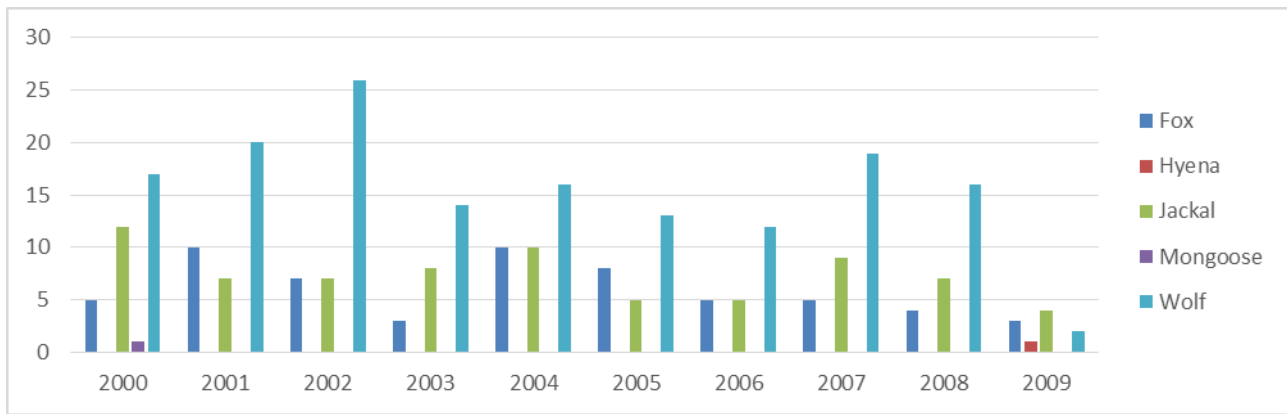


شکل ۸: فراوانی موارد هاری سگ در استانهای مختلف ایران در طول سالهای ۲۰۰۹-۲۰۰۰



شکل ۹: فراوانی موارد هاری در حیوانات وحشی شایع در استانهای مختلف ایران در سالهای ۲۰۱۰-۲۰۰۰





شکل ۱۰: فراوانی موارد هاری در حیوانات وحشی شاید در سالهای ۲۰۰۹-۲۰۰۰ در ایران

### □ حیوانات حساس به هاری

حیوانات خون گرم مهره دار به هاری حساس می باشند. پستانداران میزبان های طبیعی هاری می باشند. حساسیت حیوانات به هاری متفاوت می باشد. پرندگان حساسیت کمی به هاری دارند. گوشتخواران وحشی چون روباه، شغال، گرگ، راسو حساسیت بسیار زیادی به هاری داشته و احتمال آلودگی با این ویروس در آنها بسیار بالاست. حیواناتی چون خرگوش، همستر، خفاش و راکون به هاری حساسیت زیادی به هاری دارند. انسان، سگ حیوانات اهلی چون گاو، گوسفند، بز و اسب حساسیت متوسطی به هاری دارند (۱۷).

### □ مخازن بیماری هاری

هر حیوان پستانداری می تواند مبتلا به هاری شود. بیماری بیشتر در گوشتخواران اهلی و وحشی دیده می شود، انسان و سایر پستانداران خونگرم ضمن حیوان گزیدگی و به طور تصادفی به هاری مبتلا می شوند. بیماری از طریق حیوانات هار منتقل می شود. گوشتخواران بخصوص خانواده سگ سانان مخازن اصلی هاری در طبیعت می باشند و عامل عمده انتقال بیماری به سایر حیوانات، همچنین مسیول نگهداری چرخه عفونت برای حفظ بیماری در طبیعت می باشند. مخازن وحشی معروف هاری در سراسر زمین شامل: روباه، گرگ، راکون، راسو، اسکانک (راسوی امریکایی)، کایوت، خدنگ یا مانگوس و خفاش در قاره امریکا می باشند.

مشخصه چرخه وحشی هاری تداوم و پایدار شدن چرخه انتقال ویروس در یک یا چند گونه گوشتخوار وحشی می باشد. برای مثال در اروپا روباه قرمز گونه اصلی مخزن هاری می باشد. در بخش هایی از آسیا سگ راکونی نقش گونه مخزن را برای هاری ایفا می کند و در قاره امریکا خفاش ها از گونه های مخزن هاری می باشند. در یک منطقه جغرافیایی چندین چرخه عفونت می تواند به طور همزمان برقرار باشد، بطوری که در امریکا، چرخه های مستقل عفونت در راکون ها، اسکانک، روباه قرمز، کایوت و روباه قطبی وجود دارد. هاری حیات وحش به طور تگ گیر به حیوانات اهلی و سایر پستانداران منتقل می شود.

## □ مخازن بیماری در ایران

طی مطالعه اخیری در حال انجام بین انستیتو پاستور ایران و پاریس، تلاش شده است مخازن بیماری هاری در کشور ایران در طول فاصله زمانی ۱۰ ساله در گونه های حیوانی وحشی و سگ مورد بررسی قرار گیرد، به نظر می رسد در ایران سگ و همینطور مخزن هاری در حیات وحش روباه باشد. این مطالعه در حال انجام می باشد و به زودی نتایج چاپ خواهد گردید.

## □ برنامه ملی کنترل حیوان گزیدگی و هاری در انسان

حیوان گزیدگی به عنوان خطر ابتلا به هاری در انسان از اهمیت ویژه ای برخوردار است. در این راستا لازم است جامعه را به طور مناسب آموزش داد تا مراقب خود از نظر پیشگیری از حیوان گزیدگی و همچنین پیشگیری از ایجاد جراحات شدید به دنبال حیوان گزیدگی باشند. بعلاوه با تمرکز بر آموزش صاحبین سگ ها اقدامات لازم در خصوص واکسیناسیون سگ هایشان و همچنین مهار آن ها به عمل آورند.

اصول برنامه کنترل حیوان گزیدگی و هاری در انسان با هماهنگی سایر ارگان ها امکان پذیر است. در بسیاری از کشور ها سال ها است که با برنامه کنترل هاری در وحوش توانسته اند هاری را در کشورشان کنترل نمایند. اخیرا سازمان های بین المللی با تمرکز بر واکسیناسیون سگ ها به سوی حذف هاری در انسان قدم برمی دارند در کشور عزیز ما با توجه به شرح وظیفه هر ارگان و پیگیری مسئولین آن ها اقدامات موثری در خصوص کنترل این بیماری در حال انجام است به طوری که همه همزمان به برنامه حذف هاری در زیر مجموعه فعالیتی خود در حال پیگیری می باشند. و در دستورالعمل های خود فعالیت های لازم را انجام می دهند.

هدف اصلی برنامه ملی، حذف هاری انسانی می باشد به این معنی که هیچ مورد انسانی مبتلا به هاری نداشته باشیم. این هدف در بسیاری از کشور ها با کنترل هاری در وحوش و کنترل هاری در سگ های صاحب دار و بدون صاحب به انجام رسیده است ولی در کشور ما علی رغم تلاش سایر ارگان ها و پیگیری ایشان، بر اساس در اختیار قرار دادن تسهیلات درمان پیشگیری هاری و بالا بردن آگاهی و عملکرد کارکنان این مراکز و آموزش جامعه به منظور مراجعه به موقع موارد حیوان گزیده به مراکز درمان پیشگیری و تکمیل دوره واکسیناسیون صورت می گیرد. امید آنکه روزی با وجود پوشش مناسب ایمن سازی در وحوش و سگ های صاحب دار و بدون صاحب شاهد انجام ایمن سازی انتخابی در موارد انسانی حیوان گزیده باشیم (جهت مطالعه ی بیشتر، رجوع شود به بخش ۱۴ و پیوست ۱).

## □ تعاریف عفونت های شایع و حیوان گزیدگی

**تعریف:** زخم های متعاقب گزش صدمات شایعی هستند که توسط حیوانات مختلف اهلی و وحشی ایجاد می شوند.

**اپیدمیولوژی:** در آمریکا سالانه ۴/۷ میلیون نفر مورد گزش قرار می گیرند که ۸۰۰۰۰۰ نفر آن ها توسط پزشک ویزیت می شوند و ۱٪ از همه ویزیت های بخش اورژانس را شامل می شوند.

**میکروب شناسی:** باکتری های که ایجاد عفونت بعد از گزش می کنند ممکن است از محیط، باکتری های پوست فرد، یا عمدتاً باکتری های دهان حیوان گزنده و یا میکروب های غذای در حال هضم و یا غذای حیوان گزنده، باشند.

**تشخیص:** تشخیص بر اساس سابقه بیان حادثه توسط فرد مشخص و با بررسی های باکتریولوژی هوازی و بی-هوازی تایید می شود. در صورت احتمال صدمه به استخوان رادیوگرافی انجام می شود.

**درمان:** زخم ها با حجم قابل توجهی از نرمال سالین شستشو شود. در صورت لزوم بافت مرده جراحی شود. بستن اولیه زخم معمولاً توصیه نمی شود و در صورت نیاز در مرحله دوم پیگیری انجام می شود. در اغلب موارد گاز گرفتگی در صورت نیاز به درمان ضد میکروبی آنتی بیوتیکی استفاده می شود که گونه های پاستورلا (ایکنلا در گزش انسان)، استرپتوکوک، استافیلوکوک، و بی هوازی ها شامل فوزوباکتریوم، پورفیرومونا، پرووتلا، و باکتریوید را بپوشاند. بهترین درمان خوراکی شامل موارد زیر هستند:

کوآموکسی کلاو، کلیندامایسین ۳۰۰ میلی گرم خوراکی ۴ بار در روز به همراه کوتریموکسازول ۲ قرص هر ۱۲ ساعت، موکسی فلوکسازین ۴۰۰ میلیگرم یک بار در روز، داکسی سیکلین ۱۰۰ میلیگرم دو بار در روز. بهترین درمان تزریقی شامل موارد زیر هستند:

آمپی سیلین/سولباکتام ۱/۵ تا ۳ گرم وریدی هر ۶ ساعت، سفوکسیتین ۱ تا ۲ گرم وریدی هر ۶ تا ۸ ساعت، موکسی فلوکسازین ۴۰۰ میلی گرم وریدی روزانه، ارتاپنم ۱ گرم وریدی روزانه.

**پیشگیری:** درمان ضد میکروبی برای همه زخم های غیر عفونی همیشه توصیه نمی شود. به طور کلی درمان تجربی برای زخم های غیر عفونی ۳ تا ۵ روز کاربرد دارد و معمولاً کمتر از ۲۴ ساعت بعد از جراحی تجویز می شود و در جراحی های متوسط تا شدید بخصوص آن هایی که در دست و صورت قرار دارند، زخم های عمیق که استخوان را سوراخ کرده باشند و در صورت وجود تورم توصیه می شود. ایمن سازی کزاز و هاری نیز لازم است مد نظر قرار گیرد.

## □ گزش های حیوانات

زخم های به دنبال حیوان گزیدگی ضایعات شایعی هستند که به وسیله بسیاری از حیوانات اهلی و وحشی و همچنین انسان ایجاد می شوند. اغلب اطلاعات موجود در مورد بروز عفونت، نوع باکتری، مداخلات طبی و جراحی برای درمان از مطالعات محدود و توصیف موارد گزارش شده به دست آمده است. زخم های بعد از گزش معمولاً شامل له شدگی، کنده شدگی، سوراخ شدگی، خراشیدگی یا شکستگی می باشند. اگرچه اکثر موارد بیمار نمی شوند و اغلب نیازمند مراقبت شدید پزشکی نیستند ولی لازم است در مورد اهمیت عوارض عفونی بعد از گزش آگاهی داشته باشیم. باکتری هایی که به دنبال عفونت بعد از گزش اتفاق می افتد ممکن است از محیط، باکتری های پوست فرد، یا عمدتاً باکتری های دهان حیوان گزنده و یا میکروب های غذای در حال هضم و یا غذای حیوان گزنده، باشند (جدول ۲).

در سال ۲۰۰۸ حدس زده می شود که در آمریکا ۷۴/۸ میلیون سگ و ۸۸/۳ گربه به عنوان حیوان خانگی وجود دارد و حدود یک سوم خانواده های در آمریکا سگ یا گربه نگهداری می کنند. قبلا حدس زده می شد که هر یک نفر از ۲ نفر آمریکایی در طول عمرش مورد گزش معمولا توسط سگ قرار می گرفت. سالانه ۴/۷ میلیون آمریکایی مورد گزش قرار می گیرند که موجب ۸۰۰۰۰۰ ویزیت توسط پزشک و حدود ۱٪ ویزیت در بخش های اورژانس می باشد. اغلب سگ گزیدگی ها (۸۵٪) در آمریکا به دلیل گزش توسط سگ خودشان و یا یک سگ صاحب دار آشنا صورت می گیرد. گزش هایی که نیازمند توجه بیشتری دارند اغلب آن هایی هستند که در اندام ها بخصوص در دست ها وجود دارند. گزش های صورت در بچه های زیر ۱۰ سال اتفاق می افتد و موجب مرگ ۵ تا ۱۰ نفر سالانه می گردد که اغلب به دلیل خونریزی می باشد. گاز گرفتگی توسط سگ های بزرگ به دلیل فشار بسیار بالایی که ایجاد می کنند موجب شکستگی های وسیع می شود.

عفونت در بیماریانی که به سرعت پس از گزش مراجعه می کنند اغلب ایجاد نشده است و معمولا به دلیل شکستگی یا مراقبت از زخم و یا پیشگیری از کزاز یا هاری مراجعه می کنند. این زخم های غیر عفونی به طور شایع با باکتری های مختلف هوازی یا بی هوازی آلوده می باشند. بین ۲٪ تا ۳۰٪ زخم ها، عفونی می شوند و ممکن است لازم شود در بیمارستان بستری شوند. معمولا عفونت در بیمارانی که بعد از ۸ ساعت از گاز گرفتگی مراجعه می کنند استقرار پیدا کرده است. تظاهرات عفونت شامل سلولیت یا آبسه موضعی با ترشحات چرکی خاکستری و بد بو می باشد. در تعداد کمی از بیماران در مراحل اولیه عفونت درجه حرارت بیشتر از ۳۸/۲ درجه، بزرگی غدد لنفاوی ناحیه ای و لنفانژیت ممکن است اتفاق بافتد. گزش های نزدیک مفاصل ممکن اسن آن ها را درگیر و ایجاد آرتریت سپتیک، استئومیلیت، آبسه و تنوسینوویت نماید. استئومیلیت یک عارضه شایع و شدید گاز گرفتگی می باشد و در موارد ایجاد درد مزمن و محدودیت حرکت در مبخش باید همیشه مد نظر قرار گیرد.

جدول ۲- لیست باکتری های شایع جدا شده از عفونت گزش های سگ و گربه

باکتری های شایع جدا شده از عفونت گزش های سگ و گربه
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Aggregatibacter (Actinobacillus)</i>
<i>Aggregatibacter (Haemophilus aphrophilus)</i>
<i>Bacteroids tectus</i>
<i>Bergeyella (Weeksella) zoohelcum</i>
<i>Capnocytophaga canimorsus</i>
<i>Capnocytophaga cynodegmi</i>
<i>Corynebacterium minutissimum</i>
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Entrococcus spp .</i>
<i>Finegoldia magna</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>

<i>Fusobacterium russi</i>
<i>Leifsonia (Corynebacterium) aquatic</i>
<i>Leptotricha buccalis</i>
<i>Micrococcus luteus</i>
<i>Moraxella spp.</i>
<i>Neisseria spp</i>
<i>Neisseria weaver</i>
<i>Pasteurella multucida subsp. Multocida</i>
<i>Pasteurella multucida subsp. Septica</i>
<i>Pasteurella dagmatis</i>
<i>Pasteurella canis</i>
<i>Pasteurella stomatis</i>
<i>Peptostreptococci</i>
<i>Prophyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prophyromonas gulae (gingivalis)</i>
<i>Prophyromonas canoris</i>
<i>Prevotella bivia</i>
<i>Prevotella heparinolytica</i>
<i>Prevotella melaninogeric</i>
<i>Prevotella intermedia</i>
<i>Prevotella zoogloformans</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus intermedius</i>
<i>Staphylococcus intermedius</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus α-hemolytic β-hemolytic</i>
<i>Veilonella parvula</i>

#### □ عفونت های ناشی از حیوان گزیدگی

حیوان گزیدگی می تواند منجر به عفونت های جدی در انسان گردد. ارگانیزم های عامل عفونت زخم های ناشی از حیوان گزیدگی معمولا ترکیبی از باکتری های فلور دهان حیوان مهاجم، باکتری های روی پوست فرد مورد گزش واقع شده و همچنین باکتری های محیطی که آسیب ایجاد شده است، می تواند باشد. مجموعه متنوعی از باکتری های هواری و بی هواری از زخم های گزش حیوانات جدا شده است که باعث عفونت هایی از سلولیت موضعی تا سپتی سمی های سیستمیک می گردند. این عفونت ها می توانند بیماری هایی شدید از آبسه موضعی تا عفونت استخوان یا مفاصل، اندوکاردیت و آبسه های مغزی را باعث شوند. مدیریت سریع زخم شامل تشخیص عفونت های شایع این نوع زخم ها و استفاده از آنتی بیوتیک مناسب برای بهبود زخم و مراقبت های بعد حیوان گزیدگی ضروری می باشد.

بالغین و کودکان هردو غالباً با حیوانات در تماس می باشند و نتیجتاً در خطر گزش آنها قرار می گیرند. حیوان گزیدگی مساله بهداشتی جامعه می باشد و بسته به نوع منطقه و کشور درصدی از افراد جامعه سالانه مورد گزش حیوانات اهلی، خانگی و وحشی قرار می گیرند. در کشور امریکا سالانه ۴,۷ میلیون نفر دچار حیوان گزیدگی می شوند که از میان آنها ۸۰۰,۰۰۰ نفرشان نیاز به دریافت نوعی از مراقبت های بهداشتی می باشند. این آسیب ها علاوه بر این که باعث جراحت مکانیکی و زخم در فرد می گردد احتمال بروز عفونت را نیز به همراه دارند. خطر بروز عفونت با توجه به گونه حیوان مهاجم، نوع گزش و پاتوژنیسیته فلور دهان حیوان متغیر می باشد (۲۶).

حیوانات خانگی مثل سگ و گربه عامل عمده موارد حیوان گزیدگی می باشند. در حالی که گزش سگ ها باعث جراحت های بیشتری می شود ولی گزش گربه ها بیشتر منجر به عفونت زخم می گردد. زخم گزش سگ در حدود ۱ درصد موارد و زخم گزش گربه در ۵ تا ۱۰ درصد موارد عفونی می گردد. یکی از دلایل عفونت زخم های ناشی از حیوان گزیدگی بروز این زخم ها در نوک انگشتان و دست است، جایی که مقابله با عفونت در آنها برای بدن دشوار می باشد. عفونت زخم های ناشی حیوان گزیدگی جدی می باشد و حتی می تواند در صورت بی توجهی تهدید کننده جان فرد باشد.

عفونت زخم گزش حیوانات به علت نفوذ باکتری ها به درون پوست می باشد. این باکتری ها می توانند از دهان حیوان گزنده یا حتی باکتری های در سطح پوست باشند. با افزایش تعداد باکتری ها در موضع گزش علائم عفونت که شامل التهاب، گرما و سرخی است بروز می کند. در صورتی که حیوان گزیدگی منجر به ایجاد زخم نشود احتمال عفونت وجود ندارد. خراشهای فقط سطح پوست آسیب دیده است حداقل خطر عفونت را دارند. در زخم های عمیق تر همچون پارگی و بریدگی ها، خطر عفونت بیشتر است و بالاخره زخم هایی که با سوراخ شدگی همراه هستند و اغلب در توسط گربه ها ایجاد می شوند با بالاترین خطر عفونت همراه می باشند (۲۷).

دندانهای گربه باعث ایجاد زخم هایی می شود که با سوراخ های عمیقی همراه است و به سختی قابل شستشوی کامل می باشد. از آنجایی که دندانهای گربه بسیار تیز است زخم می تواند عمیق ولی کوچک باشد. این فرم از زخم باعث گیر افتادن باکتری ها در عمق زخم و بروز عفونت گردد. عفونت ناشی از گزش حیوانات خانگی علاوه بر این که می تواند منجر به عفونت های باکتریال شوند، در صورتی که حیوان واکسیناسیون هاری را سالانه انجام نداده باشد و دچار هاری باشد، می تواند باعث ایجاد هاری در فرد آسیب دیده گردد. البته خطر ابتلا به هاری بیشتر در رابطه با گزش ناشی از حیوانات وحشی همچون خفاش، راکون و اسکانک در آمریکا و در ایران حیواناتی چون سگ، روباه، شغال، خدنگ، راسو و کفتار، مطرح می باشد. بنابراین در صورت گزش چه در صورت حیوان خانگی و چه حیوان وحشی حتماً فرد باید پیگیری های لازم را برای دریافت درمان و پیشگیری از هاری و همچنین جلوگیری از عفونت زخم انجام دهد (۲۷).

□ عفونت زخم های ناشی از گزش سگ

با توجه به تعداد بالای سگ در کشورهای غربی توسعه یافته همچون ایالات متحده آمریکا (۷۷,۵ میلیون سگ) آمارهای مرکز کنترل بیماری ها CDC حاکی از این است که ۲٪ جمعیت این کشور (۵.۴ میلیون نفر) سالانه دچار سگ گزیدگی می شوند. بچه های سنین ۵-۹ سال بخصوص پسر بچه ها در معرض بیشترین خطر سگ گزیدگی می باشند، بیشتر سگ گزیدگی ها در آمریکا توسط سگ های خانگی یا سگ هایی است که کودک آن را می شناسد. نیمی از این گزش ها شامل گزش هایی می شود که حیوان تحریک نشده است و این نوع گزش ها در سگ های مقید نشده با قلاده بیشتر دیده می شود (۳۱ و ۳۲). نژادهایی از سگ که بیشتر احتمال گزش در آنها مشاهده می شود شامل ویت بال<sup>۱</sup>، روتریر<sup>۲</sup> و ژرمن شیپر می باشد. البته باید توجه داشت که هر سگی می تواند منجر به گزش شود حتی پایی های کوچک و دوست داشتنی، بنابراین باید اصول ایمنی در مورد ارتباط با حیوانات رعایت شود (۳۳).

جراحات ناشی از گزش سگ در کودکان اغلب در سر، صورت و گردن مشاهده می شود و علت هم قدی کودک با سگ (محل قرار گیری سر و دهان سگ با قد کودک در یک ارتفاع می باشد). این درحالی است که محل گزش سگ در بالغین دست ها و انگشتان می باشد (۳۴). در سطح بین الملل و در مورد اغلب کشورها عدم وجود سیستم گزارش دهی استاندارد، تعیین میزان دقیق بروز سگ گزیدگی را دشوار می کند.

عفونت هایی که زخم های ناشی از گزش سگ را درگیر می کند معمولا پلی میکروبیال و مخلوطی از باکتری های فلور نرمال دهان سگ، فلور نرمال پوست محل گزش و ارگانیسم های محیطی می باشد. شایع ترین پاتوژن بدست آمده از عفونت زخم های ناشی از گزش سگ شامل ارگانیسم های زیرمی باشد:

۱. گونه های پاستورلا<sup>۳</sup> (پاستورلا مولتوسیدا<sup>۴</sup> و پاستورلا کنیس<sup>۵</sup>) می باشد.

۲. استافیلوکوک ها

۳. استرپتوکوک ها

۴. کاپنوسیدوفاگا کانیمورسوس<sup>۶</sup> (این باکتری در ۱۶ تا ۴۱ درصد موارد از فلور نرمال سگ ها جدا شده است و جزو باکتری های سخت رشد گرم منفی می باشد، تشخیص سریع آن در آزمایشگاه میکروبیولوژی بسیار کمک کننده به درمان عفونت بیمار می کند (۳۵). عفونت با این باکتری اغلب افراد مسن را درگیر می کند و این عفونت می تواند برای افراد باسیستم ایمنی تضعیف شده، بیمارانی که طحال خود را به هر شکلی از دست داده اند و همچنین افراد با سابقه اعتیاد به الکل بسیار ناگواری و ناتوان کننده باشد. این باکتری در افراد سالم نیز در ارتباط با بیماری های شدید

<sup>1</sup> Pitt Bull

<sup>2</sup> Rottweiler

<sup>3</sup> *Pasteurella* spp

<sup>4</sup> *Pasteurella multocida*

<sup>5</sup> *Pasteurella canis*

<sup>6</sup> *Capnocytophaga canimorsus*

جدا شده است (۳۵). علاوه بر این که این باکتری در ارتباط با عفونت زخم و گانگرن می باشد، باکتری در ارتباط با سپتیمی، مننژیت، اندوکاردیت و عفونت های چشمی نیز می باشد (۳۶).

۵. باکتری های غیر هوازی که در ۷۵٪ موارد از عفونت زخم های ناشی از گزش سگ جدا شده اند، بخصوص ارگانیسیم هایی که با ایجاد آبسه در ارتباط می باشند. شایع ترین این باکتری های بی-هوازی شامل پورفیروموناس<sup>۱</sup>، باکتریویدها<sup>۲</sup> و گونه های فوزوباکتریوم<sup>۳</sup> می باشند (۲۶).

بیشتر ایزوله های کاپنوسیدوفاگا کانیمورسوس<sup>۴</sup> نسبت به پنی سیلین حساس، آموکسیسیلین/کلاولانت<sup>۵</sup>، نسل سوم سفالوسپورین ها و همینطور کارباپنم<sup>۶</sup> می باشند. فلوروکینولون ها<sup>۷</sup> یا داکسی سیکلین<sup>۸</sup> آنتی بیوتیک جایگزین برای بیمارانی که به پنی سیلین آلرژی دارند می باشد.

سگ شایع ترین منتقل کننده هاری به انسان می باشد، ۹۵٪ موارد هاری گزارش شده به علت گزش سگ می باشد (۳۷). در کشورهای امریکا، کانادا و اروپای غربی با کنترل هاری در سگ و واکسیناسیون سگ ها چرخه شهری سگ متوقف شده است و سگ به عنوان مخزن بیماری محسوب نمی گردد. در امریکا توصیه برای دریافت درمان پس از مواجهه منوط به وضعیت سلامت سگ دارد.

اگر حیوان سالم و برای ده روز نظارت در دسترس باشد درمان پس از مواجهه فقط در صورتی نیاز است که سگ علا یمی نشان دهد و همچنین سگ نیز تست می شود. اگر حیوان هار یا مشکوک به هاری باشد باید به روش ترحم آمیز حیوان کشته و از نظر هاری مورد بررسی آزمایشگاهی قرار گیرد و درمان پس از مواجهه شروع شود.

### □ زخم های ناشی از گزش گربه

زخم های ناشی از گزش گربه ۱۰ تا ۲۰٪ موارد حیوان گزیدگی را در امریکا شامل می شوند. محل این زخم ها در انگشتان و صورت است و اغلب زخم هایی هستند با جراحات های سوراخ شدگی عمیق<sup>۹</sup> ولی سطحی بسیار کوچک. هرچند معمولا این زخم ها آسیب و جراحات گزش ناشی از سگ را ندارند ولی به علت باریک و عمیق بودن زخم به سختی می توان دبری های زخم را برداشت و زخم را ضد عفونی کرد. نهایتا به علت مکانیسم آسیب زخم، این نوع زخم ها بیشتر در ارتباط با عفونت می باشد. عفونت هایی مثل آبسه و استیومیلیت از عفونت های شایع زخم های ناشی از گزش گربه می باشند. به طور کلی ۲۰ تا ۸۰ درصد موارد گربه گزیدگی عفونی می شوند (۳۸).

<sup>1</sup> *Porphyromonas*

<sup>2</sup> *Bacteroides*

<sup>3</sup> *Fusobacterium*

<sup>4</sup> *C. canimorsus*

<sup>5</sup> amoxicillin/clavulante

<sup>6</sup> carbapenems

<sup>7</sup> fluoroquinolone

<sup>8</sup> doxycycline

<sup>9</sup> deep puncture wound



همانند سایر عفونت های در ارتباط با زخم های حیوان گزیدگی، عفونت زخم های ناشی از گزش گربه چند میکروبی است و شامل ترکیبی از باکتری های هوازی و بی هوازی می باشد. پاتوژن های رایج ایروبیکی در زخم- های ناشی از گزش گربه شامل استرپتوکوک های همچون استرپ پائروژن<sup>۱</sup>، استافیلوکوک های چون استاف ارنوس و موراکسلا<sup>۲</sup>، پاستورلا مولتوسیدا<sup>۳</sup>، پاستورلا مولتوسیدا/ کوکو باسیل گرم منفی بی هوازی اختیاری کوچکی ( $2-2 \mu m$ ) است و شایع ترین ارگانیسم جدا شده از گزش های گربه می باشد. این باکتری بخشی از فلور نرمال دهان گربه های خانگی می باشد (۳۹). عفونت با پاستورلا مولتوسیدا غالباً با سلولیت های گسترش یافته مشاهده می شود که اغلب طی ۲۴ ساعت بعد از گزش مشاهده می شود. این عفونت در صورت عدم درمان می- تواند منجر به گستره ای از عوارضی چون ذات الریه، استیومیلیت، آبسه های مغز تا اندوکاردیت منتهی شود (۴۰). بارتونلا هانسلی<sup>۴</sup> ارگانیسم در ارتباط با تب های به دنبال چنگ گربه<sup>۵</sup> می باشد. این باکتری می تواند با گزش گربه یا چنگ (اغلب بچه گربه ها) منتقل شود. بیماری اغلب خود محدود شونده بوده، ممکن است با لنفادنیت، استیومیلیت و یا تب های طولانی مدت باشد. ندول های پوستی در ارتباط با گونه های بارتونلا که معروف به *Bacillary angiomatosis* می باشند ممکن است در افراد دچار سندرم نقص ایمنی اکتسابی *AIDS* مشاهده شوند. باکتری های بی هوازی دیگری که در عفونت های پس از گزش گربه مشاهده می شوند می تواند همانند آنچه باشد که در ارتباط با عفونت های ناشی از گزش سگ دیده می شوند. این باکتری های بی هوازی شامل فوزوباکتریوم *Fusobacterium*، باکتریویدها<sup>۶</sup> و گونه های پورفیروموناس<sup>۷</sup> می باشد. بیماری های نادری که در ارتباط با عفونت های ناشی از گزش گربه گزارش شده اند شامل تولارمی<sup>۸</sup>، اسپورو تریکوزیس *sporotrichosis* هستند (۲۶). با توجه به اینکه میزان خطری که پزشک تشخیص می دهد آنتی بیوتیک های لازم لازم است تجویز گردد.

<sup>1</sup> *Streptococcus pyogene*

<sup>2</sup> *Moraxella*

<sup>3</sup> *Pasteurella multocida*

<sup>4</sup> *Bartonella henslae*

<sup>5</sup> cat scratch fever

<sup>6</sup> bacteroides

<sup>7</sup> porphyromonas

<sup>8</sup> ulceroglandular

جدول ۳- میکروبیولوژی و آنتی بیوتیک تراپی زخم های ناشی از حیوان گزیدگی

حیوان	ارگانیزم	درمان آنتی بیوتیکی
سگ	<p><i>S. aureus/intermedius</i>  <i>Pasteurella canis/multocida</i>  <i>Capnocytophaga canimorsus</i>  <i>Streptococcus</i> spp.  <i>Moraxella</i> spp.  <i>Clostridium</i> spp.  <i>Bacteroides</i>  <i>Fusarium</i></p>	<p>خوراکی  Amoxicillin/clavulanate (Augmentin®, GlaxoSmithKline, Brentford, UK)  یا  Moxifloxacin (only suitable for patients &gt;18 years of age)  وریدی  Ampicillin/sulbactam  یا  Piperacillin/tazobactam  یا  Cefoxitan  یا  Ertapenem  در صورت وجود آلرژی به پنی سیلین  Moxifloxacin (only suitable for patients &gt;18 years of age);  Doxycycline (only suitable for patients &gt;8 years of age)  یا  Metronidazole or clindamycin  همراه  Trimethoprim/sulphamethoxazole  یا  Another fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin)</p>
گره	<p><i>Pasteurella multocida</i>  <i>Streptococcus</i> spp. (especially <i>S. pyogenes</i>)  <i>S. aureus</i>  <i>Moraxella</i> spp.  <i>Fusobacterium</i>  <i>Bacteroides</i>  <i>Porphyromonas</i></p>	مشابه سگ

- .١ Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, Hanlon CA, Lumlerdacha B, Guerra M, et al. Human rabies prevention-United states, 2008. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1-28.
- .٢ Feder Jr HM, Petersen BW, Robertson KL, Rupprecht CE. Rabies: still a uniformly fatal disease? Historical occurrence, epidemiological trends, and paradigm shifts. *Current infectious disease reports*. 2012;14(4):408-22.
- .٣ Maier T, Schwarting A, Mauer D, Ross R, Martens A, Kliem V, et al. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clinical infectious diseases*. 2010;50(8):1112-9.
- .٤ Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, Rupprecht C, Sutker WL, Ksiazek TG, et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(11):1103-11.
- .٥ Acha P, Arambulo III P. Rabies in the tropics—history and current status. *Rabies in the tropics*: Springer; 1985. p. 343-59.
- .٦ Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, Fèvre EM, Meltzer MI, Miranda MEG, et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bulletin of the World health Organization*. 2005;83(5):360-8.
- .٧ WHO. Prevention and control of rabies in wild animals WHO Technical Report Series No 982. 2013:77-92.
- .٨ Brown CM, Conti L, Ettestad P, Leslie MJ, Sorhage FE, Sun B. Compendium of Animal Rabies Prevention and Control, 2011. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2011;239:609-17.
- .٩ Alirol E, Getaz L, Stoll B, Chappuis F, Loutan L. Urbanisation and infectious diseases in a globalised world. *The Lancet infectious diseases*. 2011;11(2):131-41.
- .١٠ Daszak P, Cunningham AA, Hyatt AD. Emerging infectious diseases of wildlife--threats to biodiversity and human health. *science*. 2000;287(5452):443-9.

- .۱۱ Johnson N, Freuling C, Horton D, Müller T, Fooks AR. Imported rabies, European Union and Switzerland, 2001–2010. *Emerging infectious diseases*. 2011;17(4):751.
- .۱۲ Barbour AD, Pugliese A. Convergence of a structured metapopulation model to Levins’s model. *Journal of mathematical biology*. 2004;49(5):468-500.
- .۱۳ Malerczyk C, DeTora L, Gniel D. Imported human rabies cases in Europe, the United States, and Japan, 1990 to 2010. *Journal of travel medicine*. 2011;18(6):402-7.
- .۱۴ Badrane H, Tordo N. Host switching in Lyssavirus history from the Chiroptera to the Carnivora orders. *Journal of virology*. 2001;75(17):8096-104.
- .۱ Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, Hanlon CA, Lumlerdacha B, Guerra M, et al. Human rabies prevention-United states, 2008. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1-28.
- .۲ Feder Jr HM, Petersen BW, Robertson KL, Rupprecht CE. Rabies: still a uniformly fatal disease? Historical occurrence, epidemiological trends, and paradigm shifts. *Current infectious disease reports*. 2012;14(4):408-22.
- .۳ Maier T, Schwarting A, Mauer D, Ross R, Martens A, Kliem V, et al. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clinical infectious diseases*. 2010;50(8):1112-9.
- .۴ Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, Rupprecht C, Sutker WL, Ksiazek TG, et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(11):1103-11.
- .۵ Thrusfield M. *Veterinary epidemiology*: Elsevier; 2013.
- .۶ Acha P, Arambulo III P. Rabies in the tropics—history and current status. *Rabies in the tropics*: Springer; 1985. p. 3۵۹,-۴۳
- .۷ Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, Fèvre EM, Meltzer MI, Miranda MEG, et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bulletin of the World health Organization*. 2005;83(5):360-8.

- .1 Messenger SL, Smith JS, Rupprecht CE. Emerging epidemiology of bat-associated cryptic cases of rabies in humans in the United States. *Clinical infectious diseases*. 2002;35(6):738-47.
- .2 Organization WH. WHO Expert Consultation on Rabies. Second report. World Health Organization technical report series 1,:(982)2013 .
- .3 Sriaroon C, Sriaroon P, Daviratanasilpa S, Khawplod P, Wilde H. Retrospective: animal attacks and rabies exposures in Thai children. *Travel medicine and infectious disease*. 2006;4(5):270-4.
- .4 Warner GS. Increased incidence of domestic animal bites following a disaster due to natural hazards. *Prehospital and disaster medicine*. 2010;25(02):187-90.
- .5 Kennedy M, Abson F, Balaskas M, Clark M, Fassina N. One Health-the WSPA Approach. *Planet@ Risk*. 2014;2(4):
- .6 Alirol E, Getaz L, Stoll B ,Chappuis F, Loutan L. Urbanisation and infectious diseases in a globalised world. *The Lancet infectious diseases*. 2011;11(2):131-41.
- .7 Daszak P, Cunningham AA, Hyatt AD. Emerging infectious diseases of wildlife--threats to biodiversity and human health. *science*. 2000;287(5452):443-9.
- .8 Cutler SJ, Fooks AR, Van Der Poel WH. Public health threat of new, reemerging, and neglected zoonoses in the industrialized world. *Emerging infectious diseases*. 2010;16(1):1-7.
- .9 Johnson N, Freuling C, Horton D, Müller T, Fooks AR. Imported rabies, European Union and Switzerland, 2001–2010. *Emerging infectious diseases*. 2011;17(4):751.
- .10 Wunner WH, Jackson AC. Rabies: scientific basis of the disease and its management: Academic Press; 2010.
- .11 Knipe DM, Howley PM *Fields virology*. 2013.
- .12 Nadin-Davis SA, Real LA. Molecular Phylogenetics of the Lyssaviruses- Insights from a Coalescent Approach. *Advances in Imaging and Electron Physics*. 2011;79:203-38.

- .۲۰ Delmas O, Holmes EC, Talbi C, Larrous F, Dacheux L, Bouchier C, et al. Genomic diversity and evolution of the lyssaviruses. *PLoS One*. 2008;3(4):e2057.
- .۲۱ Bourhy H, Reynes J-M, Dunham EJ, Dacheux L, Larrous F, Huong VTQ, et al. The origin and phylogeography of dog rabies virus. *Journal of General Virology*. 2008;89(11):2673-80.
- .۲۲ Barbour AD, Pugliese A. Convergence of a structured metapopulation model to Levins's model. *Journal of mathematical biology*. 2004;49(5):468-500.
- .۲۳ Malerczyk C, DeTora L, Gniel D. Imported human rabies cases in Europe, the United States, and Japan, 1990 to 2010. *Journal of travel medicine*. 2011;18(6):402-7.
- .۲۴ Badrane H, Tordo N. Host switching in Lyssavirus history from the Chiroptera to the Carnivora orders. *Journal of virology*. 2001;75(17):8096-104.
- .۲۵ Nadin-Davis S, Simani S, Armstrong J, Fayaz A, Wandeler A. Molecular and antigenic characterization of rabies viruses from Iran identifies variants with distinct epidemiological origins. *Epidemiology and infection*. 2003;131(01):777-90.
- .۲۶ Abrahamian FM, Goldstein EJ. Microbiology of animal bite wound infections. *Clinical microbiology reviews*. 2011;24(2):231-46.
- .۲۷ Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and practice of infectious diseases: Elsevier Health Sciences; 2014.
- .۲۸ Moore DA, Sisco WM, Hunter A, Miles T. Animal bite epidemiology and surveillance for rabies postexposure prophylaxis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2000;217(2):190-4.
- .۲۹ WHO. Prevention and control of rabies in wild animals WHO Technical Report Series No 982. 2013:77-92.
- .۳۰ Brown CM, Conti L, Ettestad P, Leslie MJ, Sorhage FE, Sun B. Compendium of Animal Rabies Prevention and Control, 2011. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2011;239:609-17.
- .۳۱ Fleisher GR. The management of bite wounds. *New England Journal of Medicine*. 1999;340:138-40.

- .۳۲ Oehler RL, Velez AP, Mizrachi M, Lamarche J, Gompf S. Bite-related and septic syndromes caused by cats and dogs. *The Lancet infectious diseases*. 2009;9(7):439-47.
- .۳۳ Shuler CM, DeBess EE, Lapidus JA, Hedberg K. Canine and human factors related to dog bite injuries. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2008;232(4):542-6.
- .۳۴ Monroy A, Behar P, Nagy M, Poje C, Pizzuto M, Brodsky L. Head and neck dog bites in children. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2009;140(3):354-7.
- .۳۵ Gaastra W, Lipman LJ. *Capnocytophaga canimorsus*. *Veterinary microbiology*. 2010;140(3):339-46.
- .۳۶ Gasch O, Fernández N, Armisen A, Verdaguer R, Fernández P. Community-acquired *Capnocytophaga canimorsus* meningitis in adults: report of one case with a subacute course and deafness, and literature review. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2009;27(1):33-6.
- .۳۷ Warrell MJ. Emerging aspects of rabies infection: with a special emphasis on children. *Current opinion in infectious diseases*. 2008;21(3):251-7.
- .۳۸ Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clinical infectious diseases*. 2005;41(10):13۴۰-۶,-۷۳
- .۳۹ Freshwater A. Why your housecat's trite little bite could cause you quite a fright: a study of domestic felines on the occurrence and antibiotic susceptibility of *Pasteurella multocida*. *Zoonoses and public health*. 2008;55(8-10):507-13.
- .۴۰ Reinsch N, Plicht B, Lind A, Janosi RA, Buck T, Kamler M, et al. Recurrent infective endocarditis with uncommon Gram-negative *Pasteurella multocida* and *Pseudomonas aeruginosa*: a case report. *J Heart Valve Dis*. 2008;17(6):710Y3.

## بخش ۶:

### ویروس‌شناسی

#### □ خانواده رابدوویریده<sup>۱</sup>

راسته مونونگاویرالها<sup>۲</sup> یکی از هفت راسته موجود برای رده بندی ویروسهاست که در سال ۱۹۹۱ از سوی کمیته بین المللی طبقه بندی ویروسها<sup>۳</sup> و از سال ۱۹۹۵ تا سال ۲۰۱۱ به طور منظم تصحیح شده است.

نام مونونگاویرال مشتق از صفت یونانی "مونوس" است که دلالت بر ژنوم تک رشته ای این راسته ویروسی دارد. همچنین فعل لاتین "Negare" به معنی منفی کردن، به بار منفی این ژنومها اشاره می کند. در واقع ویروسهایی که در این راسته قرار می گیرند همگی دارای ژنوم تک رشته ای از جنس RNA و دارای بار منفی هستند. ویروسهای این راسته هم در حیوانات و هم در انسانها تولید بیماری می کنند. از مهمترین اعضای راسته مونونگاویرالها که در انسان تولید بیماری می کنند می توان به ویروسهای سرخک، هاری، ابولا، آریون و.. اشاره کرد.

خانواده رابدوویریده به دلیل داشتن RNA<sup>-</sup> یکی از اعضای راسته مونونگاویرالهاست و بیش از ۱۸۵ ویروس مختلف جدا شده از حیوانات و گیاهان را در بر می گیرد. در این ویروسهای پوشینه دار نوکلئوکپسید مارپیچی تک رشته RNA<sup>-</sup> و شکل طویل میله مانند دارند و ویریون بالغ به شکل گلوله تفنگ با انتهای مسطح می باشد.

اعضای این خانواده ۴۳۰-۱۰۰ نانومتر طول و ۴۵-۱۰۰ نانومتر قطر دارند. رابدوویریده های حیوانی تقریباً ۱۸۰ نانومتر طول و ۸۰ نانومتر قطر دارند. رابدوویریده ها می توانند در گیاهان مهره داران و بی مهره گان همانندسازی کنند.

خانواده رابدو ویریده شامل پاتوژنهای بسیاری مهمی در پزشکی، دامپزشکی و گیاهشناسی می شوند. رابدوویروسهای حیوانی شامل چهار جنس<sup>۴</sup>: لیسا ویروس<sup>۵</sup>، وزیکولو ویروس<sup>۶</sup>، افمرو ویروس<sup>۷</sup> و نووی رابدو ویروس<sup>۸</sup> می باشند. که از بین جنسهای فوق فقط به توضیح زیر جنس ویروس هاری<sup>۹</sup> از جنس لیسا ویروس خواهیم پرداخت.

<sup>1</sup> Rhabdoviridae

<sup>2</sup> Mononegavirals

<sup>3</sup> International Committee on Taxonomy of Viruses/ICTV

<sup>4</sup> Genus

<sup>5</sup> Lyssavirus

<sup>6</sup> Vesiculovirus

<sup>7</sup> Ephemerovirus

<sup>8</sup> Novirhabdovirus

<sup>9</sup> Rabies Virus



جدول ۱- ویروس‌هایی که در جنس لیسائوویروس قرار دارند.

پراکندگی جغرافیایی	میزبان اولیه	گونه‌هایی که جزء لیسائوویروسها تشخیص داده شده و پذیرفته شده اند (مخفف)	ردیف
پستانداران خشکی زی در سراسر جهان - به جز استرالیا قطب جنوب و چند جزیره - فقط خفاش‌های دنیای جدید	گوشتخواران و خفاش	Rabies virus (RABV)	۱
استرالیا و چند جزیره نزدیک	خفاش‌های میوه خوار (حداقل چهار گونه از جنس <i>pteropus</i> ) خفاش‌های حشره خوار ( <i>Saccolaimos albiventris</i> )	Australian Bat Lyssavirus (ABLV)	۲
بیشتر اروپا از اسپانیا تا اوکراین	خفاش‌های حشره خوار (اغلب <i>Eptesicus Serotinus</i> )	European Bat Lyssavirus Type 1 (EBL1)	۳
شمال غرب اروپا	خفاش‌های حشره خوار (اغلب <i>Myotis daubentonii and M.dasycneme</i> )	European Bat Lyssavirus Type 2 (EBL2)	۴
آسیای مرکزی	خفاش حشره خوار <i>Myotis mistacinus</i>	Khujand virus (KHUV)	۵
آسیای مرکزی	خفاش حشره خوار <i>Myotis blythi</i>	Aravan virus (ARAV)	۶
فرانسه و آلمان	خفاش حشره خوار <i>Myotis nattereri</i>	Bokeloh bat lyssavirus (BBLV)	۷
شرق آسیا	خفاش حشره خوار <i>Murina leucogaster</i>	Irkut virus (IRKV)	۸

پراکندگی جغرافیایی	میزبان اولیه	گونه هایی که جزء لیسا ویروسها تشخیص داده شده و پذیرفته شده اند(مخفف)	ردیف
ناحیه ای از افریقا تا جنوب صحرای sahara	خفاش حشره خوار	Duvenhage virus (DUVV)	۹
ناحیه ای از افریقا تا جنوب صحرای sahara	چندین جنس از خفاشهای میوه خوار ( برای مثال <i>Eidolon helvum</i> , <i>Rusettus aegyptiacus</i> , <i>Epomophorus spp.</i> )	Lagos bat virus (LBV)	۱۰
ناحیه ای از افریقا تا جنوب صحرای sahara	ناشناخته	Mokola virus (MOKV)	۱۱
کنیا	خفاش حشره خوار <i>Hyposideros commersoni</i>	Shimoni bat virus (SHIBV)	۱۲
جنوب شرقی اروپا	خفاشهای حشره خوار از جنس <i>Miniopteros</i>	West Caucasian bat virus (MCBV)	۱۳
جمهوری متحد تانزانیا	ناشناخته	Ikoma Lyssavirus (IKOV)	۱۴

## □ ویروس هاری

## □ ساختار ژنومی

ویروس هاری متعلق به جنس لیسایروس ها و از خانواده رابدوویریده است. این ویروس به دو زیر جنس<sup>۱</sup> و ۱۴ ژنوتیپ تقسیم می شود (جدول ۱). ژنوتیپ یک شامل ویروس های کلاسیک هاری می شوند که عمده ترین و فراوان ترین عامل مرگ و میر بر اثر بیماری هاری در انسان و حیوانات می باشند. ویروس هاری، ویروسی نورو تروپیک است که ماده ژنتیکی آن از نوع RNA<sup>-</sup> تک رشته ای، کوچک و حدود ۱۲-۱۱ kb بوده و پنج پروتئین را کد می کند. همانند تمامی ویروس های RNA<sup>-</sup> تک رشته ای، ژنوم ویروس با ۱۲۰۰ کپی از پروتئینی منفرد به نام ریبو نوکلئوپروتئین<sup>۲</sup> پوشانده می شود که به آن پوشینه هم گفته می شود. هر مولکول نوکلئو پروتئین ۹ باز را می پوشاند.

پوشینه با مقادیر کمتری از دو پروتئین دیگر نیز همراه است: فسفو پروتئین<sup>۳</sup> (۴۶۶ کپی) و پروتئین بزرگ پروتئین L (پلیمراز)<sup>۴</sup> (۵۰ کپی). فسفو پروتئین مسوول اتصال پروتئین L (پلیمراز) به نوکلئوپروتئین در RNA الگو می باشد. پلیمراز مسوول فعالیت آنزیمی همراه با سنتز RNA می باشد. اشکال هومو اولیگومری فسفو پروتئین برای اتصال پروتئین L (پلیمراز) به نوکلئوکپسید ضروری هستند. بر هم کنش پروتئین زمینه همراه با دو لایه لیپیدی موجود در پوشینه ویروس نشان می دهد که پروتئین زمینه مانند پلی بین ریبونوکلئوپروتئین ویروس هاری و پوشینه عمل می کند. پروتئین زمینه با اثر گذاری بر ریبونوکلئوپروتئین، آن را متراکم نموده و سبب تشکیل حالت مارپیچ منحصر به فرد ریبونوکلئوپروتئین موجود در ذره ویروسی می گردد. ریبونوکلئوپروتئین نشان داده است که توانایی القای CD<sup>+</sup> روی سلولهای T را دارا می باشد. سلولهای T می توانند تولید آنتی بادیهای خنثی کننده ضد ویروس هاری را افزایش دهند. ریبونوکلئوپروتئین نقش مهمی در ساختن خاطره ایمنی و ایمنی بلند مدت بازی می کند.

پوشینه ویروس شامل دو لایه لیپیدی است که ۳۰۰-۴۰۰ زائده تیغ مانند متشکل از گلیکوپروتئین منفرد ویروسی از آن بیرون زده اند. همچنین پروتئین زمینه با بخش سیتوپلاسمی گلیکوپروتئین مرتبط است و موجب می شود گلیکوپروتئین به شکل رشته ای در آید. شکل سه رشته ای گلیکوپروتئین نه تنها در نفوذ به سلول میزبان، بلکه در یکی شدن غشای ذره ویروسی با غشا سلول میزبان و در رها شدن ویروس جدید ساخته شده پس از فرآیند همانندسازی نیز نقش موثری بازی می کند. گلیکوپروتئین تنها آنتی ژن ویروس هاری است که توانایی تولید آنتی بادیهای خنثی کننده ضد ویروس هاری را دارد. این آنتی بادیها افکتورهای عمده سیستم

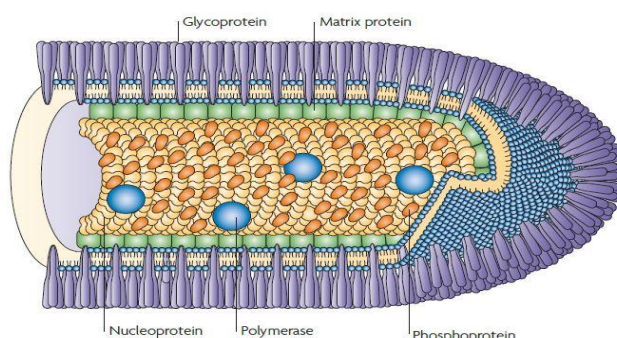
<sup>1</sup> Phylogroup

<sup>2</sup> Ribonucleoprotein/RNP/N protein

<sup>3</sup> Phosphoprotein/NS protein

<sup>4</sup> Large protein/L protein

ایمنی علیه عفونت مرگبار هاری هستند (۹). لیپیدهای پوشینه ویروس که در طی ساخت ویروس با جوانه زدن از سلول میزبان جدا می شود ناشی از غشای سلولهای میزبان هستند و ترکیبی مشابه آن دارند.



**شکل ۱: ویروس هاری و اجزای تشکیل دهنده آن.** ژنوم تک رشته منفی خیلی سخت پوشینه ای به دور نوکلئو پروتئین (زرد) کشیده است که ریبونوکلئوپروتئین نامیده می شود. دو پروتئین ویروسی دیگر همراه با ریبونوکلئوپروتئین پلیمرز ویروسی (آبی) و فسفو پروتئین (نارنجی) هستند که هسته درونیا پوشینه را می سازند. پوشینه توسط غشای سلول میزبان احاطه می شود و همراه دو پروتئین دیگر ویروسی است: پروتئین زمینه (سبز) که به عنوان پلی بین پوشینه و غشای ویروس عمل می کند و گلیکوپروتئین بین غشایی منفرد که تریمری را شکل می دهد ( صورتی).

چون ویروس هاری دارای پوشینه است هر عاملی که به تخریب پوشینه کمک کند (UV، ازون و...) منجر به از بین رفتن ویروس هاری می گردد. برای اطمینان از زنده بودن ویروس هاری باید آن را در شرایط متفاوتی کشت داد اگر ویروس قادر به آلوده کردن سلولها یا پستانداران (آزمایشگاهی) باشد آن ویروس زنده است. تنها مطالعه ای که در مورد بقای ویروس هاری انجام شده است به زبان چکی می باشد (۱۰). دانشمندان از غدد بزاقی روباهی را که به طور طبیعی آلوده شده بود سوسپانسیون ۱۰٪ تهیه کرده و پس از آن که ویروس را در معرض شرایط محیطی متفاوتی قرار دادند از لحاظ فعالیت عفونی آن را در موش بررسی می کردند. در یک مورد ویروس در دو لوله آزمایش در دمای  $37^{\circ}\text{C}$  و  $20^{\circ}\text{C}$  قرار گرفت. کاهش سریع تیتراژ در ۲۴ ساعت اول و کاهش کندتر در ساعتهای بعدی رخ داد به طوری که حداکثر طی ۹۶ ساعت ویروس هاری غیرفعال شد.

الف-  $1/0$  mL از سوسپانسیون حاوی ویروس روی سطوح نازکی مانند شیشه، فلز و برگ پخش شد. طولانی ترین زمانی که ویروس توانست زنده بماند ۱۴۴ ساعت در دمای  $5^{\circ}\text{C}$ ، معادل  $41^{\circ}\text{F}$  بود.

ب- در دمای  $20^{\circ}\text{C}$  یا  $68^{\circ}\text{F}$  ویروس توانایی عفونی کردن خود را برای ۲۴ ساعت روی شیشه و برگ درختان و برای ۴۸ ساعت روی فلز حفظ می کرد، اگرچه ظاهراً قطرات خشک شده بودند.

ج- در دمای  $30^{\circ} \text{C}$  یا  $86^{\circ} \text{F}$  ویروس توانایی عفونی کردن خود را در طی ۱/۵ ساعت در معرض نور خورشید بودن از دست می دهد. چنانچه ویروس در همین دما - بدون تابش نور خورشید- قرار گیرد طی ۲۰ ساعت غیرفعال می شود.

زنده ماندن ویروس هاری در شرایط محیط زیست وابسته به متغیرهایی مانند: دما- رطوبت - در معرض نور خورشید بودن و نوع سطح است.

## □ بیماریزایی ویروس هاری

ویروس هاری ویروسی با گستره وسیعی از میزبانهاست و تقریباً تمام پستانداران خشکی زی را می تواند آلوده کند. اگرچه راه های متنوعی برای انتقال عفونت ذکر می شود ولی متداولترین راه گزش حیوان هار و تماس ویروس هاری با غشاهای موکوسی است. گمان می شود که لاشه های آلوده به ویروس هاری در انتقال بیماری در روباه های قطبی سهیم باشند. موقعیتهای نامتداولی مانند رها شدن ناگهانی ائروسلهای ویروس هاری در غارهای پر از خفاش و یا آزمایشگاه هم گزارش شده اند.

این که سویه های وحشی<sup>۱</sup>، سازگار شده با موش<sup>۲</sup> یا کشت بافتی<sup>۳</sup> ویروس هاری قبل از حمله به سیستم اعصاب مرکزی در محل تلقیح تکثیر می شوند یا نه هنوز مشخص نیست. عفونتی که متعاقب تزریق عضلانی ویروس وحشی هاری به صورت تجربی در نوزاد همستر یا راکون ایجاد شد، آشکار نمود تکثیر ویروس قبل از این که ویروس به اکسونهای اعصاب حرکتی از طریق اتصال عصبی ماهیچه ای حمله کند در سلولهای ماهیچه مخطط انجام می شود.

عفونی کردن عضله موش با سویه CVS-24 سازگار با موش نشان داد که ویروس هاری بدون تکثیر اولیه در محل تلقیح و به طور مستقیم به سیستم اعصاب مرکزی مهاجرت می کند. پس از ورود به انتهای فاقه میلین اکسون، ویروس هاری به صورت پس نورد<sup>۴</sup> به جسم سلولی عصب منتقل می گردد. یافته های اخیر نشان می دهد که شاید انتقال گویچه های اکسونی که به طور پس نورد و دائم صورت می گیرد استراتژی کلادی برای حرکت ذرات ویروسهاری با سرعت تقریبی  $3 \text{ mm/h}$  در فواصل طولانی اکسون باشد.

در مرحله بعد عفونت از طریق سیستم عصبی که توسط اتصالات سیناپسی به هم مرتبطند پخش می شود ولی مکانیسم دقیق ناشناخته است. پس از عفونی کردن مغز ویروس با گریز از کانون عفونت، در سیستم اعصاب خودکار و سطحی در اندامهای سطحی پخش می شود. در مرحله پایانی چرخه عفونت؛ ویروس هاری به

<sup>1</sup> Street Rabies Virus

<sup>2</sup> Mouse-adapted Rabies Virus

<sup>3</sup> Tissue culture-adapted Rabies Virus

<sup>4</sup> Retrograde

غدبزاقي مهاجرت مي کند، پس از تکثير در سلولهاي آسينار موکوسي درون بزاق نشت مي کند و آماده انتقال به ميزبان بعدي مي شود.

با توجه به پيامدهايي که ويروس هاري ايجاد مي کند گمان مي رود که مرگ سلولي آپوپتوزي مکانيسم بالقوه در مدل تجربي موش عفوني شده با سويه تثبيت شده ويروس هاري باشد (۲۰). عفونت با ويروس هاري در بيماران مبتلا به هاري عليرغم وجود علايم باليني عصب شناختي شديد، موجب رشد محدود ضايعات هيستوپاتولوژيک مغزي نيز مي گردد (۲۱). برخلاف عفونتهای حاد ويروسي ديگر، خونريزي يا نکروز بافتي در مغزي که با ويروس هاري عفوني شده معمولا ديده نمي شود.

مکانيسم بيماريزايي ويروس هاري که ممکن است در سوء عملکرد اساسي سيستم اعصاب مرکزي سهيم باشد - که مشخصه هاري است - مي تواند آسيب به عملکردهاي عصبی باشد. مشخص شده است که در اعصاب آلوده به ويروس هاري در اثر مهار کلي سنتز پروتئين، بيان ژنهای دائمي تا حد چشمگيري کاهش مي يابد، تحقيقات گوناگون نقص در انتقال پيام عصبی پس آلوده شدن به ويروس را نشان داده اند. سينگ با دليل نشان داده است که اتصال آنتاگونيست گيرنده استيل کولين به هموزنه های تهيه شده از مغز رت آلوده به ويروس هاري زماني که با کنترلها مقايسه شود، کاهش قابل توجهی را نشان مي دهد. همچنين مغز رت آلوده نقص در آزادسازي و اتصال سروتونين - يک ناقل عصبی درگير در کنترل کردن چرخه خواب، ادراک درد و رفتار - را نشان مي دهد.

عفونت ويروسي هاري علاوه بر ناقلهاي عصبی ممکن است اثراتي هم روی کانالهاي يونی داشته باشد. سلولهاي نوروبلاستوماي موشی آلوده کاهش در بيان عملکردی کانالهاي وابسته به ولتاژ سدیم نشان مي دهند که مي تواند از پتانسيلهاي عمل جلوگیری نموده و در نهايت منجر به سو عملکرد شود.

علاوه بر فقدان صدمات آسيب شناختي عمده در سيستم اعصاب مرکزي، پاسخ ايمني محسوسي در بيشتر موارد هاري انسانی ۱۰-۷ روز پس از بروز علايم باليني وجود ندارد (۲۷). اين تفاوتهاي عميق - بين بيماريزايي هاري و اين که بيشتر عفونتهای ديگر ويروسي و باکتريايي سيستم اعصاب مرکزي - در حقيقت بيشتر ثابت مي کنند که سرکوب ايمني يا اثری ندارد يا نتيجه آن بر هاري زيانبار است.

اغلب سطح پايين پاسخ ايمني ديده شده در قربانيان هاري گيج کننده است چون آن را نمي توان به وسيله ايمني زائي ضعيف آنتی ژنهای ويروس هاري توضيح داد. در حقيقت پروتئينهاي G و نوکلئوکپسيد آنتی ژنهای بالقوه سلولهاي سلولهاي T و B هستند زماني که به صورت تزريقي تجويز شوند (۲۹). يک توضيح احتمالي برای درجه پايين پاسخهاي ايمني عليه ويروس هاري در بيماران هاري انسانی يا حيوانات ممکن است اين باشد که عفونت ويروس هاري سيستم اعصاب مرکزي، سرکوب ايمني را القا مي کند (۳۰) و پيشنهاده شده است که

ویروس هاری از راهکاری ویرانگر- که شامل جلوگیری از آپوپتوز و تخریب سلولهای T مهاجم می شود- استفاده می کند.

سویه های تضعیف شده ویروس هاری که برای سلولهای غیر عصبی سازگار شده اند در خصلت تهاجم به اعصاب به طرز معنی داری با سویه های بیماریزای وحشی ویروس هاری فرق دارند، که به توانایی آنها در تهاجم از یک مکان سطحی به سیستم اعصاب مرکزی اشاره می کند. سویه های ویروس هاری سازگار شده با کشت بافتی یا فاقد توانایی بوده اند یا توانایی محدودی در تهاجم از یک موقعیت سطحی به سیستم اعصاب مرکزی دارند، در حالی که سویه های وحشی ویروس هاری یا سویه های ویروس هاری سازگار با موش مانند CVS-24 بسیار مهاجم هستند. سویه های وحشی و تثبیت شده ویروس هاری در توانایی تهاجم از یک مکان سطحی به سیستم اعصاب مرکزی به طرز چشمگیری با یکدیگر متفاوت هستند و موجب انسفالیت مرگ آور می شوند (شکل ۲). برای مثال تزریق درون ماهیچه ای سویه های وحشی ویروس هاری (SHB-17, Dog-4) به موشی که سیستم ایمنی سالمی دارد، ۱۰۰-۱۰۰۰۰ برابر بیشتر از موشهایی که با سویه های تثبیت شده (CVS-B2c, CVS-N2c) مورد تزریق قرار گرفته اند، موجب مرگ و میر می گردد. سویه های ویروس هاری سگ سانان اغلب با گزش شدید منتقل می شوند که مقادیر زیادی از ویروس را به زیر پوست و ماهیچه بافتی وارد می کند در حالی که ویروس هاری خفاشی احتمالاً در مقادیر نسبتاً اندک وارد بافت می شود.

عامل کلادی درگیر در تهاجم به اعصاب به وسیله ویروس هاری برداشت ویروس، انتقال اکسونی، انتشار از طریق سیناپس و سرعت تکثیر ویروس می باشد. تا همین اواخر دانش ما از بیماریزایی ویروس هاری محدود و بیشتر بر اساس مطالعات توصیفی روی سویه های وحشی ویروس یا عفونت تجربی با سویه های تضعیف شده سازگار با آزمایشگاه بود.

مزیت فناوری ژنتیک معکوس که تشخیص عوامل ویروسی تعیین کننده فنوتیپ بیماریزایی ویروس هاری به توسط آن را ممکن می سازد و بینش بهتری از مکانیسمهای درگیر در بیماریزایی هاری فراهم می نماید.

## □ پاتوژنز

توانایی انتقال بیماری هاری از طریق گزش توسط یک جانور به انسان یا جانور دیگر، به عواملی مانند مقدار ویروس وارد شده به بدن، ژنوتیپ ویروس، محل و شدت گزش و گونه حیوان گزنده بستگی دارد ( بطور مثال، در هر میلی لیتر بزاق روباه به میزان ۱۰<sup>۶</sup> واحد ویروس وجود دارد). معمولاً ویروس از طریق گزش حیوان مبتلا، عمیقاً در عضله و بافت همبند مصدوم تزریق می شود اگرچه انتقال ویروس از طریق خراش پوست نیز امکان پذیر است. در بیشتر موارد، ویروس در محل گزش در بافت عضله تکثیر یافته و سپس به طرف اعصاب محیطی پیش می رود. ویروس، اعصاب حسی و حرکتی محیطی را مبتلا کرده و به طور اختصاصی به گیرنده های

میانجی عصبی استیل کولین<sup>۱</sup> و محل اتصال عصب به عضله<sup>۲</sup> متصل می شود. ویروس بصورت غیر فعال در مسیر سلول های عصبی به سمت سیستم اعصاب مرکزی حرکت می کند. بدین ترتیب عفونت از محل ورود به بدن به طرف سیستم اعصاب مرکزی حرکت کرده و بدنبال آن عوارض عفونت ویروسی ظاهر می شود. ویروس پس از رسیدن به مغز در سیستم لیمبیک به طور گسترده ای تکثیر می یابد که نتیجه آن بروز علائم بالینی هاری خشمگین است. ادامه تکثیر ویروس در مغز منجر به بروز علائم بالینی مانند گنگی و فلجی بوده و در نهایت به افسردگی، کما و مرگ منجر می شود. در طی مراحل بیماری و قبل از مرگ، ویروس از سیستم اعصاب مرکزی به سوی اعصاب محیطی و اندام های مختلف مانند غده فوق کلیه، لوزالمعده و از همه مهم تر غدد لنفاوی حرکت می کند. در سلول های عصبی، ویروس هاری از غشاء داخلی سیتوپلاسمی سلول جوانه می زند در حالیکه در غده های بزاقی، ویریون ها با غلظت زیاد و از غشاء پلاسمایی در قسمت قدامی سلول های موکوسی جوانه زده و خارج می شوند.



شکل ۲: ویروس هاری در غدد بزاقی روباه (Murphy 2015)

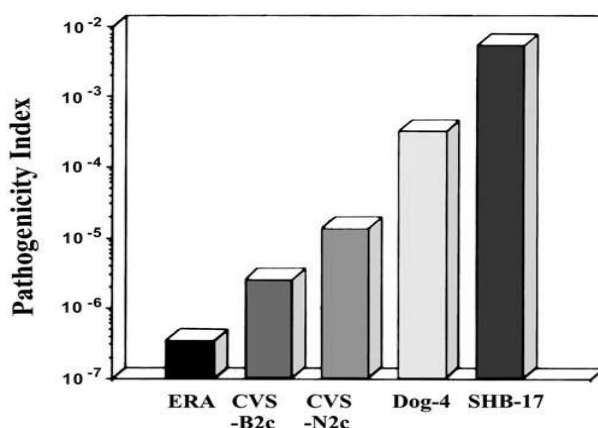
بدین ترتیب در زمانی که ویروس در سیستم اعصاب مرکزی در حال تکثیر است و حیوان تهاجمی شده و بطور مداوم اقدام به گزش می کند، بزاق حیوان هار به شدت عفونت زا بوده و موجب انتقال بیماری به حیوان یا انسان گزیده شده می شود. جانوری که در اثر بیماری هاری تلف می شود، دارای ضایعات ماکروسکوپی مشخص نمی باشد. در بیشتر موارد، عضو گزیده شده توسط خود حیوان قطع می شود که این ضایعه در هنگام مرگ جانور جلب توجه می کند. معمولاً مغز حیوان هار دارای ضایعات التهابی خفیف می باشد، وجود اجسام ائوزینوفیلیک

<sup>1</sup> acetylcholine

<sup>2</sup> Neuromuscular Junction



داخل سیتوپلاسمی ( اجسام نگری) در سلول های عصبی معیار تشخیص بیماری هاری است. اجسام نگری بیشتر در هیپوکامپوس و سلول های پورکینژ مخچه دیده می شوند (تصویر ۱،۲). در مغز برخی از حیوانات هار، التهاب گانگلیونی و بطور مشخص التهاب گانگلیون های گاسرین<sup>۱</sup> دیده می شود. با استفاده از تکنولوژی پیشرفته مانند میکروسکوپ الکترونی و یا تست های ایمنو هیستوشیمی<sup>۲</sup> و استفاده از پادتن مونو کلونال می توان عفونت وسیع ناشی از ویروس هاری در مغز را تشخیص داد. وجود ضایعات موضعی مغزی در بسیاری از حیوانات هار و تأثیر وسیع در عملکرد جانوران هار این نکته را خاطر نشان می سازد که ضایعات اولیه ناشی از ویروس هاری بیشتر عملکردی می باشد تا ساختمانی.



شکل ۳: بیماریزایی انواع سویه های تثبیت شده ویروس هاری . سویه های سازگار شده با کشت بافتی (ERA, CVS-B2) ، سازگار شده با موش (CVS-N2c)، سازگار شده با سویه های وحشی سگ (Dog-4) یا خفاش مو نقره ای (SHB-17) . شاخص بیماریزایی به عنوان لگاریتم درون ماهیچه ای LD<sub>50</sub> منهای لگاریتم تیترو ویروس تعیین شده در سلولهای نوروبلاستومای موش تعریف می شود.

### □ چرخه زندگی ویروس هاری

اگرچه در موارد نادری عفونت هاری انسانی می تواند از سیستم تنفسی و شاید از طریق آئروسولها شروع شود ولی اغلب ، مکان ورود پوست یا غشای موکوسی است جایی که ویروس به لایه های عمقی پوست یا ماهیچه بافتی از راه گزش، لیسیدن یا خراشیدگی توسط پستاندار آلوده به ویروس هاری (اغلب گوشتخوار یا خفاش) معرفی می شود. در موجودات زنده ویروس هاری اعصاب را آلوده می کند و در سراسر چرخه زندگی

<sup>1</sup> Gasserian ganglion

<sup>2</sup> Immunohistochemistry

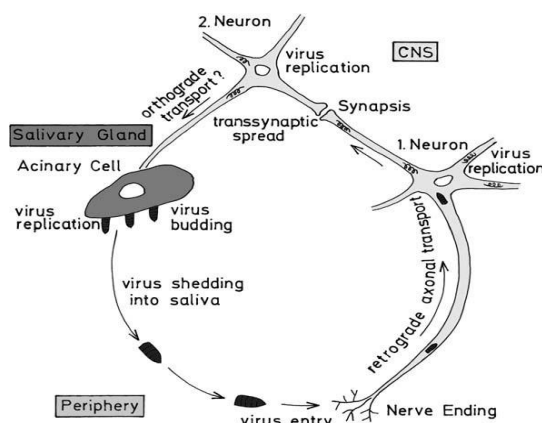
ویروس هاری عفونت به واسطه سلول است ولی چند استثنا دیده می شود: ویروس هاری ممکن است در مکان ورود و در سلولهای غیر عصبی تکثیر شود قبل از این که وارد پایانه های فاقد میلین عصبهای حرکتی و حسی شود؛ و در مراحل پایانی بیماری ویروس هاری به غدد بزاقی مهاجرت می کند، پس از تکثیر در سلولهای آسینار موکوسی درون بزاق نشت می کند و آماده انتقال به میزبان بعدی می شود.

پیشنهاد شده است که گلیکوپروتئین ویروس هاری نقش اساسی در انتشار سلول به سلول و تهاجم دارد و چندین مکانیسم بیماریزایی همراه با گلیکوپروتئین تعریف شده اند:

۱- گلیکوپروتئین ویروس هاری برهم کنش موثری با مولکولهای سطح سلول دارد که برداشت سریع ویروس از مکان سطحی را وساطت می کند.

۲- گلیکوپروتئین برهم کنش بهینه ای با کمپلکس RNA-NP-M دارد که سبب جوانه زدن موثر ویروس می شود.

۳- بیان سطوح گلیکوپروتئین ویروس هاری حداقل نگه داشته می شود تا از آسیب عملکردی به عصب آلوده شده جلوگیری کند.



شکل ۴: چرخه زندگی ویروس هاری. عفونت هاری از یک مکان سطحی شروع می شود. ویروس وارد پایانه های عصبی فاقد میلین شده و به وسیله انتقال پس نورد اکسونی به جسم سلولی می رسد. پس از تکثیر در جسم سلولی عصب اولیه عفونت از راه انتقال پس نورد اکسونی پیشرفت می کند و در فضای بین سیناپسی بین چند سلول عصبی پخش می شود قبل از آن که سلولهای آسینار را که ویروس از آنجا به حفره دهانی نشت می کند، آلوده سازد.

بیماریزایی سوپه های تثبیت شده ویروس هاری (ERA, HEP, CVS) همبسته با حضور سامانده واقع شده در جایگاه آنتی ژنی شماره III گلیکوپروتئین می باشد. بعضی دانشمندان پیشنهاد کرده اند که بیماریزایی

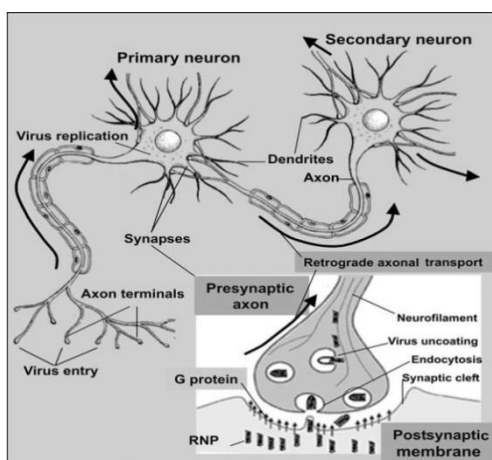
ویروس هاری مانند ویروس آنفلونزا ویژگی چند ژنی دارد. تنظیم بیان ژن به ویژه بیان ژن L نقش مهمی در بیماریزایی ویروس هاری دارد. توالی هم مرز ژنی ویروس هاری در تنظیم بیان ژنهای آن نقش دارد.

عامل دیگر در تهاجم به عصب از سوی ویروس هاری انتشار بین سیناپسی است که همان توانایی ویروس در استفاده از اتصالات سیناپسی برای پخش شدن درون سیستم اعصاب مرکزی می باشد (شکل ۴).

آشکارسازی ایمنی با میکروسکوپ الکترونی فقط ریبونوکلوئوسفسوپروتئین ویروس هاری (به جز دسته های گلیکوپروتئین) در فضای پس سیناپسی و در اکسونهای همراه فیلامانهای عصبی، پیشنهاد می کند که گلیکوپروتئین ویروس هاری برای انتشار بین سیناپسی ضروری نیست.

انتشار کاهشی سویه های جهش یافته جایگاه آنتی ژنی شماره III ویروس هاری درون سیستم اعصاب مرکزی با دلیل نیاز به گلیکوپروتئین سالم در انتشار اکسونی - بین سیناپسی عفونت کشنده هاری را نشان می دهد.

مکانیسم دیگر برای انتقال پس نورد ویروس هاری می تواند به واسطه گویچه های حاوی ویروس باشد مانند همان مکانیسمی که در اتصال گلیکو پروتئین به فاکتور رشد عصب<sup>۱</sup> با افینیتی کم (p75<sup>NTR</sup>) رخ می دهد.



**شکل ۵: انتشار بین سیناپسی و ترافیک اکسونی پس نورد ویروس هاری .** ویروس از موقعیت پس سیناپسی خارج می شود و احتمالاً از طریق اندوسیتوز به واسطه گیرنده وارد بخش پیش سیناپسی می شود. همزمان با برداشتن اندوزومهای حاوی ذرات ویروس هاری ادغام می شوند که منجر به رهاسازی کمپلکسهای ریبونوکلوئوسفسوپروتئین می شود که از دابینین برای انتقال پس نورد استفاده می کنند. به طور متناوب انتقال پس نورد اندوزومهای حاوی ویروس ممکن است قبل از بی پوشش شدن ویروس در جسم سلولی عصب رخ دهد.

<sup>۱</sup> Nerve Growth Factor Receptor/NGFR/ p75<sup>NTR</sup>

## □ مراحل ورود ویروس هاری به درون سلول میزبان

مراحل ورود ویروس هاری به سلول میزبان به صورت خلاصه سه مرحله را در بر می گیرد: اتصال<sup>۱</sup> ذره ویروسی به گیرنده های سلول میزبان، نفوذ<sup>۲</sup> به داخل سلول میزبان به روش آندوسیتوز و بی پوششی شدن<sup>۳</sup> و متعاقب آن آزاد شدن نوکلئو کپسید ویروسی به درون سیتوپلاسم سلول میزبان است. یکی شدن غشای آندوزوم ویروس هاری با سلول و در آخر رهاسازی ژنوم ویروس هاری در داخل سیتوپلاسم سلول میزبان است (۱۰). RNA ژنومی پوشینه دار ویروس والد به عنوان الگویی توسط RNA پلیمراز وابسته به RNA ذره ویروسی برای رونویسی اولیه استفاده می شود و منجر به سنتز RNA رهبر<sup>۴</sup> و تمام پنج mRNA می شود. تجمع پروتئینهای ویروسی ساخته شده از رونویسی اولیه منجر به همانندسازی ژنوم می شود که خود مستلزم ساخت سراسر رشته RNA<sup>+</sup> یا آنتی ژنوم می باشد. آنتی ژنومها به نوبه خود به عنوان الگوهای برای ساخت ژنومهای رشته ای منفی ویروسی فرزندی ( تازه تولید شده) به کار می روند. پوشینه دار شدن ژنومها و آنتی ژنومها همزمان با ساخته شدن آنها انجام می گیرد و علامت مهمی برای RNA پلیمراز است که به جای رونویسی به عنوان یک عامل همانند سازی عمل کند. نوکلئوکپسیدهای فرزندی برای سه هدف متفاوت به کار می روند:

الف- الگویی برای رونویسی های مکرر

ب- الگویی برای همانند سازی مجدد

ج- برای تجمع درون ذره ویروسی تازه تولید شده که طی عمل جوانه زدن از غشای سلول میزبان رخ می دهد.

## □ مکانیسم اتصال و نفوذ ویروس به درون سلول میزبان

گلیکوپروتئین ویروس هاری می تواند به سلولهایی با منشا عصبی متصل شود که نشانگر نوروتروپیسیم این ویروس است، اما هنوز مشخص نیست که کدام یک از مولکولهای سلول میزبان در ارتباط با گلیکوپروتئین ویروس هاری بوده و بر آن اثر دارند و واسطه ورود ویروس به سلول هستند.

چند مولکول سطحی به مقادیر زیاد در نورونها تولید می شوند که گیرنده های بالقوه ای برای ویروس هاری هستند: گیرنده نیکوتینی استیل کولین<sup>۵</sup>، مولکول چسباننده سلول عصبی<sup>۶</sup> (CD56) و گیرنده فاکتور رشد عصب با افینیتی کم (p75<sup>NTR</sup>).

<sup>1</sup> Attachment

<sup>2</sup> Penetration

<sup>3</sup> Uncoating

<sup>4</sup> Leader RNA

<sup>5</sup> Nicotinic acetyl choline receptor/nAchR

<sup>6</sup> Neural Cell Adhesion Molecule /NCAM/CD56

گمان می شود که لیپیدهای دارای بار منفی، گیرنده های سلولی برای اتصال ویروس باشند. گلیکولیپیدهای حاوی اسید نورآمینیک (گانگلیوزیدها) در این مساله بسیار موثرند. این امکان وجود دارد که گیرنده ها جهت القا پتانسیل خود به ملکول های کمکی دیگری (Co-receptor) نیاز داشته باشند.

گیرنده نیکوتینی استیل کولین اولین گیرنده ای بود که واجد پتانسیل لازم جهت ورود ویروس هاری شناخته شد. این گیرنده در غشا پس سیناپسی سلولهای عضلانی واقع شده و بعید است که جهت ورود اولیه ویروس به اعصاب حرکتی مورد استفاده قرار گیرد. بر عکس امکان دارد که گیرنده نیکوتینی استیل کولین سبب تقویت ویروس هاری در محل صفحه محرک عصب وعضله<sup>۱</sup>، در جهت ایجاد عفونتی موثر در عصب حرکتی موجود در محل اتصال شود. از آنجایی که همانندسازی اولیه ویروس در سلول های عضلانی مخطط اتفاق می افتد، گیرنده نیکوتینی استیل کولین می تواند در ایجاد عفونت در سلول های عضلانی نقش داشته باشد.

پس از گزش میزبان توسط حیوان هار (اگر ویروس از نوع وحشی و کلاسیک هاری باشد) این ویروس نرون های حرکتی را در صفحه محرک عصب-عضله مورد تهاجم قرار می دهد(شکل ۲). سپس ذره ویروسی در آکسون آلوده شده و به صورت پس نورد(به سمت مغز) انتقال می یابد. هنگامی که ویروس به جسم سلولی نرون رسید مرحله دوم که شامل تولید اجزا ذره ویروسی (رونویسی، همانندسازی و سنتز پروتئین) شروع می شود.

آخرین مرحله چرخه زندگی ویروس هاری تجمیع و یکپارچه سازی اجزا ویروسی به صورت یک ذره ویروسی کامل، انتقال آنها به محل جوانه زدن و رها سازی ویروس بالغ می باشد به طوری که این ویروس می تواند دور جدیدی از عفونت را ایجاد کند. pH محل صفحه محرک عصب وعضله هم در اتصال ویروس به گیرنده و هم در ادغام غشاها موثر است. زمانی که pH این محیط بین ۵/۶-۶/۵ باشد اتصال ویروس به گیرنده به طرز قابل توجهی افزایش می یابد هرچند که یکی شدن غشای ویروس با غشاهای سلولی در pH پایین تری از pH اتصال رخ می دهد.

## □ ورود ویروس به داخل سلول<sup>۲</sup> و بی پوشش شدن

دانشمندان هنوز موفق نشده اند که مشخص کنند که پوشش برداری ویروسی<sup>۳</sup> در ابتدای ورود ویروس هاری به سلول عصبی رخ می دهد یا پس از ورود، ویروس ابتدا از طریق آکسون به جسم سلولی منتقل شده و در آنجا پوشش برداری به وقوع می پیوندد. به دلیل این که در محل ورود ویروس هاری به آکسونها، محیط بیوشیمیائی مورد نیاز جهت سنتز پروتئین ها وجود ندارد ویروس هاری جهت همانندسازی و رونویسی ناگزیر از رسیدن به

<sup>1</sup> Neuromuscular- junctions

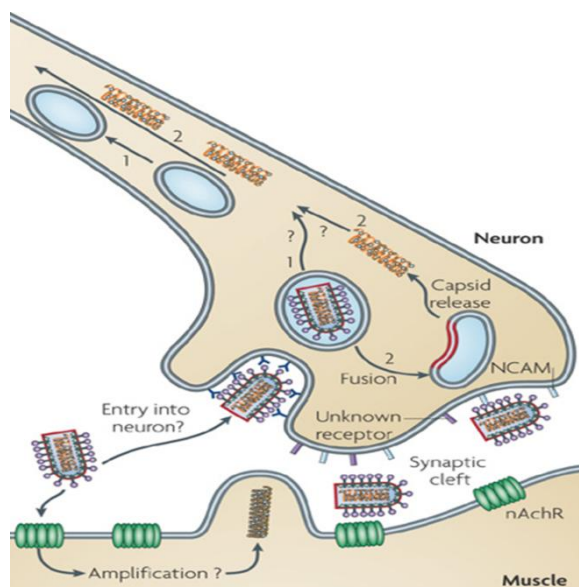
<sup>2</sup> Internalization

<sup>3</sup> Uncoating

جسم سلولی نرون می باشد. برای انتقال ویروس هاری از آکسون به جسم سلولی دو مکانیسم پیشنهاد شده است:

الف- انتقال پوشینه ویروس. انتقال پوشینه به تنهائی از طریق آکسون به جسم سلولی عصب نیاز مند پوشش برداری ویروس پس از ورود به سلول و در ادامه برهم کنش ریو نوکلئوپروتئین با ماشین انتقال سلول است.

ب - انتقال ویروس کامل از طریق انتقال درون عصبی<sup>۱</sup>. در برخی از تحقیقات انجام شده انتقال ذره ویروسی کامل به شکل یک گویچه اندوزومی از طریق آکسون به سیتوپلاسم و جسم سلولی عصب گزارش شده است. نکته مهمی که اکثر محققین در آن اتفاق نظر دارند این است که انتقال ویروس در هر دو شکل آن رابطه تنگاتنگی با گلیکوپروتئین ویروسی دارد.



شکل ۶: ورود ویروس هاری به درون عصب و انتقال درون عصبی.

گیرنده نیکوتینی استیل کولین که در غشای ماهیچه پس سیناپسی واقع شده است. پیشنهاد شده است که گیرنده ای که ویروس هاری را در محل اتصال عصب به عضله یا در شکاف سیناپسی به دام می اندازد، قادر به ایجاد عفونت موثر در سلولهای عصبی حرکتی مرتبط است. تحقیقات دیگر پیشنهاد می کنند که ابتدا ویروس هاری در سلولهای ماهیچه ای همانندسازی می کند که نشان دهنده این است که گیرنده های استیل کولین ممکن است برای آلوده کردن سلولهای ماهیچه به کار روند. در هر دو مورد ویروس هاری با استفاده از مولکول چسباننده سلول عصبی یا هر گیرنده ناشناخته دیگر وارد سلولهای عصبی می گردد. دو مکانیسم متفاوت برای انتقال ویروس هاری در آکسون به جسم سلولی عصب پیشنهاد شده است: انتقال پوشینه ویروس هاری یا انتقال تمام ذره ویروسی ویروس هاری درون یک گویچه. شواهد به نفع انتقال ذره ویروسی کامل است.

<sup>1</sup> Intra-neuronal transport

## □ همانندسازی، رونویسی و بیان پروتئین در ویروس هاری

بیان ژنها در ویروس هاری و همانندسازی ژنوم ویروس به دقت تنظیم شده است و با سایر ویروسهای خانواده رابدوویریده (برای مثال<sup>1</sup> VSV که از جنس وزیکولوویروس است) تفاوت دارد. در بررسی فرآیند همانندسازی در دو جنس لیساویروس و وزیکولوویروس به نظر می رسد که VSV در حداقل زمان ممکن، بیشترین مقدار ویروس را تولید می کند و سلول میزبان را به سرعت از بین می برد در حالی که ویروس هاری به دو دلیل سعی در حفظ سلول های آلوده میزبان دارد :

اول، ایجاد القا سیتوتوکسیسیته در عصب آلوده به ویروس هاری شاید مانع انتقال درون سیتوپلاسمی ویروس هاری شود.

دوم، تولید پروتئینهای ویروسی به مقادیر زیاد (برای مثال گلیکوپروتئین) سبب القا پاسخ های ایمنی هومورال خواهد شد که در نهایت نوترالیزاسیون ویروس هاری را- قبل از این که بتواند چرخه زندگی خویش را طی کند- به دنبال خواهد داشت.

به دلایل ذکر شده ویروس هاری با استفاده از مکانیسم های تنظیمی موجب تولید اجزا ویروسی به میزان کافی می شود، به شکلی که این روند موجب تحریک و شناسائی آن توسط سیستم ایمنی نمی شود چون اعمال حیاتی سلول میزبان مختل نمی شود. تحقیقات اخیر دانشمندان نشان دهنده همانندسازی و رونویسی ویروس هاری در اجسام نگری<sup>2</sup> است. اجسام نگری گنجیدگی های داخل سیتوپلاسمی هستند که به طور مشخص در عصبهای آلوده به ویروس هاری یافت می شوند واز آنها به عنوان مارکر تشخیصی در عفونت با ویروس هاری استفاده می شود. مشخص شده است که اجسام نگری متراکم و سرشار از پروتئین (برای مثال پروتئین شوک- حرارتی<sup>3</sup> 70) می باشند. اجسام نگری برخلاف آگروزوم ها<sup>4</sup> که حاوی توده هایی از رسوبات پروتئینی و سیستمهای تجزیه پروتئین می باشند، نقش عملکردی در همانندسازی ویروس دارند. تشکیل اجسام نگری بستگی به گیرنده های Tool مانند<sup>5</sup> (TLR) دارد.

گیرنده های Tool مانند که روی ماکروفاژها و سلولهای دندریتی یافت می شوند، در تشخیص ساختارهای حفاظت شده میکروبهها نقش مهمی ایفا می کنند. TLR3 در آرایش فضائی محل همانندسازی ویروس هاری نقش اساسی دارد.

<sup>1</sup> Vesicular stomatitis virus /VSV

<sup>2</sup> Negri bodies

<sup>3</sup> Heat Shock Protein/HSP70

<sup>4</sup> Aggresomes

<sup>5</sup> Tool Like Receptors/TLR

پس از رها شدن ریبو نوکلئوپروتئین ویروسی در سیتوزول سلول میزبان، ساختار آن از فرم مارپیچی و مترکم خارج می شود تا جهت سنتز پروتئین به کار رود. همان طور که قبلا گفته شد ترجمه مستقیم mRNA ویروس هاری به دلیل آن که ویروس از نوع RNA<sup>-</sup> است نمی تواند انجام شود، به علاوه مرحله پوشینه برداری<sup>۱</sup> ژنوم و آنتی ژنوم توسط ریبو نوکلئوپروتئین با این روند تداخل دارد. کمپلکس پلیمرز موجود در پوشینه ویروس هاری، RNAs اولیه ویروسی را سنتز می کند. رونویسی از انتهای<sup>۳</sup> RNA ژنومی آغاز شده و منجر به ایجاد قطعه کوتاه RNA رهبر به طول ۵۵-۵۸ bp می شود که پلی آدنیل و بدون کلاهک است. روند این سنتز تا انتهای<sup>۵</sup> mRNA که پلی آدنیل و کلاهک دار شده است ادامه می یابد تا پایان پذیرد.

از mRNA ها پروتئینهای ویروسی ساخته می شوند. مدل رونویسی گفته شده قابل قبول ترین الگوی رونویسی ویروس های خانواده رابدوویریده است، که مدل آغازی- پایانی<sup>۲</sup> نامیده می شود. در این مدل آنزیم پلیمرز رونویسی را در توالی های مشخص حفاظت شده<sup>۳</sup> متوقف کرده و در نواحی بین ژنی<sup>۴</sup> که قطعاتی بین ۲-۲۴ نوکلئوتید هستند، رونویسی را انجام نخواهد داد، سپس از توالی مشخص کننده شروع رونویسی<sup>۵</sup> دوباره فعالیت خود را آغاز خواهد نمود. البته این فرآیند همیشه موفقیت آمیز نیست و کیفیت رونویسی از طرف ۳ به ۵ ژنوم ویروس کاهش می یابد.

از دیگر اعمال RNA رهبر تنظیم رونویسی از ژن های ویروس هاری است. مجموعه نوکلئوپروتئین ده بار محکم تر به RNA رهبر می چسبد تا به mRNA، این پدیده نشان می دهد که RNA رهبر حاوی سیگنال پوشینه زدایی برای نوکلئوپروتئین است. چنین گمان می رود هنگامی که مقادیر کافی نوکلئوپروتئین ایجاد شده باشد پوشینه زدایی ناشی از RNA رهبر، منجر به سنتز یک آنتی ژنوم کامل ویروس (جای سنتز mRNA ویروسی) شده و در نتیجه موجب تغییر حالت از رونویسی به طرف همانندسازی خواهد شد.

پس از تامین مقادیر کافی از نوکلئوپروتئین این مجموعه به هر RNA اختصاصی و غیر اختصاصی متصل می شود، این امر شدیداً روند پوشینه زدایی را کاهش می دهد و عمل اتصال نوکلئوپروتئین به RNA های غیر اختصاصی زمانی که به همراه فسفو پروتئین باشد، کاهش خواهد یافت. این پدیده نشان می دهد که وجود فسفو پروتئین جهت ممانعت از پوشینه زدایی ضروری است. علاوه بر موارد یاد شده وجود فسفو پروتئین مانع فسفریلاسیون و شکستن نوکلئوپروتئین توسط کازئین کیناز II می شود. مجموعه نوکلئوپروتئین - فسفو پروتئین برهم کنش ویژه ای با RNA ویروس هاری دارد و در طی این برهم کنش ریبونوکلئوپروتئین دچار تغییراتی در

<sup>1</sup> Encapsidation

<sup>2</sup> Start-Stop

<sup>3</sup> Conserved Signal Sequence

<sup>4</sup> Intergenic Region

<sup>5</sup> Transcription Start Signal Sequence



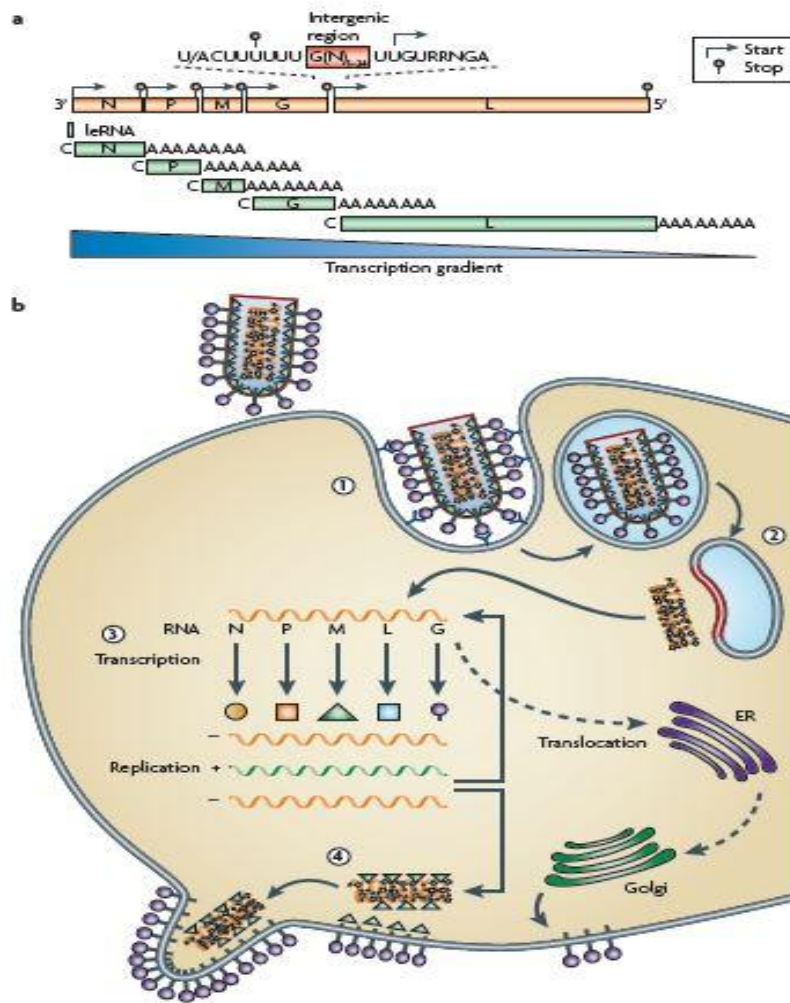
جهت گیری فضایی اجزا خود می گردد. بنابراین مقدار کمپلکس نوکلئوپروتئین-فسفوپروتئین فاکتور اصلی و سبب افزایش همانندسازی ویروس و کاهش رونویسی آن می شود.

حذف جایگاه فسفریلاسیون در نوکلئوپروتئین ویروس هاری موجب بروز اختلالاتی در همانندسازی و رونویسی ویروس گشته و احتمالاً بیانگر ارتباط این دو فرآیند با یکدیگر است.

پروتئین زمینه ویروس هاری نقش مهمی در تنظیم مراحل همانندسازی و رونویسی دارد، به طور مثال هنگامی که تراکم پروتئین زمینه در VSV افزایش یابد سنتز RNA در *In vitro* متوقف می شود.

این پروتئین همچنین در متراکم نمودن ریبونوکلئوپروتئین ویروس هاری نقش دارد، گرچه تاکنون نحوه عمل آن به درستی مشخص نشده است.

پروتئینهای زمینه سویه های مختلف ویروس هاری با توجه به تفاوت هائی که دارند بر روند همانندسازی و رونویسی این ویروسها آثار متفاوتی به جای می گذارند. به عنوان مثال پروتئین زمینه در سویه های تضعیف شده ویروس هاری سبب افزایش رونویسی می شود در حالی که در سویه های هاری مرتبط با خفاش باعث افزایش مرحله همانندسازی می شود.



شکل ۷: مراحل همانندسازی رونویسی و بیان پروتئین در ویروس هاری.

رونویسی از ژنوم ویروس هاری. الف) RNA تک رشته منفی (نارنجی) پوشینه دار به عنوان الگویی برای رونویسی به وسیله کمپلکس پلیمراز به کار می رود. رونویسی با یک RNA رهبر کوتاه فاقد کلاهک از انتهای ۳ RNA ژنومی آغاز می گردد و با رونویسی از انتهای ۵ کلاهک دار و mRNA پلی آدنیله که پروتئینهای ویروسی را کد می کند (سبز)، دنبال می شود. کمپلکس پلیمراز در توالی پیامی (U/ACUUUUUU) متوقف می شود اعتنایی به ناحیه میان ژنی ۲۴-۲ نوکلئوتیدی نمی کند و مجدداً رونویسی را از توالی پیامی شروع رونویسی (UUGURRNGA) آغاز می کند. شروع مجدد موفقیت آمیز رونویسی در برخوردگاه هر ژن همیشه اتفاق نمی افتد بنابراین رونویسی از انتهای ۳ به ۵ تضعیف می شود. ب) چرخه ساده شده زندگی ویروس هاری در یک سلول آلوده می تواند به سه مرحله متفاوت تقسیم شود: مرحله اول اتصال و ورود به درون سلول میزبان به وسیله آندوسیتوز که با ادغام غشای ویروسی و غشای اندوزوم تا رهاسازی ژنوم ویروسی (بی پوشش شدن) دنبال می شود. در مرحله دوم اجزا ذره ویروسی تولید می شوند (رونویسی همانندسازی و سنتز

پروتئین). در مرحله آخر تجمع اجزای ویروس، جوانه زدن و رهاسازی ویروس هاری رخ می دهد که می تواند دور جدیدی از آلودگی را شروع کند.

## □ تکمیل چرخه زندگی و جوانه زدن ویروس

آخرین مرحله در چرخه زندگی ویروس هاری تجمع اجزا، تکمیل شدن ساختار ویروس و رها سازی آن به عنوان یک ذره ویروسی جدید است. این روند جوانه زدن<sup>1</sup> نامیده می شود که طی آن هسته درونی ذره ویروسی (پوشینه یا ریونوکلئوپروتئین) توسط غشا سلول میزبان احاطه می شود. جوانه زدن ویروس از غشای پلاسمایی میزبان شروع می شود اما این که چگونه پوشینه به محل جوانه زدن انتقال می یابد، شناخته شده نیست. پروتئین ویروسی زمینه و گلیکوپروتئین هاری - هر دو - نقش مهمی در جوانه زدن دارند. گرچه برای جوانه زدن ویروس حضور گلیکوپروتئین ضروری نیست ولی در غیاب گلیکوپروتئین جوانه زدن تا ۳۰ بار کمتر می شود. حذف محدوده سیتوپلاسمی حاوی گلیکوپروتئین سبب می شود که جوانه زدن ۶ برابر کمتر شود. مطالعات نشان داده اند که ارتباط و برهم کنش ویژه ای بین پروتئین زمینه و گلیکوپروتئین ویروس هاری برقرار است. برخلاف گلیکوپروتئین VSV، محدوده سیتوپلاسمی گلیکوپروتئین ویروس هاری جهت یکپارچه سازی و الحاق بخش خارجی گلیکوپروتئین با ذره ویروسی ضروری است. در صورت عدم وجود پروتئین زمینه در ویروس هاری، تیترا ویروس هاری تا ۵۰۰/۰۰۰ برابر کاهش می یابد، گرچه بیان پروتئین های دیگر این ویروس زیاد تحت تاثیر قرار نمی گیرند. مطالعات اخیر نشان می دهند، ویروس های مختلف خانواده رابدو ویریده هر یک مسیر های خاصی را جهت جوانه زدن از سلول میزبان طی می کنند.

## □ پاسخ سلول میزبان به عفونت ویروسی هاری

ویروسها، انگل های اجباری هستند. تکمیل موفقیت آمیز سیکل ویروسی و متعاقبا، انتقال آن به میزبان جدید، وابسته به سیر تکاملی خط مشی هایی دارد که توسط آن ویروس اجازه فرار از سیستم ماشینی سلولی، تغییر بقاء سلول میزبان و فرار از خطوط دفاعی میزبان را می یابد. ویروس هاری، که یک ویروس عصب دوست مولد انسفالیت کشنده می باشد، توسط بزاق یک حیوان آلوده ( که عمدتا سگ است ولی خفاش ها نیز از دیگر ناقلین آن محسوب میشوند)، متعاقب گزش و یا خراشیدگی منتقل میشود. پس از ورود ویروس به محل اتصال عصب-عضله neuromuscular junction و یا با گذر از طریق شکافهای سیناپسی، ذرات ویروسی در بدنه سلول عصبی و با استفاده از آکسون ها و انتقال پس نورد یا رتروگراد (retrograde transport)، تکثیر می یابند. رپلیکاسیون ویروسی در بدنه سلولی و دندریت ها، یعنی جاییکه ذرات ویروسی جدید در آنجا، شکل گرفته و آزاد می گردند، اتفاق می افتد. ویروس هاری منحصرا نرون ها را آلوده کرده و از سلول به سلول به سمت طناب

<sup>1</sup> Budding

نخاعی و بصل النخاع، یعنی جایی که از طریق اعصاب مغزی (Cranial) به غدد بزاقی دسترسی می یابد، حرکت می کند. وقتی که به غدد بزاقی رسید، در ترشحات آن وجود داشته و میتواند به میزبان جدید منتقل شود.

ویروس هاری در طی این سفر، با سدهای متفاوت ایمنی در مراحل مختلف مواجه میشود: در آغاز، ذرات ویروسی به پوست و یا عضله توسط گزش، حمل شده و سریعاً توسط خط اول دفاعی، شناسایی می گردند، به این صورت که پاسخ ایمنی ذاتی Innate Immune Response که شامل حذف میکروبهای موضعی و پاسخ ایمنی اختصاصی (توسط سلولهای T و B) در محیط (یعنی در خارج از اعصاب Extraneurally) است، می باشد.

پس از ورود ویروس به داخل اعصاب، ویروس مجبور است از پس پاسخ ایمنی ذاتی که توسط نرون های آلوده، به منظور مقابله با ویروس برانگیخته شده است، برآید. هنگامیکه عفونت در نرون ها مستقر شد، نرون های آلوده از تخریب توسط سلولهای T (ارتشاح یافته) و مکانیسم های محدود کننده عفونت در بافت عصبی، درمان می - مانند. بعلاوه، سیستم عصبی، با دردست داشتن کنترل مرکزی هموستاز ایمونولوژیکی، که نتیجه آن کاهش<sup>۱</sup> نامناسب پاسخ ایمنی در بافت محیطی است، ممکنست موجب تسهیل تکثیر ویروس در سیستم عصبی شود. حفظ و نگهداشت یکپارچگی شبکه عصبی تا بصل النخاع، فرصت دسترسی ویروس به غدد بزاقی را فراهم می آورد.

دانشی که ما در مورد تعامل ویروس هاری با پاسخ های ایمنی، بدست آورده ایم عمدتاً، حاصل کار در مدل های آزمایشگاهی و تجربی بر روی موش ها و با تزریق داخل عضلانی و یا داخل کف پای سوپیه های فیکس ویروس هاری و یا گاهی توسط سوپیه های وحشی ویروس هاری به منظور شبیه سازی انتقال بیماری توسط گزش، صورت گرفته است. انسفالیت کشنده هاری در این مدل با استفاده از سوپیه استاندارد ویروس چالش CVS، ایجاد می گردد. این ویروس، طناب نخاعی و نواحی از مغز را مورد تهاجم قرار داده و انسفالیت کشنده را ایجاد می نماید. برخی از سوپیه های ویروس هاری که دارای آسیب زایی کاهش حدت یافته می باشند، فقط می توانند ایجاد عفونت موقت در سیستم عصبی کنند. این همانند وضعیتی است که توسط سوپیه پاستور ویروسی PV ایجاد میگردد که حاصل آن ایجاد یک بیماری غیرکشنده ناقصی است که توسط یک عفونت محدود شده و موقت بافت عصبی و متعاقباً فلج غیرقابل برگشت اندامها، شناسایی می گردد.

## الف. فرار از پاسخ ایمنی ذاتی میزبان

پاسخ ایمنی ذاتی اولین دفاع سلول میزبان علیه آلودگی ویروسی می باشد که ترشح اینترفرون نوع ۱ (اینترفرون ها شامل  $IFN\alpha$ -  $IFN\beta$ ) به دنبال فعال شدن گیرنده های شناساگر الگو مثل TLR و RNA هلیکازها را

<sup>1</sup> down regulation

شامل می شود. به دنبال آن بسیاری از ویروس ها برای فرار از پاسخ ایمنی ذاتی مکانیسم هایی را توسعه داده اند (شکل ۷) .

القا پاسخ ایمنی ذاتی توسط ویروس هاری هم در محیط بدن و هم در محیط آزمایشگاه به خوبی شناخته شده است. معلوم شده ژنهای ۱ قابل القا توسط رتینوئیک اسید<sup>۱</sup> (RIG I یا DDX58 شناخته می شود) قادر به فعال کردن اینترفرون های تیپ ۱ در طی عفونت ویروس هاری هستند. تولید اینترفرون به واسطه RIG I نیازمند وجود انتهای<sup>۵'</sup> فسفات RNA ولی نه در حالت همانندسازی ویروس، می باشد. اگرچه این در VSV کاملا فرق می کند، نقش TLR در القای اینترفرون های تیپ ۱ متعاقب عفونت ویروس هاری کمتر شناخته شده است. یک مطالعه نشان داد در انسفالیت هاری TLR3 به طور افزایشی تنظیم می شود و همین آزمایشگاه اخیرا گزارش کرده است که TLR3 عملکرد مهمی در تشکیل اجسام نگری دارد. اگرچه نقش TLR3 در القا پاسخ التهابی است ولی لازم است که نقشهای TLR9, TLR4, TLR7 نشان داده شوند. بیان  $IFN\beta$  به شدت بیماریزایی و همچنین همانندسازی ویروس هاری را کاهش می دهد؛ اما ایمنی زایی را کاهش نمی دهد. بنابراین احتمالا انتظار می رود ویروس هاری مانند مکانیسم های دفاعی میزبان سرکوب شود. در واقع فسفو پروتئین ویروس هاری با پاسخهای اینترفرون نوع ۱ تداخل عمل نموده و به روش فسفریله کردن فاکتور<sup>۳</sup> تنظیم کننده اینترفرون<sup>۲</sup> به وسیله کیناز متصل شونده به TANK<sup>۳</sup> جلوگیری می کند (شکل ۷). بیان میزانی از فسفو پروتئین ویروس هاری برای ممانعت از پاسخهای IFN نوع ۱ ضروری است و ویروس نو ترکیبی که بیان اندکی از فسفو پروتئین را دارد در سرکوب تولید  $IFN\beta$  دچار اختلال است. به علاوه فسفو پروتئین می تواند مسیر پیام رسانی اینترفرون نوع ۱ و ۲ را مهار کند که نشان دهنده این است که احتمالا مهار سنتز اینترفرون توسط فسفو پروتئین ویروس هاری ۱۰۰٪ کارایی ندارد.

تحقیقات بیشتر تایید می کند که فسفو پروتئین ویروس هاری فسفریلاسیون و تخریب مبدل پیام و فعال کننده رونویسی<sup>۴</sup> (STAT1) فاکتوری که توسط پیام رسانی اینترفرون فعال می شود) را القا نمی کند اما در عوض با STAT1 برهم کنش می کند و آن را در سیتوپلاسم نگه میدارد. مطالعات دیگر نشان داد که تنها STAT2 و STAT1 که تیروزینشان فسفریله شده باشد، می تواند به فسفو پروتئین ویروس هاری متصل شود. این موضوع تایید می کند که فسفو پروتئین تنها به STAT1 و STAT2 در ادامه فعال شدن پاسخ اینترفرون متصل می شود که منجر به فسفریله شدن STAT1 و STAT2 توسط جانوس کیناز می شود (شکل ۷). اتصال فسفو پروتئین ویروس هاری به STAT1 و STAT2 نیاز به ۱۰ آمینو اسید انتهای کربوکسیلی فسفو پروتئین ویروس هاری دارد. توجه داشته باشید که فسفو پروتئین ویروس هاری نه تنها به صورت پروتئین کامل بیان نمی شود

<sup>1</sup> Retinoic acid-inducible gene I/RIG I

<sup>2</sup> IFN regulatory factor 3 /IRF3

<sup>3</sup> TANK-binding kinase 1

<sup>4</sup> signal transducer and activator of transcription 1

بلکه به از انتهای آمینی به چهار شکل کوتاهتر (فسفوپروتئین ۲ تا فسفوپروتئین ۵) بیان می شوند که از کدونهای شروع داخلی سنتز می شوند. تمام فسفوپروتئین ها یک سکانس انتقال به هسته دارند اما فسفو پروتئین ۳- فسفوپروتئین ۴ و فسفوپروتئین ۵ فاقد سیگنال خروج هسته ای در انتهای آمینی هستند و در هسته باقی می مانند. در نتیجه فسفوپروتئین ویروس هاری می تواند STAT1 را در سیتوپلاسم حفظ کند که به این وسیله فاکتور رشد ۳ تحریک کننده IFN<sup>۱</sup> را از فعال کردن عنصر پاسخ دهنده به اینترفرون تحریک شده<sup>۲</sup> در هسته باز می دارد. برهم کنش فسفو پروتئین ویروس هاری در هسته با همو دایمر STAT1 همچنین تداخل با فعال شدن توالی فعال شده<sup>۳</sup> می شود.

شکل ۷ اخیرا نشان داده است که فسفوپروتئین ویروس هاری همچنین می تواند بر همکنش STAT1 و میکروتوبولها را تسهیل کند؛ که از ورود STAT1 به هسته جلوگیری می کند. این تفسیر دیگری است از مسیرهایی که پروتئین های ویروسی

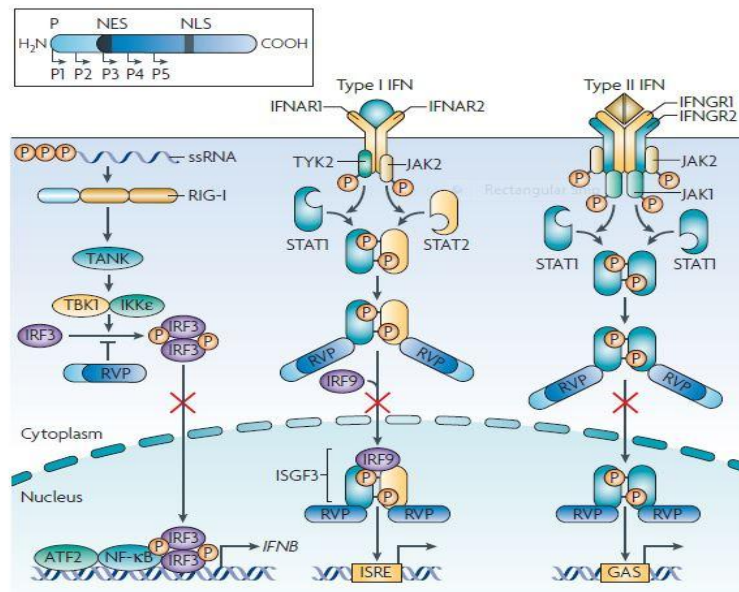
می توانند بر روی پیام رسانی IFN در سطوح مختلف تاثیر داشته باشند. در آخر مدرکی وجود دارد که فسفوپروتئین، پروتئین لوسمی پرومیلوسایتیک القا شونده توسط اینترفرون<sup>۴</sup> را در سیتوپلاسم حفظ می کند. این که پروتئین در اجسام هسته ای پروتئین مذکور یافت می شود و در انتقالات هسته ای، مکانیسم های دفاع ویروسی و آپوپتوز احتمالا دارای عملکرد است. چگونگی عملکرد اجسام پروتئین لوسمی پرومیلوسایتیک القا شونده توسط اینترفرون در عفونت ویروسی همچنان ناشناخته است اما اتصال و باقی ماندن پروتئین لوسمی پرومیلوسایتیک به وسیله فسفوپروتئین ویروس هاری نشان داد که پروتئین مذکور توسط اینترفرون ممکن است عملکرد ضد ویروسی داشته باشد.

<sup>1</sup> IFN-stimulated growth factor 3/ ISGF3

<sup>2</sup> IFN-stimulated response element /ISRE

<sup>3</sup>  $\gamma$ -activated sequence /GAS

<sup>4</sup> IFN-induced promyelocytic leukaemia/PML



شکل ۸: مهار پاسخ ایمنی ذاتی توسط ویروس هاری.

فسفوپروتئین ویروس هاری پاسخهای اینترفرونی را با انسداد پاسخهای سلول میزبان به الگوهای مولکول همراه عامل بیماریزا و پیام رسانی از نوع I و II اینترفرون برمی انگیزد. انتهای سه فسفات ۵' RNA ویروس هاری توسط ژن القا شونده با اسیدرتینوئیک آشکار می گردد (RIG I) که پیامهایی از خانواده TRAF-غشا- همراه فعال کننده KB-NF (TANK) و کیناز متصل شونده به (TBK1) TANK و کمپلکس کیناز  $\kappa B \varepsilon$  (IKK $\varepsilon$ ) برای القای فسفریلاسیون فاکتور ۳ تنظیمی اینترفرون (IRF3) می آورد. IRF3 فسفریله دیمر می شود و برای القای رونویسی IFN $\beta$  همراه با فاکتور ۲ فعال کننده رونویسی (ATF2) و فاکتور هسته ای  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) به هسته منتقل می شود. به علاوه بعضی مطالعات نشان داده اند که اینترفرون  $\beta$  به دنبال پیام رسانی گیرنده ۳ ابزارمانند (TRL3) القا می گردد ولی عملکرد سایر گیرنده های Tool مانند هنوز نیاز به توضیح دارد. فسفوپروتئین ویروس هاری القای اینترفرون  $\beta$  را با جلوگیری از فسفریله شدن IRF3 مهار می کند بنابراین IRF3 در سیتوزول باقی می ماند. فسفوپروتئین ویروس هاری می تواند مسیرهای هدایت پیام اینترفرون نوع ۱ (INF $\alpha$ , INF $\beta$ ) و نوع ۲ (INF  $\gamma$ ) را مهار کند. به دنبال هدف گیری گیرنده های اینترفرون نوع ۱ و ۲، هدایت کننده پیام و فعال کننده ۱ رونویسی (STAT1) به وسیله جانوس کیناز (JAK) فسفریله می شوند. فسفوپروتئین ویروس هاری به STAT1 فسفریله متصل می شود از جابجایی آن به هسته و پس از آن پاسخ رونویسی ضد ویروسی جلوگیری می کند. در هسته نسخه کوتاهتر فسفوپروتئین به کمپلکسهای هترودیمرهای STAT1 و STAT2 با IRF9 (کمپلکس تشکیل دهنده فاکتور رشد ۳ تحریک کننده اینترفرون ISFG3) و هترودیمرهای STAT1 متصل می شود. این از فعال شدن رونویسی عنصر پاسخ به

اینترفرون تحریک شده (ISRE) و توالی فعال شده □ (GAS) و پاسخ ایمنی وابسته به اینترفرون نوع ۱ و ۲ جلوهگیری می کند.

نسخه های متفاوتی از فسفوپروتئین ویروس هاری وابسته به جایگاه شروع رونویسی استفاده شده تولید می شوند. فسفوپروتئین ۳، ۴ و ۵ فاقد علامت انتقال به هسته (NES) هستند و در هسته تجمع می کنند.

## ب. ویروس هاری و آپوتوز

اکثر ویروس های نروتروپیک از آپوتوز به عنوان وسیله ی بیماریزایی عصبی استفاده می کنند. القای آپوتوز توسط ویروس هاری یک موضوع بحث برانگیز است؛ اما شواهد روزافزونی نشان می دهد که سویه های بیماریزای ویروس هاری آپوتوز القا نمی کنند. در ابتدا تصور می شد که آپوتوز نقش مهمی در عفونت ویروسی هاری دارد (۵۵) برای مثال القا آپوتوز در کشت سلولهای آدنوکارسینوما ی پروستات رت پس از القا با سویه CVS ویروس هاری تشخیص داده شده است. در هر حال سویه های ویروس هاری که به وسیله پاساژ در حیوانات و کشت سلولی تکثیر می شوند غالباً فنوتیپ بیماریزایی شان را حفظ نمی کنند. سویه بسیار تضعیف شده ERA ویروس هاری و نه سویه بیماریزای CVS، آپوتوز را در لنفوسیت های موش و انسان القا می کند (۵۸). مشابه آن سویه جدا و تضعیف شده CVS-B2C اما نه سویه جدا شده ی بیماریزای CVS-N2C، آپوتوز را در نرونهای اولیه موش القا می کند (۵۹). به علاوه شواهد نشان می دهد که آپوتوز نقشی در هاری انسانی ندارد. این یافته ها مشخص کرد ویروسهای تضعیف شده هاری (برای مثال سویه های واکسنی) در مقایسه با سویه های بیماریزای ویروسی هاری بیشتر فنوتیپ پیش آپوتوزی دارند. این یافته توسط نمایه سازی پروتئومیکسی تایید می شود که نشان می دهد سویه تضعیف شده ویروس هاری اغلب محصولات پروتئین های پیش آپوتوزی را تنظیم افزایشی می کند در صورتی که یک سویه بیماریزای بیان پروتئینهایی را که در هموستاز آهن درگیرند، نقل و انتقال و ادغام گویچه های سیناپسی را تحت تاثیر قرار می دهد. یک استثنا برای این قانون شناخته شده که فقط عفونت توسط سویه CVS بیماریزای ویروس هاری منجر به آپوتوز در سلولهای T-به دلیل تنظیم افزایشی زود هنگام لیگاند CD95 (که FASL هم نامیده می شود) توسط نرونهای آلوده - می گردد.

وقتی القای آپوتوز در حین عفونت ناشی از ویروس هاری شناسایی می شود، می تواند ناشی از هر دو مسیر وابسته به کاسپاز و غیر وابسته به کاسپاز باشد و بیان بیش از حد پروتئین ضد آپوتوزی لنفوما ی سلول B از آپوتوز سلولهای AT3 و Jurkat بعد از عفونت ویروسی هاری جلوهگیری می کند. بیان پروتئین پیش آپوتوزی- مثل سیتوکروم C - می تواند بیماریزایی ویروس هاری را کاهش و ایمنی زایی آن را افزایش دهد. نشان داده شده است که سطح بالای گلیکوپروتئین ویروس هاری ظاهراً فاکتور کلادی در القا آپوتوز است که می تواند توضیح دهد چرا آپوتوز اغلب در حین عفونت با سویه های بسیار تضعیف شده ویروس هاری مشاهده



می شود که پروتئین های ویروسی بیشتری نسبت به سویه بیماریزا بیان می کنند. یادآوری این نکته جالب است، اکنون شواهد واضحی وجود دارد که ویروس هاری به طور فعالانه می تواند بقای سلول عصبی را پیش برد؛ این امر وابسته به برهمکنش ویروس با شرکای سلولی است که توسط جایگاه اتصال PDZ دومن سیتوپلاسمی گلیکوپروتئین به کار گرفته می شوند و خاموشی فسفاتاز اصلی سلول میزبان مانع آپوپتوز ناشی از ویروس هاری می شود. به طور خلاصه شواهد زیادی ثابت کرده اند که ویروس بیماریزای هاری آپوپتوز را القا نمی کند و این که القا آپوپتوز بیماریزایی ویروس هاری را کاهش می دهد. القا آپوپتوز به شدت وابسته به سطوح بیان توالی اسید آمینه گلیکوپروتئین ویروس هاری است. اینکه این نتایج به دلیل تفاوت در پایداری پروتئین یا تمایل کمتر به تاخوردن نامناسب؛ یا القا استرس در شبکه آندوپلاسمی، یا به واسطه عوامل دیگری هستند، هنوز تعیین نشده اند. نشان دادن این موضوع باقی مانده که آیا سویه های بیماریزا به وسیله کاهش همانندسازی ترجمه ویروس و تغییر توالی اسید آمینه ی گلیکوپروتئینشان به تنهایی آپوپتوز را محدود می کنند یا این که آنها مکانیسم مستقیم دیگری برای جلوگیری استفاده می کنند.

### ج. سنتز القا پذیر NO

اندازه گیری سطوح mRNA نیتریک اکسید سنتاز قابل القا (iNOS)<sup>1</sup> در مغز موشهایی که با ویروس های مختلف نروتروپیک از جمله ویروس هاری آلوده شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفت. در تضاد با هرپس سیمپلکس ۱ و ویروس بیماری برنا mRNA iNOS فقط در برخی از حیوانات آلوده به ویروس هاری شناسایی می شود. علاوه بر این شناسایی التهاب اندک در تمام حیوانات آلوده شده به ویروس هاری مدرکی فراهم می کند که القا iNOS مسوول بیماریزایی مشاهده شده ویروس هاری نیست. بنابراین تعیین این که آیا القای iNOS می تواند بیماریزایی ویروس هاری را کاهش دهد، بسیار قابل توجه است. در حمایت از این نظریه phares و همکارانش نشان دادند که تغییرات در نفوذپذیری سد خونی مغزی - یک تاثیر بسیار شناخته شده iNOS است - در واقع برای مقاومت در برابر عفونت ویروسی هاری سودمند است و می تواند پاکسازی ویروس را بهبود بخشد. این در تضاد با یافته های Ubol<sup>1</sup> و همکارانش است که نشان دادند مهار محصولات iNOS مرگ موش را بعد از عفونت ویروسی هاری به تعویق می اندازد. دو مطالعه از دو سویه مختلف ویروس هاری (سویه بسیار بیماریزا و سویه تضعیف شده توسط Phares و همکاران و سویه تثبیت شده توسط Ubol<sup>1</sup> و همکاران) و دو محدوده تلقیح مختلف استفاده کردند. بیشتر نتایج اثبات می کنند القا iNOS هم برای نفوذ پذیر کردن سد خونی مغزی و هم برای اجازه ورود دادن به سلولهای اجرایی ضروری برای پاکسازی ویروس ضروری می باشد. این اشتباه است به خاطر بسپاریم که القا iNOS به ندرت پس از عفونت توسط سویه های بیماریزای ویروس هاری آشکار می شود اما پس از عفونت با سویه های تضعیف شده شناسایی می شوند.

<sup>1</sup> Nitric oxide synthase /iNOS

## □ پاسخ های ایمنی ذاتی به ویروس هاری

### ۱. پاسخ ایمنی ذاتی در بافت محیطی

پاسخ ایمنی ذاتی اولین خط دفاعی علیه عوامل عفونی است. در این پاسخ، آزاد سازی اینترفرون های تیپ I (نظیر اینترفرون آلفا و بتا)، سیتوکین های التهابی و کموکین ها، فعال سازی کمپلمان، جذب ماکروفاژها، نوتروفیل ها و سلولهای NK به سمت بافت آلوده صورت می گیرد. این پاسخ های ایمنی ذاتی در ساعات اولیه متعاقب ورود پاتوژن آغاز شده و مختص به نوع پاتوژن نمی باشند. این، برخلاف پاسخ های ایمنی اکتسابی است که مختص پاتوژن بوده و نیازمند به چندین روز برای شکل گیری دارد. سیستم ایمنی ذاتی، حضور میکروارگانیسم ها را توسط گیرنده های شناسایی الگو (Pattern Recognition receptor) PPR سیگنالهای خطر را شناسایی می کنند و نیز توسط الگوهای مولکولی همراه پاتوژن (PAMP Pathogen Associated Molecular Pattern) که توسط میکربها بیان میگردند را حس می کند. گیرنده های شبه Toll (Toll-like receptor) یا TLR و نیز گیرنده های شبه RIG یا RLR (Retinoic acid Inducible Gene) از مهمترین گیرنده های شناسایی الگو برای شناسایی RNA های تک رشته ای و RNA های دورشته ای ویروسی هستند. گیرنده های شبه Toll، یک خانواده ۱۳ عضوی هستند. خانواده RLRها شامل سه پروتئین هستند: پروتئین RIG-1، MDA-5 (Melanoma Differentiation Associated Gene-5) و LGP2 (Laboratory of Genetics and Physiology 2). برخی از این گیرنده ها در سطح سلولی، حضور سیگنال های خطر در محیط خارج سلولی را شناسایی می کنند نظیر گیرنده های TLR2 و TLR4. برخی دیگر از گیرنده ها در سیتوپلاسم (نظیر RLR ها) و یا در وزیکول های اندوزومی (نظیر TLR3، TLR7، TLR8، TLR9 و TLR13) بیان شده و اجازه تشخیص سیگنال های خطر ایجاد شده در مراحل اولیه ورود یا تکثیر داخل سلولی پاتوژن را امکان پذیر می کنند. بکارگیری هر گیرنده خاص، بستگی به جزئی که قرار است به آن اتصال یابد و نیز بسته به محل جایگیری گیرنده دارد مثلاً گیرنده های TLR3، فقط RNA های دورشته ای با طول بیشتر از ۴۰ تا ۵۰ جفت باز، که سبب تشکیل کمپلکس همودایمر homo-dimers و کنارهم قرارگرفتن دو مولکول TLR3 میشوند را شناسایی و حس می کنند. RLR یا گیرنده های شبه RIG، فقط RNA های ویروسی را که در سیتوپلاسم حضور داشته و کدکننده گروه تری فسفات در انتهای ۵ پریم، می باشند را می کنند. نتیجه انتقال سیگنالی، بکارگیری TRIF, Myd88 و IPS-1 بعنوان آداپتورهای TLR3 و سایر TLRها و RLR می گردد. آنها تولید کموکین ها، سیتوکین های التهابی و مولکولهای ضدویروسی نظیر اینترفرون ها را آغاز می نمایند.

ویروس هاری توسط گزش و یا خراش به داخل پوست و یا عضله، تلقیح می گردد. ورود ویروس به داخل میزبان توسط مکانیسم دفاعی میزبان در بافت محیطی، سرعت مورد شناسایی قرار می گیرند. پاسخ اینترفرونی

آغاز شده در موضع ورود ویروس، دارای یک اثر ضدویروسی است. این نتیجه گیری با مطالعه به روی موشهایی که فاقد گیرنده تیپ I اینترفرونی بودند، بدست آمده است. در این موش ها، بار ویروسی، بیشتر بوده است. این مشاهدات چنین پیشنهاد می کنند که ذرات ویروسی براحتی در اولین مرحله عفونت، می توانند حذف شوند. هنوز با قاطعیت، ذات سلولهایی را که تولید اینترفرون های تیپ I در موضع تزریق ویروس را می کنند، بدرستی شناسایی نشده است. تنها مواردی که کاندید این سلولها هستند عبارتند از: سلولهای عضلانی، فیبروبلاست ها، کراتینوسیتها، سلولهای دندریتیک و ماکروفاژ ها هستند. شواهد آزمایشگاهی بیان می کنند که ویروس هاری میتواند سلولهای دندریتیک مشتق از مغزاستخوان و ماکروفاژها را در محیط آزمایشگاه *in vitro* آلوده کند. علیرغم ایجاد عفونت غیرموثر *non-productive* در این سلولها، ویروس هاری سبب تولید اینترفرون ها، سیتوکین ها و کموکین ها می شود. در کشت سلولی، بلوغ سلول های دندریتیک و در حضور ویروس هاری، توسط اینترفرون (که تولید آن بستگی به شناسایی RNAهای داخل سیتوپلاسمی ویروسی از طریق گیرنده های RIG-1 و MDA-5 داشته و مستقل از TLR7 می باشد) صورت می گیرد. در آن زمان، هنوز معلوم نبود که آیا سویه های بیماریزای ویروس هاری درمقایسه با سویه های ضعیف شده، سبب فعالسازی ضعیفتر و یا برابرم سلول های دندریتیک می گردند و آیا اینکه ویروس هاری می تواند پاسخ ایمنی ذاتی را در محیط *periphery* مورد حمله قرار دهد یا خیر. بنابراین آزمایشات تجربی با سویه های بسیارضعیف شده ویروس هاری نو ترکیب که ژنتیک آن تغییر یافته و اجازه بیان کموکین ها و کپی های متعدد پروتئین G را میدادند، به منظور ساخت واکنشهای هاری موثرتر، انجام گرفت. این ویروس ها، فعالسازی قویتر سلولهای دندریتیک در بافت محیطی را درمقایسه با سویه های اولیه نو ترکیب، سبب شده که در نهایت این امر باعث ایجاد مصونیت قوی تر واکسنی گردید.

## ۲. پاسخ ایمنی ذاتی در سیستم عصبی

مانند اغلب بافتهای یک ارگانیسم، سیستم عصبی انواع مختلف گیرنده های حسگر خطر و سیگنال های حسگر پاتوژن را بیان می کند. نرون های مرکزی، TLR1 تا TLR4 و TLR7 و TLR8 را بیان می کنند. آنها گیرنده های RLR (یعنی گیرنده های RIG-1 و MDA-5) را بیان کرده ولی گیرنده های LGP2 (که بنظر میرسد که بطور فعال در نرونها، تخریب شده است) را بیان نمی کنند. شبکه عصبی محیطی *Peripheral nerve plexus* و اعصاب (نرون های حسی شاخ خلفی و فیبرهای عصب سیاتیک)، قادرند گیرنده های TLR ( نظیر TLR3,4,7) و اغلب گیرنده های TLR3 را بیان می کنند. نرون ها نقش فعالی در پاسخ ایمنی ذاتی در مغز به عهده دارند به این صورت که هم بعنوان پاسخ دهنده *Responder* به اینترفرون و هم بعنوان تولید کننده *Producer* اینترفرون و ترشح کننده اینترفرون های تیپ I ( غالباً اینترفرون بتا در مغز و نه اینترفرون آلفا و نه اینترفرون لامبدا تیپ III).

## □ تهاجم ویروس هاری به پاسخ اینترفرونی در نرون های آلوده

ویروس هاری سبب شروع پاسخ ایمنی ذاتی بواسطه گیرنده های RIG-1 می شود که این امر با شناسایی قسمت ۵ پریم فسفات ژنوم ویروسی، در نرون ها صورت می گیرد. پس از عفونت، نرون های انسان، میتوانند هم پاسخ اولیه کلاسیک اینترفرون ( با فعالسازی NF-kappa B, IRF3 ) و هم پاسخ ثانویه اینترفرونی ( فعالسازی IRF7, STAT ) را آغاز نموده که در نهایت، منجر به تولید سیتوکین ها (TNF- $\alpha$ , IL-6) و کموکین ها (CCL5, CXCL10) می گردند. بنابراین، ویروسها سعی در بکارگیری استراتژی فرار از پاسخ ایمنی ذاتی دارند. این همان وضعیتی است که در مورد ویروس هاری نیز دیده می شود. پروتئینهای N و P ویروس هاری، پروتئینهای چندکاره multifunctional هستند که در سنتز RNA و در مقابله با پاسخ ایمنی ذاتی میزبان دخیل می باشند. پروتئین N، سیگنالینگ RIG-1 را محدود می کند در حالیکه پروتئین P، فسفوریلاسیون IRF7, IRF3 را ممانعت نموده و سبب مهار جابجایی STAT1 هسته ای میشود که این امر سبب تجمع یک پروتئین ضد ویروسی به نام پروتئین PML (ProMyelocytic Leukemia) در داخل سیتوپلاسم می شود. در نتیجه، یک کاهش پاسخ اینترفرونی در محیط *in vitro* را مشاهده خواهیم نمود. برای مثال، در نرون های انسانی آلوده به ویروس هاری در مرحله بعد از میتوز سلولی<sup>1</sup> ( NT2-N )، نسخه برداری ژن اینترفرون بتا در ساعات اولیه پس از عفونت (۶ ساعت اول پس از عفونت) دیده شده و اینترفرون بتا در طی ۲۴ ساعت اول پس از عفونت، تولید می گردد در حالیکه نسخه برداری و تولید آن متعاقبا کاهش می یابد. این خفه کردن پاسخ اینترفرونی به نفع عفونت ویروس هاری تمام میشود. مشاهدات تجربی نشان می دهد که عفونت ویروس هاری نسبت به سیگنالینگ اینترفرون، حساس بوده و این تهاجم اینترفرونی بواسطه پروتئین P موثر خواهد بود. علاوه بر این، نشان داده شده که بیماریزایی (ویرولانسی) ویروسی، حداقل برای یک سویه واکسن ژاپنی ( بنام سویه ویروس هاری نیشی گارا<sup>2</sup> بستگی به ظرفیت این سویه در تهاجم به پاسخ ایمنی ذاتی دارد که توسط توانایی تهاجم پروتئین P و N به پاسخ های ایمنی ذاتی، کنترل می گردد. بنابراین، تهاجم به پاسخ اینترفرونی در نرون های آلوده در پیشرفت ویروس هاری در بافت عصبی از طریق شبکه نرونی، نقش اساسی را بازی کرده و به ویروس اجازه دسترسی به بصل النخاع و غدد بزاقی را میدهد.

## □ محدود نمودن پاسخ التهابی در سیستم عصبی توسط ویروس هاری

التهاب یک جزء کلادی پاسخ های میزبانی به تخریب سلولی و یا ورود میکرب بوده که منجر به تولید واسطه های (Mediators) التهابی شامل کمپلمان، مولکولهای اتصالی (Adhesion) و آنزیم های سیکلواکسیژناز و محصولات آنها، علاوه بر سیتوکین ها و کموکین ها می گردد. آزادسازی این فاکتورهای سمی، نتایج تاسفباری را به بار خواهد آورد، در حالیکه محل عفونت و التهاب، سیستم عصبی است، زیرا در این محل، اختلال در

<sup>1</sup> post-mitotic

<sup>2</sup> Nishigahara

عملکرد، باعث ایجاد آسیب عمده در سیستم عصبی به همراه مرگ نرونی می شود. در مغز، هر دو سلول نرونی و سلول گلیال، می توانند پاسخ های کموکینی، التهابی و ضدویروسی را آغاز نمایند. آستروسیت ها در مغز، می توانند با تولید کموکین ها و سیتوکین های پیش التهابی، نسبت به حضور محرک ایمنی ذاتی، پاسخ دهند. با این وجود، نقش مهم و اصلی را میکروگلیاها در القاء التهاب عصبی که سبب تجمع تحت سلولی<sup>1</sup> گیرنده های ایمنی ذاتی میشود، دارند.

آنالیزهای پروتئومیکس و ترانسکریپتوم پاسخ التهابی سیستم عصبی NS، در موش های آلوده به سویه های بیماریزای (virulent) گوناگون ویروس هاری، نشان داد که عفونت ویروس هاری، بیان کموکین ها (نظیر CCL5، CCL2، CCL9 و CXCL9) و نیز سایتوکاین های التهابی (نظیر IL-6 و IL-12) را تحریک می کند. گرچه واکنش های التهابی در سیستم عصبی آلوده به ویروس هاری، موقت و گذرا بوده و با کاهش سریع بیان مارکرهای غالب در طناب نخاعی و با تاخیر جزئی بیان این مارکرها در مغز صورت می گیرد. سلول های بیان کننده ی مارکرهای التهابی در بافت عصبی آلوده به ویروس هاری، نظیر TNF- $\alpha$  و یا اینترلوکین ۱ (IL-1)، نرون های آلوده نبوده، بلکه سلول های گلیال مجاور و یا سلول های اندوتلیال میباشند.

در مقایسه با سایر عفونت های ویروسی انسفالیتی نظیر عفونت های ناشی از برنایروس ها، ویروس هاری فقط التهاب محدود شده ای را ایجاد می کند. علاوه بر این، مقایسه واکنش های التهابی حاصله از سویه های مختلف ویروس هاری که درجات متفاوتی از پاتولوژی دارند، نشان می دهد که سویه های باپاتوژنی بیشتر، ایجاد پاسخ های التهابی ضعیف تری می نمایند. مثلاً آنالیز ترانسکریپتوم تشکیل شده در بافت عصبی موش های آلوده به سویه های وحشی ویروس هاری نظیر سویه های جدا شده از سگ در چین، با سویه های جدا شده از خفاش در آمریکای شمالی) نشان داد که پاسخ ایمنی ذاتی، به مقدار محدودی در مقایسه با سویه های آزمایشگاهی، تحریک شده است. سگ های آلوده به ویروس هاری مولد هاری فلجی، دوره طولانی تری از بیماری و سیگنالهای رزونانس مغناطیسی هسته ای (NMR) شدیدتری (که یک مارکر التهاب است) نسبت به سویه های مولد هاری خشمگین از خود نشان دادند. و در پایان mRNA های کموکاینها و سایتوکاینها در فرم فلجی بیشتر از فرم خشمگین بیماری هاری بوده است.

با در نظر گرفتن تنها استثناء، که در آن موشها توسط ویروس هاری نو ترکیب (rRABV) کدکننده ی کموکاینها، تلقیح شده بودند و از هاری به دلیل هجوم بیش از حد مونوسیت ها و Tcell ها به داخل مغز، مرده بودند، اغلب شواهد تجربی نشان می دهد که التهاب، سبب ترویج و پیشرفت عفونت ویروس هاری نمی شود بلکه در عوض تکثیر ویروس در بافت عصبی NS را محدود می کند. ایمونیزاسیون موش ها توسط پروتئین پایه میلین

<sup>1</sup> Sub-cellular localization

پیش‌التهابی<sup>1</sup> MBP قبل از عفونت با ویروس هاری، بقاء آنها را پس از چالش با سویه‌های بیماری‌زای ویروس هاری جدا شده از خفاش، بهبود بخشیده و برعکس، درمان با یک هورمون استروئیدی کاهنده‌ی التهاب به همراه مینوسیکلین<sup>2</sup> که یکی از مشتقات تتراسایکلین با خواص ضدالتهابی است، سبب افزایش میزان مرگ و میر می‌گردد. به علاوه ازدیاد بیان TNF-alpha در سویه‌های نو ترکیب (rRABV) ویروس هاری، سبب تضعیف رپلیکاسیون ویروس هاری توسط القاء ارتشاح قوی سلول‌های T و فعالسازی سلول‌های میکروگلیال می‌گردد. به نظر می‌رسد که این واکنش التهابی کم، در بافت عصبی آلوده مربوط به حفظ دست‌نخورده‌گی غشاء مغزی نخاعی BBB که مرتبط به پاتوژنی ویروس هاری است، می‌باشد چرا که عفونت با سویه‌های غیرپاتوژن ویروس هاری، سبب باز شدن موقت BBB شده ولی سویه‌های پاتوژن این وضعیت را ایجاد نمی‌کنند.

با در نظر گرفتن تمامی مطالب مذکور، داده‌ها نشان می‌دهد که سویه‌های بیماری‌زای ویروس هاری، ایجاد یک پاسخ التهابی متوسط در سیستم عصبی NS نموده و چنین پیشنهاد می‌کنند که مکانیسم‌های تنظیمی در طی دوره‌ی عفونت، به منظور کاهش التهاب القایی سیستم عصبی برقرار می‌گردند. محدودیت التهاب عصبی توسط مکانیسم‌های متعددی به وقوع می‌پیوندد. در عفونت با ویروس هاری، از آپوپتوز نرونی اجتناب می‌شود و به ندرت سلول‌های گلیالی را آلوده می‌کند. دو شکل درونزای<sup>3</sup> عفونت در محدود کردن التهاب عصبی دخیل می‌باشند. به علاوه، در طی دوره‌ی عفونت ویروس هاری، بیان مولکول‌های ضدالتهابی در بافت عصبی، افزایش می‌یابد. این وضعیتی است که در مورد پروتئین‌های محلول ضدالتهابی 2 , TNFR1 که در اتصال TNF به رسپتورهایش دخیل می‌باشد، دیده می‌شود. این همچنین موردی است که درباره‌ی مهارکننده‌های سیگنالینگ سیتوکین‌ها (SOCS)<sup>4</sup> که یک خانواده‌ی پروتئین‌های کنترل منفی انتقال سیگنال سیتوکینی است، دیده می‌شود. از همه مهمتر، ویروس هاری، بیان HLA-G (که یک مولکول MHC غیرکلاسیک است) و B7-H1، که یک لیگاند PD-1 (پروتئین مرگ برنامه‌ریزی شده است)<sup>5</sup> را در سلول‌های نرونی و بافت عصبی افزایش می‌دهد. بعلاوه، نه تنها خواص تحمل ایمنی<sup>6</sup> این مولکول‌ها، توسط ویروس هاری مورد بهره‌برداری قرار می‌گیرد، بلکه این مولکول‌ها به عنوان فراهم‌آورنده‌ی یک فیدبک منفی که التهاب بافتی را محدود می‌کنند عمل خواهند نمود. این وضعیت بخصوص، ویژه مولکول B7-H1 است که بیان مولکول‌های پیش‌التهابی (نظیر iNOS و TNF- $\alpha$ ) را طی انسفالیت ویروسی، خفه کرده در حالی که HLA-G، تعادل سیتوکینی را به سمت الگوی Th2 توسط هدایت ترشح IL-3، IL-4 و IL-10 تحت تاثیر قرار داده و تولید اینترفرون گاما و اینترفرون آلفا را کاهش می‌دهد.

<sup>1</sup> Myelin Basic Protein

<sup>2</sup> Minocycline

<sup>3</sup> intrinsic

<sup>4</sup> suppressors of cytokine signaling

<sup>5</sup> program death protein-1

<sup>6</sup> immune-tolerant

محدودیت التهاب توسط عفونت ویروس هاری ممکن است به طریق زیر صورت گیرد:

(۱) کاهش ورود سلول‌های لکوسیت، مونوسیت و ماکروفاژها به داخل بافت عصبی NS.

(۲) حفظ عدم قابلیت نفوذ BBB.

(۳) به حداقل رسانیدن آزادسازی مولکول‌های نوروتوکسیک که می‌تواند عملکرد سیستم عصبی و بقاء میزبان را حفظ کند.

این وضعیت‌ها نه تنها یکپارچگی شبکه‌ی نرونی آلوده را حفظ می‌کند بلکه طول عمر میزبان را حفظ می‌کند تا حدی که ویروس بتواند خودش را به بصل‌النخاع و غدد بزاقی، قبل از مرگ زودرس میزبان آلوده برساند.

### □ پاسخ‌های ایمنی اکتسابی به ویروس هاری

ساخت و شکل‌گیری یک پاسخ ایمنی اکتسابی بر علیه یک میکروب، حتی یک ویروس عصب‌دوست که به سرعت وارد بافت عصبی NS (پس از تلقیح به داخل عضلات) می‌شوند، همیشه در بافت محیطی، صورت گرفته و هرگز در بافت عصبی اتفاق نمی‌افتد؛ زیرا بافت عصبی NS عاری از ارگانهای لنفوئیدی می‌باشند. آغاز پاسخ ایمنی اکتسابی در ارگانهای لنفوئیدی نظیر غدد لنفی و یا طحال به وقوع می‌پیوندد که این امر وابسته به فعال شدن سلول‌های دندریتیکی پلاسموسیتوئیدی و تیپ I اینترفرون دارد که پس از مواجهه با میکروب و تولید TLR-7 و TLR-9 توسط آنها صورت می‌گیرد. سلول‌های لنفوسیت  $CD4^+$  T، آنتی‌ژن‌های خارجی را که توسط مسیر ارائه اجسام خارجی MHC-II و فعال شدن سلول‌های دندریتیک فرآوری شده‌اند را تشخیص می‌دهند. وقتی این آنتی‌ژنها توسط MHC ارائه می‌گردند، پپتیدهای هضم شده‌ی آنتی‌ژن‌های خارجی توسط سلول‌های T که دارای گیرنده‌های مناسب سلول T (TCL) <sup>1</sup> و مولکول‌های CD4 هستند، شناخته می‌شوند. سیگنالینگ توسط گیرنده‌های T cell (TCR) و مولکول‌های  $CD4^+$  باعث فعال شدن و تمایز سلول‌های T به دو زیرگروه عمل‌کننده به نام‌های سلول‌های کمکی 1 (Th1) و سلول‌های کمکی 2 (Th2) می‌شود. تفاوت این دو زیرگروه که در موش واضح‌تر از سیستم ایمنی انسان است بر اساس سیتوکین‌هایی است که ترشح می‌شود می‌باشد: اینترفرون گاما، سیتوکین مشخصه‌ی سلول‌های Th1 است در حالی که اینترلوکین 4 (IL-4)، سیتوکین مشخصه‌ی سلول‌های Th2 است. ساخت و تولید سلول‌های Th1 تحت کنترل IL-12 تولیدشده توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیکی است. سلول‌های Th1، پرولیفراسیون پاتوژن را توسط تولید اینترفرون گاما محدود کرده و باعث کمک به لنفوسیت‌های B در تولید آنتی‌بادی می‌گردند. برعکس، سلول‌های T  $CD8^+$ ، آنتی‌ژن‌های خارجی را که توسط مسیر اگزوزن مولکول‌های بیان‌کننده MHC-I ارائه می‌گردند را شناسایی می‌کنند. سلول‌های آلوده، پپتیدهای پاتوژن قرارگرفته درشکاف مولکول‌های MHC-I را به سطح

<sup>1</sup> T Cell Receptor

سلول می‌فرستند. سلول‌های آلوده‌ی باردار پپتیدی<sup>۱</sup> قادرند سلول‌های T را که در سطح خود مولکول‌های CD8 و TCR مناسب را بیان می‌کنند، فعال نمایند. لنفوسیت‌های CD8<sup>+</sup> T تولید اینترفرون گاما نموده و باعث کشتن سلول‌های آلوده توسط سیتوتوکسی (توسط آزادسازی پرفورین<sup>۲</sup> و گرانزیم<sup>۳</sup> و لیز به واسطه‌ی Fas<sup>۴</sup> می‌شوند.

## □ پاسخ ایمنی اختصاصی ویروس هاری در بافت محیطی

پس از تزریق سویه ویروس هاری انسفالیتی، در عضله‌ی تحتانی موش، اندازه‌ی غدد لنفاوی زانویی و طحال، افزایش می‌یابد. غدد لنفاوی خارج شده، مملو از سلول‌های T بیان‌کننده‌ی مارکرهای فعال‌سازی CD69 می‌باشند. این فعال شدن، همچنین در لنفوسیت‌های خون محیطی دیده می‌شود. یک پاسخ قوی سلول B در طحال نیز آغاز می‌گردد. هنگامی که موش‌ها توسط ویروس با پاتوژنی کمتر (نظیر سویه PV) تزریق می‌شوند، فعال‌سازی مشابه سلول‌های T، در غدد لنفاوی و خون مشاهده گردیده که بیانگر این است که پاسخ ایمنی اکتسابی مستقل از سویه‌ی ویروانس ویروس هاری است. در واقع، هنگامی که موش‌ها توسط یک سویه‌ی ویروس هاری خفافی و یا یک ویروس کمتر پاتوژن (نظیر CVS-F3)، که یک موتان CVS کدکننده‌ی موتاسیون در پروتئین G است) تزریق می‌شوند، نتیجه‌ی پاسخ‌های ایمنی اکتسابی (تولید آنتی‌بادی نوترالیزان، CD4<sup>+</sup> و CD8<sup>+</sup>) با یکدیگر تفاوتی ندارد. این امر چنین پیشنهاد می‌کند که پاسخ ایمنی اکتسابی آغاز شده توسط سویه‌های ویروس هاری در بافت محیطی، یک واقعه‌ای است که خیلی دیر، یعنی پس از ورود قبلی ویروس به بافت سیستم عصبی اتفاق افتاده و ربطی به پاتوژنی ویروس هاری ندارد. این امر ممکن است توضیح دهد که چرا بیماران از هاری می‌میرند علی‌الرغم اینکه در خون آنها آنتی‌بادی خنثی‌کننده که بیانگر پاسخ ایمنی در بافت محیطی است، حضور دارد. با این وجود، در یک مدل آزمایشگاهی که روی راسوها انجام گرفت، سرکوب ایمنی القایی (ایمونوساپرسیون القایی) حاصله توسط سیکلوفسفامید، سبب کاهش عفونت در غدد بزاقی گردید. این امر چنین پیشنهاد میکند که ممکن است پاسخ ایمنی اکتسابی تا حدی عفونت مرحله‌ی نهایی ویروس هاری را کنترل می‌کند. این کنترل نیز ممکن است بر روی ذرات ویروسی موضع ورود (موضع گزش)، اعمال شده و ورود ویروس به سیستم عصبی NS، به تاخیر بیافتد.

## □ تحریک آپاپتوز سلول‌های T مهاجر توسط ویروس هاری

بیشتر عفونت‌های سیستم عصبی، تحت کنترل ارتشاح سلول‌های T می‌باشد. برای مثال این وضعیت در طی عفونت مغزی با ویروس West Nile دیده می‌شود به این صورت که سلول‌های CD8<sup>+</sup> T توسط کموکاین‌های

<sup>1</sup> Peptide-charged

<sup>2</sup> Perforin

<sup>3</sup> Granzyme

<sup>4</sup> Fas mediated lysis



تولید شده به واسطه‌ی سلول‌های التهابی بافت عصبی آلوده، جذب موضع شده و نقش اساسی را در کنترل عفونت بازی می‌کنند. در بیماری هاری، استریلیزاسیون عفونت توسط سلول‌های T، ناکافی بوده و به طور اختصاصی توسط ویروس غیرفعال می‌گردد. مطالعات ایمنو‌هیستوشیمیایی صورت گرفته بر روی موارد اتوپسی هاری، نشان داد که سلول‌هایی که دچار مرگ شده بودند لکوسیت‌ها بوده و نه نرون‌ها. این مشاهده در موش-های آلوده به سویه CVS مولد انسفالیت نیز دیده شد. مطالعات ایمنو‌هیستوشیمی برش‌های مغز و طناب نخاعی نشان دادند که علی‌رغم بار سنگین آنتی‌ژن‌های ویروسی، نرون‌های آلوده، پروسه‌ی مرگ را طی نکرده و نمی‌میرند. برعکس، سلول‌های T مهاجر ( $CD3^+$ ) آپوپتوتیک بوده و تحت پروسه‌ی مرگ قرار می‌گیرند. به علاوه پاتوژنی سویه‌ی CVS در موش‌های ایمنو‌نو کامپنت Nu/Nu Balb/c مشابه هم بوده که بیانگر این است که سلول‌های T، سرانجام هاری انسفالیتی را کنترل نمی‌کنند. برعکس، فقدان سلول‌های T باعث تغییر شکل یک عفونت عقیم غیرکشنده به یک عفونت انسفالیتی هاری، مشابه انسفالیت حاصل از سویه‌ی CVS انسفالیتی می‌گردد. این امر نشان می‌دهد که سلول‌های T یک فاکتور اساسی در محدود کردن عفونت سیستم عصبی حاصله از سویه‌های غیرکشنده‌ی عقیم ویروس هاری محسوب می‌شوند. در واقع هنگامی که آپوپتوز در طناب نخاعی موش‌های ایمنو‌نو کامپنت آلوده به سویه‌ی PV (abortive) مورد بررسی قرار گرفت، کشته شدن سلول‌های T مشاهده نگردید و به جای آن، سلول‌های نرونی بودند که کشته شدند. جمع‌بندی این مشاهدات، نشان داد که سلول‌های T یک پتانسیل محافظت‌کننده‌ی کنترل عفونت در سیستم عصبی داشته ولی این پتانسیل، توسط سویه‌ی انسفالیتی ویروس هاری، مسدود می‌گردد.

## □ ورود سلول‌های T به سیستم عصبی آلوده به ویروس هاری

نظیر عفونت توسط سایر ویروس‌های عصب‌دوست، در وضعیت پاتولوژیکی، لکوسیت‌های تک‌هسته‌ای، مونوسیت-ها و ماکروفاژها قادر به بکارگیری در سیستم عصبی هستند. هنگامی که سلول‌های B و T و ماکروفاژهای بافت محیطی که مولکول‌های سطحی چسبنده<sup>۱</sup> را بیان می‌کنند، تحریک شوند، ظرفیت ورود به سیستم عصبی را دارا خواهند بود. این ورود، مستقل از غشای مغزی نخاعی و دست نخورگی آن بوده که ورود محلول‌ها و نه سلول‌ها را تعدیل می‌کند. عدم وجود یا غیاب محافظت سلول‌های T علیه یک عفونت انسفالیتی ناشی از سویه‌ی ویروس هاری ممکن است مربوط به مسدود شدن ورود سلول‌های T به داخل سیستم عصبی باشند. احتمالاً این امر نمی‌تواند دلیل باشد زیرا پس از عفونت با یک سویه‌ی انسفالیتی ویروس هاری، سلول‌های T خون، مارکرهای فعال شدن ( $CD69$ ) را بیان نموده و از نظر پروتئین ۲ واسط پاسخ کولاپسی (که یک مارکر پلاریزاسیونی و مهاجرتی سلول‌های T است)  $Collapsing\ response\ mediator\ protein\ 2$  به شدت مثبت می‌شود. مغز از این نوع سلول‌ها به شدت غنی شده که نشان‌دهنده‌ی خواص مهاجرتی سلول‌های T فعال

<sup>1</sup> Adhesion molecules

شده به واسطه‌ی ویروس هاری است. بنابراین فعال شدن و ورود به سیستم عصبی، فاکتورهای محدودکننده برای عملکرد سلول‌های T نیستند. هنگامی که ارتشاح سلول‌های T به سیستم عصبی در موش‌های آلوده به سویه‌های انسفالیتی ویروس هاری و سویه‌های غیرکشنده عقیم با یکدیگر مقایسه گردیدند، پارانشیم مغزی به طور مشابه توسط ارتشاح سلول‌های T در هر دو گروه موش‌ها مورد حمله قرار گرفته بود. گرچه این پدیده، پس از چند روز بعد از عفونت توسط سویه‌ی انسفالیتی متوقف گردید، در حالی که تجمع سلول‌های  $CD3^+$  T در سلول‌های آلوده به ویروس PV همچنان ادامه داشت. ناپدید شدن سلول‌های T در مغز آلوده به CVS و ازدیاد تعداد سلول‌های آپوپتوزی در سیستم عصبی به طور همزمان اتفاق می‌افتد. این مشاهدات قویا چنین پیشنهاد می‌کند که سویه‌های انسفالیتی ویروس هاری و نه سویه‌های عقیم<sup>1</sup>، ایجاد یک وضعیت نامناسب برای بقاء سلول‌های T در سیستم عصبی آلوده می‌کنند.

آنتی بادی‌های خنثی کننده ویروس هاری یک فاکتور مهم در محافظت علین ویروس هاری محسوب می‌شوند. ورود سلول‌های B به بافت عصبی آلوده به ویروس هاری و ترشح موضعی آنتی‌بادی در پاک‌سازی بافت عصبی از سویه‌های ضعیف شده ویروس هاری دخیل می‌باشند. در حالی که در عفونت انسفالیتی ویروس هاری، حضور سلول‌های B در مغز، غیرقابل تشخیص بوده و بیانگر محدود شدن ورود و یا تخریب اختصاصی سلول‌های B است که می‌تواند مربوط به ویروانس ویروس هاری RABV باشد.

### □ تخریب سلول‌های T در سیستم عصبی (NS) آلوده به ویروس هاری

تومورها، مراقبت ایمنی<sup>2</sup> را به طرق متعدد نظیر مهار ایمنی سلول‌های T مختص تومور، مورد تهاجم قرار می‌دهند. به منظور فرار از حمله‌ی محافظت‌کنندگی سلول‌های T، سلول‌های تومور، بیان برخی مولکول‌های سطحی نظیر B7-H1، Fas-L و HLA-G که سیگنالینگ مرگ را در سلول‌های فعال شده‌ی T، آغاز می‌کنند را افزایش می‌دهند. این سلول‌های T فعال شده در سطح خودشان لیگاند‌های PD-1 برای B7-H1، Fas برای Fas-L و CD8 برای HLA-G را بیان می‌کنند. اینکه آیا نرون‌های آلوده به ویروس هاری، مولکول‌های ویرانگر ایمنی را به منظور کشتن سلول‌های T فعال شده، up regulate می‌کنند یا خیر، نظیر همان استراتژی تهاجمی انتخابی سلول‌های توموری، با بکارگیری مطالعات مختلف به صورت *in vivo* و *in vitro* مورد ارزیابی قرار گرفته است. در مطالعه‌ی *in vitro*، عفونت ویروس هاری سبب افزایش بیان HLA-G در سطح نرون‌های انسانی می‌شود. در مطالعه‌ی *in vivo*، با مقایسه‌ی هاری تجربی ایجاد شده در موش‌ها توسط سویه‌ی CVS (که سلول‌های T را می‌کشد) با سویه‌ی PV (که سلول‌های T را نمی‌کشد) نشان داد که بافت عصبی آلوده به CVS و نه بافت عصبی آلوده به PV بیان Fas-L را افزایش می‌دهند. در موشهایی که فاقد

<sup>1</sup> abortive

<sup>2</sup> Immune surveillance

Fas-L کارا بودند، آپوپتوز سلول‌های T کمتری در بافت عصبی در مقایسه با موش‌های کنترل وجود داشت و به طور چشمگیری ابتلا و مرگ و میر ناشی از ویروس هاری در این موش‌ها کاهش داشته است. تخریب سلول‌های T از مسیر Fas/Fas-L توسط این دولامین دو و سه دزوکسیژناز (IDO) که توسط ویروس هاری در نرون‌های آلوده و مغز بیان آن افزایش می‌یابد تقویت می‌گردد. آنزیم IDO، تبدیل تریپتوفان خارج سلولی به کینورنین<sup>1</sup> را سبب شده و بدین ترتیب باعث کاهش غلظت محیطی آن می‌گردد، که این امر به نوبه‌ی خود به طور چشمگیری حساسیت سلول‌های T مجاور برای لیگاند Fas را که القاکننده‌ی آپوپتوز است، تقویت و تشدید می‌نماید. به علاوه، مغز آلوده به عفونت ویروس هاری، بیان مولکول ویرانگر ایمنی یعنی B7-H1 را افزایش می‌دهد، در حالی که بافت عصبی غیر آلوده تقریباً فاقد بیان مولکول‌های B7-H1 در سطح خود است. عفونت با ویروس هاری، بیان B7-H1 را همگام با پیشرفت عفونت افزایش می‌دهد. نرون‌های آلوده و همچنین سلول‌های نرونی غیرآلوده نظیر سلول‌های مشابه آستروسیت‌ها از نظر مولکول‌های B7-H1 مثبت خواهند بود. عفونت ویروس هاری در موش‌هایی که دارای نقص B7-H1 می‌باشند، سبب کاهش چشمگیر علائم بالینی و مرگ و میر در آنها گردید. کاهش ویروانس ویروس هاری در موش‌های B7-H1-/- همزمان با کاهش آپوپتوز سلول‌های CD8<sup>+</sup> T در میان سلول‌های T مهاجر صورت گرفت. با در نظر گرفتن تمامی این آزمایشات می‌توان چنین برداشت نمود که علی‌رغم آغاز پاسخ ایمنی اکتسابی و کلاسیک در بافت محیطی و ارتشاح لنفوسیت‌ها به بافت سیستم عصبی آلوده با این حال، محافظت ایجاد شده در سیستم عصبی توسط این پاسخ ایمنی به طور چشمگیری توسط عفونت ویروس هاری مانع می‌گردد.

## □ آغاز عدم پاسخدهی ایمنی در سیستم عصبی مرکزی CNS توسط عفونت ویروس هاری

خاموش شدن محافظت ایمنی توسط ویروس هاری با مهار ایمنی مرکزی، کامل می‌گردد. این مهار ایمنی مرکزی به واسطه‌ی کنترل رفلکس ایمنی نرونی آغاز شده در بافت عصبی، که سبب ازدیاد التهاب ناشی از حفظ هموستاز عمومی می‌گردد، ایجاد می‌شود.

عفونت حاصله از ویروس هاری توسط سویه‌ی پاتوژن، یک عدم پاسخدهی ایمنی را القا می‌کند. این عدم پاسخدهی ایمنی با ویژگی‌هایی نظیر اختلال در عملکرد سلول‌های T به همراه تغییر طرح سایتوکائینی، مهار تکثیر سلول‌های T و تخریب سلول‌های ایمنی بدون تاثیر بر نسبت سلول‌های ایمنی (نسبت ثابت سلول‌های CD4 به CD8) در ارگانهای لنفوئیدی مشخص می‌گردد. این امر منجر به آتروفی طحال و تیموس در پستانداران آلوده به ویروس هاری می‌گردد. رسپتورهای TNF- $\alpha$  در عدم پاسخدهی ایمنی ناشی از ویروس هاری نقش دارند، زیرا سلول‌های ایمنی فاقد گیرنده‌ی TNF- $\alpha$ P55 در مقایسه با سویه‌های وحشی کمتر دچار مهار ایمنی شده‌اند. مهم‌تر اینکه، عفونت بافت مغز الزامی و مورد نیاز است زیرا عدم پاسخدهی ایمنی پس از

<sup>1</sup> Kynurenine

عفونت سیستم عصبی با سویه‌ی Abortive (عقیم) ویروس هاری که فقط طناب نخاعی را آلوده می‌کند، اتفاق نمی‌افتد. این وضعیت، خاصیت سیستم عصبی، در کنترل مرکزی پاسخ ایمنی، در بافت محیطی را پیشنهاد می‌کند. سیستم عصبی فعالیت ایمنی را از طریق دو مسیر نورواندوکرینی ایمنی<sup>1</sup> عمده تعدیل می‌کند:

الف) محور هیپوتالاموس – هیپوفیزی (HPA)

ب) سیستم عصبی خودمختار (ANS) که شامل فیبرهای عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک است.

رفلکس هموستاتیک پس از اینکه مغز حضور مقدار زیاد سایتوکاینهای التهابی نظیر  $TNF-\alpha$ ،  $IL-1\beta$  و  $IL-$ 6 در بافت محیطی را حس کرد، توسط سیستم نرونی (عمدتاً از طریق فیبرهای آوران موضعی عصب واگ) و سیستم هومورال فعال می‌گردد. این ورودی، توسط سیستم عصبی در قسمت فرونتال هیپوتالاموسی و بصل-النخاع مورد پردازش قرار می‌گیرد.

این عدم پاسخدهی ایمنی ژنرال کنترل شده در سیستم عصبی ممکن است به نفع تکثیر ویروس هاری باشد زیرا یک سویه‌ی موشی که محور HPA کمتر کارایی دارد در مقابل بیماری هاری، کمتر مستعد می‌باشد. این مهار ایمنی مرکزی کنترل محیطی عفونت در عضلات و غدد بزاقی را محدود می‌کند بنابراین عفونت ویروس هاری نه تنها به طور فعال پاسخ ایمنی سلول T و التهاب در سیستم عصبی را مهار می‌کند بلکه از ظرفیت درون‌زایی سیستم عصبی در آغاز مهار ایمنی مرکزی به منظور حفظ هموستاز کل بدن نفع می‌برد.

## □ نقش دوگانه اینترفرون در ویرولانسی و ویروس هاری

تعدادی از تجربیات صورت گرفته، بوضوح نشان داد که عفونت ویروس هاری نسبت به سیگنالینگ اینترفرون حساس بوده و تهاجم اینترفرونی به واسطه‌ی پروتئین P، کاملاً کارا و موثر است. با این وجود در طی دوره‌ی عفونت، القا اینترفرون در تمامی سیستم عصبی آلوده به ویروس هاری دور از تصور نیست. در واقع پس از تزریق ویروس هاری CVS، به داخل عضله‌ی پای موش، یک عفونت پیشرونده در طناب نخاعی و مغز توسط یک پاسخ ایمنی ذاتی قوی با مشخصه‌ی پاسخ اینترفرونی تیپ I، ایجاد می‌گردد. این وضعیت یک ویژگی عجیب و غریب سویه‌های آزمایشگاهی نیست زیرا مطالعات مشابهی پس از عفونت با سویه‌های به شدت بیماریزای ویروس هاری نظیر سویه‌ی DOG-4 دیده شده است. بنابراین تعجب‌آور نخواهد بود که در طی عفونت، اینترفرون در سیستم عصبی می‌تواند تولید شود. زیرا مکانیسمی که توسط آن ویروس هاری از پاسخ اینترفرونی فرار می‌کند محدود به نرون‌های آلوده یعنی سلول‌هایی که پروتئین P و N را بیان می‌کنند می‌شود. این مکانیسم‌ها نمی‌توانند در سلول‌های گلیال عمل کنند زیرا آنها هیچگونه پروتئین ویروسی را بیان نمی‌کنند، سلول‌های گلیال

<sup>1</sup> Immune neuroendocrine

بندرت در بدن موجود زنده، آلوده می‌شوند. سلول‌های گلیالی، یک پاسخده ذاتی کارا<sup>۱</sup> و بویژه، یک پاسخده اینترفرونی<sup>۲</sup> می‌باشند. این سلول به منظور آغاز یک پاسخ ایمنی، نیاز به آلوده شدن ندارند همانطور که در محیط‌های کشت سلولی میکروگلیال مواجهه شده با ویروس هاری غیرفعال شده، نشان داده شده است. در واقع، در مغز سگ‌های آلوده شده به ویروس هاری (به طور طبیعی) و یا در مغزهای موشهای آزمایشگاهی آلوده شده، سلول‌های بیان‌کننده‌ی سیتوکاین‌ها، نرون‌های آلوده نبوده، بلکه سلول‌های مجاور غیرآلوده، با مورفولوژی گلیالی یا ماکروفاژی بوده‌اند، این دو چنین پیشنهاد می‌کنند که سلول‌های گلیال غیرآلوده ممکن است پاسخ دهنده‌ی اینترفرون بوده و تولیدکننده‌ی اینترفرون هتروسلولار باشند که توسط سلول‌های مجاور و نه توسط سلول‌های آلوده، تولید می‌گردند. در این مورد، می‌توان دو قسمت در مغز را از یکدیگر متمایز نمود: یک قسمت، قسمت آلوده‌ی سیستم عصبی است که مشتمل بر شبکه‌ی نرون‌های آلوده بوده و در آن پاسخ اینترفرونی توسط مکانیسم‌های تهاجمی ویروس محدود شده است. قسمت دیگر، قسمت غیرآلوده متشکل از سلول‌های گلیال است که نسبت به مکانیسم‌های تهاجمی ویروس هاری، مقاوم بوده و در آن پاسخ اینترفرونی هتروسلولار می‌تواند مستقر شود. بنابراین جای تعجب خواهد بود که پس عملکرد این اینترفرون هتروسلولاری چیست؟ می‌توان چنین اندیشید که این اینترفرون هتروسلولار باعث مقاومت سلول‌های غیرنرونی نسبت به عفونت می‌گردد. نوروتروپیسیم ویروس هاری و گسترش ویروس با این توجیه نظیر آنچه که در مورد ویروس پولیو نشان داده شده است، تسهیل می‌گردد. آموزه‌های بدست آمده از فرم‌های ترکیب اینترفرون بتا به عنوان درمان اشکال عودکننده مولتیپل اسکلروز، این موضوع را که اینترفرون، تولید مولکول‌های ضدالتهابی را هدایت نموده و حمل و نقل سلول‌های التهابی از عرض اندوتلیوم عروق مغزی را کاهش می‌دهد را قوت می‌بخشد. چنانچه عملکرد مشابهی در مغز آلوده به ویروس هاری نشان داده شود، چنین می‌توان پیشنهاد نمود که اینترفرون، رفت و آمد<sup>۳</sup> سلول‌های التهابی را کاهش داده و در محیط التهابی کاهش یافته ایجاد شده توسط ویروس هاری، دخالت نموده و سبب افزایش تولید سایتوکاین‌های ضدالتهابی می‌شود.

اینترفرون تیپ یک، علاوه بر خواص ضدالتهابی و ضدویروسی خود، می‌تواند بیان تعداد زیادی از ژن‌ها را (نظیر ISG و ژن‌های محرک اینترفرون) کنترل کند. در میان آن ژن‌ها، دو ژن B7-H1 و مولکول کلاسیک MHC-I و HLA-G که در عفونت با ویروس هاری بیان آنها افزایش می‌یابد، یک حالت وابسته به اینترفرون دارد. نشان داده شده است که B7-H1 در کشتن سلول‌های T مهاجر در عفونت ویروس هاری، دخیل می‌باشد. به علاوه مولکول‌های B7-H1 و HLA-G دارای عملکرد ضدالتهابی هستند.

<sup>1</sup> efficient

<sup>2</sup> INF responder

<sup>3</sup> Trafficking

به منظور توضیح عملکرد دوگانه‌ی اینترفرون در عفونت ویروس هاری می‌توان چنین پیشنهاد نمود که در طی دوره‌ی عفونت ویروس هاری، اینترفرون هتروسلولار تولید شده در سیستم عصبی در محیط التهابی کاهش یافته توسط عفونت ویروس هاری و کشتن سلول‌های T مهاجر به واسطه‌ی ویروس هاری دخیل بوده، در حالی که اینترفرون تولید شده توسط نرون‌های آلوده، دارای اثرات ضدویروسی می‌باشد.

## □ نتیجه‌گیری

ویروس هاری دارای یک مکانیسم فرار از دست مراقبت ایمنی میزبان است که احتمالاً توجیه می‌کند که چرا درغیاب درمان پس از مواجهه، بیماری هاری یکی از معدود عفونتهای انسانی با صد در صد میزان مرگ و میر است. علی‌رغم این استراتژی‌های ویروسی در قبال فرار از پاسخ ایمنی، عفونت ویروس هاری در صورت تزریق فوری واکسن پس از مواجهه، می‌تواند محدود گردد. این امر چنین پیشنهاد می‌کند که فلج پاسخ ایمنی میزبان نیاز به یک مدت زمانی دارد که از آن برای درمان می‌توان استفاده نمود. گرچه کارایی و پیشگیری پس از مواجهه نیازمند آموزش عمومی، تمیز کردن فوری زخم، واکسیناسیون و در دسترس بودن ایمونوگلوبولین دارد. به علاوه بهبود دانش مکانیسم‌های تهاجمی ایمنی حاصل از ویروس هاری می‌تواند به شناسایی اهداف جدید درمانی نظیر رفلکس ایمنی نرون مرکزی و یا التهاب عصبی، کمک نماید.

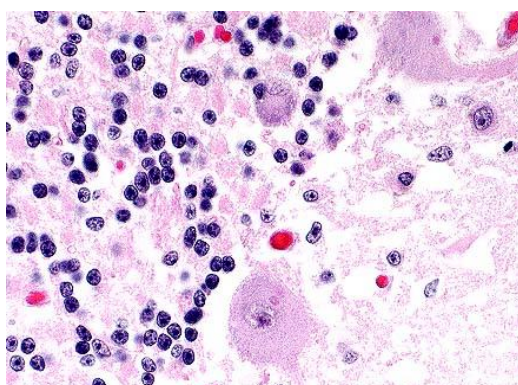
1. Jackson, A. C. "Rabies." Handb Clin Neurol. 2014.
2. MacLachlan, N. J. and E. J. Dubovi, Eds. (2011). Fenner's Veterinary Virology. USA, Academic Press.
3. Lyles D, Rupprecht C. Rhabdoviridae. Fields virology. 2007.
4. Nelson RW, Couto CG. Small animal internal medicine: Elsevier Health Sciences; 2014.

## بخش ۷:

### پاتولوژی ویروس هاری

#### □ مقدمه

در موارد هاری انسانی و همچنین موارد آلودگی حیوانات به طور طبیعی و تجربی، پایه و اساس مهم و همیشگی در مطالعه‌ی پاتوژنز بیماری هاری بررسی تغییرات پاتولوژیک در سیستم عصبی مرکزی و محیطی است. پس از قرار گرفتن در معرض آلودگی با ویروس هاری یا گاز گرفتگی توسط یک حیوان هار، گسترش ویروس به سمت سیستم عصبی مرکزی است<sup>۱</sup>. به طور معمول انتقال سریع رخ داده و توسط آکسون از طریق سیستم عصبی محیطی به سمت نخاع می‌باشد. بسیاری از ویژگی‌های پاتولوژیک عفونت ویروس هاری اولین بار در دوره ای ۴۰ ساله از اوایل ۱۸۷۰ تا ۱۹۰۰ توصیف شده است. با این حال، در سالهای پس از آن، به خصوص پس از معرفی میکروسکوپ الکترونی و روشهای ایمنوهیستوشیمی، همچنان مطالعات پاتولوژیک در افزایش شناخت اساسی و درک ما از این بیماری مخوف موثر بوده است.



شکل ۱: اجسام نگری در سلول های پورکینز مخچه کره اسب شش ماهه ( Joint Pathology Center 1996)

#### ☞ نکات قابل توجه

عفونت‌های سیستم اعصاب مرکزی ممکن است به دو فرم منتشر و موضعی تظاهر کند.

فرم منتشر: مننژیت گرفتاری اولیه مننژ و انسفالیت گرفتاری پارانشیم مغز نمونه هائی از عفونت منتشر هستند که در صورت گرفتاری هر دو قسمت مننژ و پارانشیم مغز بنام مننگوانسفالیت گفته می‌شود.

<sup>۱</sup> centripetally



فرم موضعی: مثل آبسه مغز که با تظاهرات نورولوژیک بسته به محل آبسه مشخص می‌شود. تشخیص عفونت‌های سیستم اعصاب مرکزی با توجه به تاریخچه و علائم اختصاصی و غیر اختصاصی، ظن طبیب، علائم آزمایشگاهی و تست مایع نخاع مقدور است.

## □ یافته‌های ماکروسکوپی

بررسی ماکروسکوپی مغز قربانیان هاری اغلب عادی است، یا اینکه یک طیف از تغییرات نسبتاً معمول و غیراختصاصی را نشان می‌دهد. اغلب ادم<sup>۱</sup> مغزی خفیف وجود دارد، اما تورم<sup>۲</sup> مغزی شدید و التهاب مغزی از ویژگی‌های بیماری هاری است. ممکن است تورم پرده منژ و پارانشیم دیده شود. گاهی اوقات، رگ‌های خونی، دچارگره‌های متورم و متعدد شده در نتیجه می‌توان گفت یکی از ویژگی‌های شناخته شده بیماری هاری، خونریزی زیر عنکبوتیه یا پارانشیم است. در چند مورد از بیماری هاری در کودکان، ضخیم شدن پرده منژ پایه و افزایش ترشحات سلول‌های التهابی گزارش شده است. اگر چه غالباً پارانشیم مغز به شدت عادی است، اما تغییرات کانونی در برخی از موارد دیده می‌شود که مرتبط با مدت زنده ماندن بیمار با مراقبت‌های ویژه است. در یک مرد درمان شده، نرم شدن و تغییر رنگ بافت ماده خاکستری و سفید دیده شد. در چهار دریافت کننده پیوند از یک دهنده‌ی آلوده به ویروس هاری، انواع اختلالات ماکروسکوپی، از جمله تغییر رنگ قشر مغز، نرم شدن ماده خاکستری و التهاب قشر مغزی، مشاهده گردید. در یک مورد هاری انسانی که توسط خفاش منتقل شده بود، نرم شدن و تراکم آمیگدال و نکروز آرام و گسترده‌ی قشر مغزی دیده شد، که در آن بیمار درمان ضدویروسی و گلوبولین ایمنی دریافت کرده بود و ۳۳ روز پس از شروع علائم به علت اثر مستقیم ویروسی درگذشت. تورم پرده منژ و تورم و گرفتگی عروقی نیز ممکن است در نخاع دیده شود که ممکن است گاهی شدید هم باشد. هرست و پوان<sup>۳</sup> (۱۹۳۲) در مطالعه کلاسیک خود از ۱۹۲۹-۱۹۳۰ بر روی شیوع هاری نوع فلجی، دریافتند، نخاع قربانیان دارای حالت کشسانی "قوام کره‌ای" بود که احتمالاً نشان‌دهنده آسیب گسترده‌ی بافتی است.

## □ پاتولوژی سیستم عصبی مرکزی

با وجود نتایج بالینی فاجعه‌بار آنفالومیلیت ویروس هاری، تغییرات هیستوپاتولوژیک مشاهده شده در سیستم عصبی مرکزی (CNS) معمولاً خفیف بوده و با درجات مختلفی از علایم مثل: نفوذپذیری پرده‌ی منژ نسبت به سلول‌های تک‌هسته‌ای، گرفتگی دور عروقی، فعال‌سازی میکروگلیا با تشکیل گره‌های برجسته‌ی نوروگلیا همراه است. علاوه بر این، این علایم و مشاهدات از ویژگی‌های منحصر به فرد هاری نیست و می‌تواند در انواع دیگر

<sup>1</sup> edema

<sup>2</sup> swelling

<sup>3</sup> Hurst & Pawan

انسفالیت ویروسی دیده شود. با این حال در بسیاری از موارد یکی از بهترین روش‌های ایمنوهایستوشیمی برای شناسایی آنتی‌ژن ویروس هاری، مشاهده‌ی اجسام نگری (ائوزینوفیلیک و سیتوپلاسمی) در سلول‌های عصبی آلوده که متشکل از اجزاء ویروسی هستند و منحصرأً مرتبط با بیماری هاری بوده و بیانگر میزان عفونت CNS توسط ویروس هاری می‌باشد.

## □ التهاب

در بیماری هاری، معمولاً میزان و شدت ترشح (نفوذ و عبور) سلول‌های التهابی از پرده مننژ تا حد زیادی متفاوت است و عمدتاً از لنفوسیت‌ها و مونوسیت و در مقادیر کمتر از سلول‌های پلازما تشکیل شده است؛ اما در التهاب شدید به ویژه در موارد بسیار سریع دوران کودکی، غالباً نوتروفیل هستند، در مطالعه‌ی دوپونت و ارل<sup>۱</sup> (۱۹۶۵) از ۴۹ مورد انسفالیت کلاسیک هاری انسانی، سه مورد مننژیت پیدا شد، که هر سه مورد از کودکان بودند. تانگچای<sup>۲</sup> و همکاران (۱۹۷۹) ۲۴ مورد را بررسی کردند که در چهار مورد که هر همه کودک بودند، مننژیت مشاهده شد که در آنها زمان بروز علائم در مقایسه با موارد دیگر بسیار سریع بود و غالباً در مواردی که التهاب نادر پرده‌ی مننژ در نتیجه درگیری پرده‌ی محافظتی ساقه مغز رخ می‌دهد دیده می‌شود. برعکس، در موارد بیماری هاری فلجی با وجود التهاب شدید در اطراف نخاع، عبور و نفوذ سلول‌های التهابی از مننژ نسبتاً نادر است. در اکثریت موارد هاری انسانی، جمعیت سلول‌های تک‌هسته‌ی التهابی و تورم عروقی، عمدتاً شامل لنفوسیت‌ها و مونوسیت‌هاست اما بین موارد مختلف، تراکم و توزیع آنها تا حد زیادی می‌توان تفاوت باشد. تورم و التهاب عروقی، عمدتاً در ماده‌ی خاکستری به خصوص در ساقه‌ی مغز و نخاع و با میزان کمتری در ماده سفید دیده می‌شود.

دوپونت و ارل (۱۹۶۵) از ۴۹ بیمار مورد مطالعه، در ۴۸ مورد آنها تورم عروقی با نسبت تقریبی و در مکان‌های زیر مشاهده کردند: مدولا و پونز (۳۸٪)، نخاع (۳۵٪)، قشر مغز (۲۶٪)، هیپوکامپ (۱۴٪)، تلاموس (۲۹٪)، گانگلیون بازال (۲۶٪) و مخچه (۱۴٪).

هارست و پاوان<sup>۳</sup> (۱۹۳۲) سه مورد هاری فلجی و چوپرا<sup>۴</sup> و همکاران (۱۹۸۰) یازده نمونه را بررسی کردند، تورم و گرفتگی دور عروقی از لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها را بیشتر در بخش‌های قدامی و شاخ خلفی ماده‌ی خاکستری در کمر و بخش پایین‌تر قفسه سینه مشاهده کردند. آنها با بررسی بیمار مبتلا به انسفالیت هاری که با دوره بالینی ۱۷ روزه درگذشت، دریافتند در مقابل گسترش التهاب به مجاورت ماده سفید و فضا‌های دور عروقی، التهاب در مغز به طور قابل توجهی کمتر است و عمدتاً مدولا (هر دو سری) و نیمه پستی پونز را درگیر می‌کند.

<sup>1</sup> Dupont & Earle

<sup>2</sup> Tangchai

<sup>3</sup> Hurst & Pawan

<sup>4</sup> Chopra

ایوازاکی<sup>۱</sup> و همکاران، نشان دادند که ۵۰ تا ۷۰ درصد سلول‌های تک هسته دورعروقی، لنفوسیت‌های CD3T immunopositive هستند. حدود یک سوم از این سلول‌های T کمکی CD4 مثبت بودند. سلول‌های CD20 B مثبت فقط گاه به گاه مشاهده شد و سلول‌های دور عروقی باقی مانده در اصل سلول‌های مونوسیت/ماکروفاژ CD68 مثبت بودند. بیش از نیمی از لنفوسیت‌های T در پارانشیم CNS اطراف فضا‌های دور عروقی پیدا شد.

با این حال، در یک بیمار هاری که فقط به مدت ۹ روز زنده ماند، عملاً هیچ التهاب یا آسیب بافتی وجود نداشت، یافته‌ها از سلول‌های عصبی متعدد حاوی اجسام نگری، بیانگر یک نکته مهم است که انسفالیت مرگبار هاری ممکن است لزوماً با التهاب قابل توجه همراه نباشد. میزان التهاب ممکن است تا حدی تحت تاثیر سوبه ویروس هاری باشد. تلقیح حیوانات با ویروس هاری از سگ اتیوپی با التهاب گسترده و دژنره شدن نرون‌ها همراه بود، در حالی که چنین ضایعاتی در حیوانات آلوده با ویروس سگ مکزیکی به طور کلی شدت بسیار کمتری داشت. در یک بیمار با هاری فلجی منتقل شده توسط گاز گرفتگی روباه یک الگوی انسفالیت به ویژه پوشیده و گسترده گزارش شد. در موارد بیماری هاری فلجی، تکثیر میکروگلیا، در سراسر ماده خاکستری نخاع به هر دو فرم منتشر و گره‌ای و کانونی در ماده سفید مجاور در بسیاری از موارد گزارش شده است. فعال‌سازی میکروگلیا در مدولا و نیمی از پونز پشتی در بسیاری موارد دیده می‌شود.

## □ آسیب و مرگ سلولی

نورونوفازیا<sup>۲</sup>، یک الگوی میکروسکوپی که با انباشگی میکروگلیالها/ ماکروفاژهای فعال در فرایند فاگوسیتوز نرون‌های تجزیه‌شونده/درحال مرگ شناخته می‌شود، در بسیاری از موارد هاری دیده می‌شود. به هر حال، مجدداً شدت و وسعت آناتومیکی نورونوفازیا و تحلیل نرونی حاصل از آن بین موردها به شدت متغیر است. دوپونت و ارل (۱۹۶۵) در ۵۷ درصد از موارد خود بروز نورونوفازیا را مشاهده نمودند. نرون‌های درون هر یک از این کانون‌ها اغلب یک ظاهر چروکیده داشتند، به طوری که سیتوپلاسم فشرده و هسته‌های پیکنوتیک<sup>۳</sup> دیده شدند. کروماتولیز محوری<sup>۴</sup> یک الگوی سیتولوژیکی متشکل از تورم جسم سلولی نرونی، تخریب و انتشار گرانول‌های نیسل<sup>۵</sup> از بخش مرکزی و جابجایی محیطی هسته است که به صورت کلاسیک در پاسخ به آسیب آکسونی و نیز در هاری دیده می‌شود. در برخی موارد هاری پارالیزی، تجزیه نرونی شدید و تحلیل آن در شاخ‌های قدامی و عقبی طناب نخاعی و تاحد کمتری در مدولا وجود دارد، ولی در بقیه، کروماتولیز مرکزی نرونی برجسته وجود دارد، اما یا نورونوفازیا وجود دارد یا گاهی دیده می‌شود. کروماتولیز مرکزی نرون‌های حرکتی نخاعی ضمناً در

<sup>1</sup> Iwasaki

<sup>2</sup> Neuronophagia

<sup>3</sup> pyknotic

<sup>4</sup> Central chromatolysis

<sup>5</sup> Nissl

موارد هاری انسفالیتی هم شرح داده شده است. علاوه بر کروماتولیز، واکوئلی شدن سیتوپلاسم نرونی و تغییرات تجزیه‌ای کروماتین هسته‌ای گزارش شده است. در جوندگانی که به صورت آزمایشگاهی به ویروس وحشی آلوده شده بودند، نوعاً نورون‌ها نسبتاً سالم مانده، ولی کمی تغییر در ساختار اندامک‌ها رخ داده بودند. بهر حال، با عفونت ویروسی ثابت که با استفاده از تلقیح درون مغزی در جانوران بالغ یا با استفاده از هر نوع مسیر تلقیح در حیوانات پستاندار ایجاد شده بود، آسیب نرونی گسترده با فشرده شدن سیتوپلاسم، چندوزیکول‌سازی، افزایش محتوی لیزوزوم، اِدِم میان سلولی و مرگ سلولی غالباً دیده شدند. در راسو و روباه‌های آلوده‌شده‌ی آزمایشگاهی به واریانت Arctic fox و نیز در عفونت طبیعی موجود در این گونه‌ها و نیز در گاو، اسب و گربه ریزواکوئل-سازی برجسته در نوروپیل جسم خاکستری، بخصوص کورتکس و تالاموس، اثبات شده است. این تغییر اسفنجی-شکل شباهت نزدیکی به انسفالوپاتی‌های اسفنجی فرم سنتی دارد، اگرچه واکوئل‌سازی کم‌شدت‌تر از آنی است که در راسوهای آلوده‌شده‌ی آزمایشگاهی به عامل اسکارپی<sup>۱</sup> دیده می‌شود.

نقش مرگ سلولی آپوپتوزی در پاتوژنز عفونت هاری طبیعی یا القا شده‌ی آزمایشگاهی با جزئیات قابل توجه بررسی شده است. یافته‌ها قویاً نشان می‌دهند که آپوپتوز نرونی نقش پاتوژنتیکی مهمی در انسفالیت هاری انسان یا عفونت سگی به ویروس هاری وحشی دارد.

مطالعات واکنش‌پذیری ایمنی سیتوکروم C سیتوپلاسمی در نورون‌ها و سلول‌های علامت‌گذاری شده با تانل<sup>۲</sup> را در بسیاری از نواحی سیستم عصبی مرکزی ۱۰ مورد هاری انسانی مشاهده کردند. کانون نورون‌های تانل مثبت ضمناً در ساقه‌ی مغزی و هیپوکامپوس یک بیمار نقص ایمنی مبتلا به انسفالیت هاری مشاهده شدند. بهر حال، هیچ یک از این دو گزارش شواهد سیتولوژیکی برای آپوپتوز، مثلاً چروکیدگی سلولی، کاریورکسیز هسته‌ای<sup>۳</sup> و تشکیل اجسام آپوپتوزی را نشان ندادند و مرگ سلولی آپوپتوزی در نبود این نوع خصوصیات ریختی قابل تایید نبود. جکسون<sup>۴</sup> و همکاران (۲۰۰۸) با استفاده از ارزیابی ریختی، رنگ‌آمیزی تانل و رنگ‌آمیزی ایمنو‌هیستوشیمی کاسپاز-۳ فعال (شکافته) که افکتور فرودست آپوپتوزیز است، برش‌های کورتکس مغزی، هیپوکامپوس و ساقه‌مغزی را در ۱۲ مورد هاری انسانی بررسی نمودند تا شواهدی از آپوپتوز نرونی پیدا کنند. شواهد ریختی که آپوپتوز نرون‌ها را نشان بدهند، از جمله رنگ‌آمیزی ایمنو‌هیستوشیمی برای آنتی‌ژن ویروس هاری، به دست نیامدند. رنگ‌آمیزی تانل در سلول‌های غیرنورونی متفرق در درون نوروپیل این موردها و به صورت کانونی در سلول‌های التهابی دور عروقی آپوپتوزیزی مشاهده شد، ولی دلیلی برای رنگ‌آمیزی TUNEL<sup>۵</sup> نرون‌ها به دست نیامد. غیر از این، در همه این موارد، کاسپاز-۳ فعال در نورون‌ها دیده نشد. سوچا<sup>۵</sup> و همکاران

<sup>1</sup> scrapie

<sup>2</sup> TUNEL

<sup>3</sup> nuclear karyorrhexis

<sup>4</sup> Jackson

<sup>5</sup> Suja

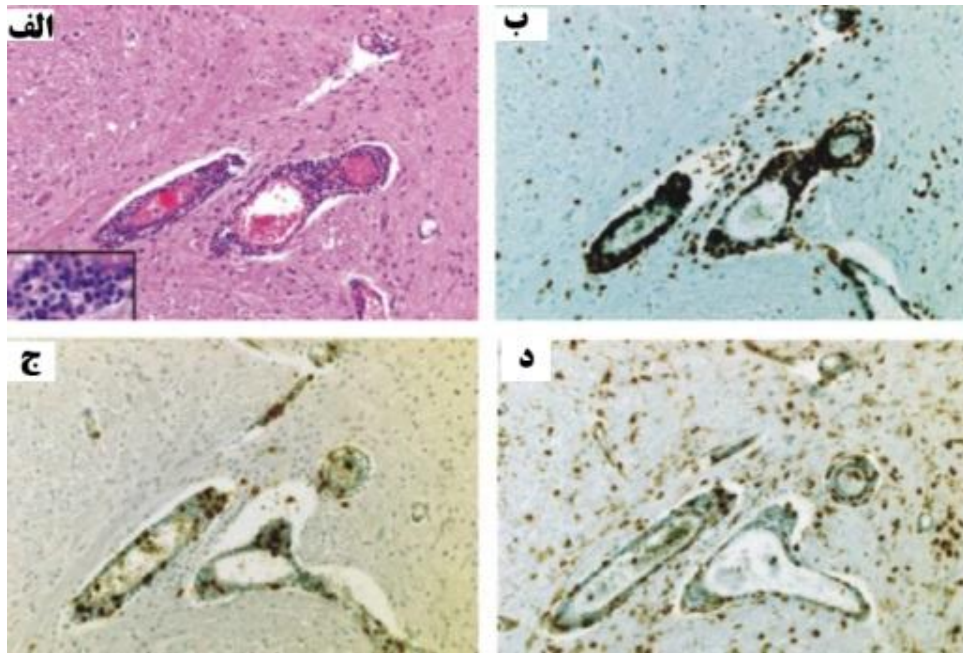
در مطالعات خود به روی مغزهای آلوده به ویروس خیابانی سگی و انسانی، شواهد ریختی، رنگ‌آمیزی تانل، یا DNA laddering پیدانکردند که آپوپتوز نورونی در چندین منطقه نروآناتومیکی را نشان بدهد. در مغز سگ-ها، تعداد کمی از سلول‌های میکروگلیال دورعروقی، سلول‌های اندوتلیال عروقی و سلول‌های گلیال جسم‌سفید علامت‌شده با تانل دیده‌شدند، ولی در مغز انسان، سلول‌های التهابی تانل مثبت در هیپوکامپوس و medulla oblongata دیده شدند. در مدل‌های جانوری، بعد از تلقیح درون‌مغزی با سویه‌ی چالش ویروس هاری، آپوپتوز نورونی برجسته در مغز موش‌های بالغ و نابالغ دیده شد. بهرحال، بعد از تلقیح محیطی یک گونه خفاش میوه-خوار با سویه استاندارد ویروس چالش هاری، آپوپتوز مشاهده نشد. در موش‌های شش‌هفته‌ای که در اندام عقبی کف پا با سویه‌ی چالش تلقیح شده بودند، علامت‌گذاری تانل رنگ‌آمیزی نورونی قطعی نشان نداد و تنها سلول‌های غیرنورونی متفرق تانل مثبت (غالباً التهابی) در کورتکس مغزی دیده شدند، درحالی که ایمنورنگ‌آمیزی کاسپاز ۳ فعال تنها در برخی سلول‌های غیرنورونی کورتکس مغز حیوانات moribund دیده شد. رنگ‌آمیزی وسیع تانل در مغز موش‌هایی دیده شد که به صورت درون‌مغزی به ویروس هاری نوع وحشی آلوده بودند. یک مدل آزمایشگاهی برای یک استراتژی غیرتهاجمی subversive ویروس هاری در عفونت طبیعی ابداع شده-است. حفظ یکپارچگی شبکه نورونی از طریق اجتناب از آپوپتوز نورونی، همراه با القای آپوپتوز در لمفوسیت‌های T، امکان انتشار ویروس، دفع آن در بزاق و انتقال آن از طریق گزش به میزبان بعدی را فراهم می‌کند.

## □ اجسام نگری و لیسا

در اوایل سال‌های ۱۹۰۰، عادلچی نگری<sup>۱</sup> یک سری مطالعات دقیق روی مغزهای جانوران آلوده به ویروس هاری انجام داد و بسته‌های درون‌سیتوپلاسمی نورونی خاصی را توصیف کرد که حالا اسم وی را دارند. اگرچه این اجسام درون‌سیتوپلاسمی به غلط به عنوان گونه‌های پروتوزوا تلقی می‌شدند، او تشخیص خود را به عنوان تشخیص ویژه‌ی عفونت ویروس هاری تلقی کرد. بعد از مرگ زودتر از موقع وی در اثر عفونت توبرکلوز در سن

---

<sup>۱</sup> Adelchi Negri



**شکل ۲:** ارتشاح عروقی سلولهای التهابی تک هسته و نفوذ در ساقه مغز (بصل النخاع) در یک مورد هاری انسانی. (الف) رنگ آمیزی هماتوکسیلین فلوکسین سافرون (HPS) (بزرگنمایی  $\times 80$ ). تصویری واضح ق از ارتشاح که عمدتاً لنفوسیت هستند (بزرگنمایی  $\times 240$ ). (ب، ج و د) رنگ آمیزی ایمونوپراکسیداز؛ (ب) لنفوسیت های CD3 مثبت، (ج) نمایش لنفوسیت های CD20 B مثبت و (د) مونوسیت / ماکروفاژهای CD86 مثبت در یک توزیع دور عروقی و میکروگلیا / ماکروفاژها در Neuropil ساقه مغز. ( Rabies: (Scientific basis of the disease and its management. Alan C. Jackson

۳۷ سالگی، کار وی از سوی همسرش خلاصه‌بندی شد. برای چندین دهه قبل از ورود میکروسکوپ الکترونی و رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس مواد ویروسی، شناسایی اجسام نگری با میکروسکوپ نوری روش پاتولوژیک اصلی برای تشخیص انسفالیت هاری تلقی می‌شد. بعلاوه، کارهای علمی نگری باعث شد تحقیقات بعدی تا نیمه دوم قرن بیستم در مورد ماهیت اجسام نگری و محسوسیت آن‌ها در پاتوژنز هاری صورت بگیرند. در طول سال‌های اخیر، شواهد آزمایشگاهی روزافزونی به دست آمدند که نشان می‌دهند اجسام نگری می‌توانند محل رونویسی و همانندسازی ویروس باشند، به طوری که از زیست‌شناسی سلولی برای این منظور استفاده شده است. بهر حال، شایان به ذکر است که در حالی که اجسام نگری یک یافته پاتولوژیک در اکثر موارد عفونت ویروس هاری محسوب می‌شوند، ولی تقریباً هرگز با سوبه‌های ویروسی ثابت تشخیص داده نشدند. بعد از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، اجسام نگری به صورت درون‌بسته‌های سیتوپلاسمی ائوزینوفیل گرد یا تخم‌مرغی شکل مشخص به نظر می‌رسند. آن‌ها نوعاً ۱۰-۲۰ میکرومتر قطر دارند، ولی بین ۲۷-۰/۵ میکرومتر دامنه دارد. تنوع میان‌گونه‌ای قابل توجهی در میانگین اندازه‌ی اجسام نگری، از اندازه کوچک در راکون‌ها و خرگوش‌ها تا اندازه درشت در سگ‌ها، خوک‌های گوئینا و راسوها، و اندازه خیلی بزرگ در گاوها است. در یک نرون، اجسام نگری می‌توانند

تک تک یا چندتایی باشند و آن‌ها نوعاً در پری‌کاریون قرار دارند ولی می‌توانند ضمناً در دندریته‌ها و آکسون‌ها هم یافت شوند. با استفاده از روش رنگ‌آمیزی ائوزین و آبی متیلن، نگری یک Innerk<sup>1</sup> "rperchen کوچک، بازوفیل و گرانولار (جسم داخلی) را درون بسته‌های جسم نگری مشاهده کرد. نگری و محققان بعدی بر وجود این جسم داخلی/گرانول بازوفیل/نوار بازوفیلی به حدی تاکید داشتند که در سال ۱۹۲۵ گودپاستر<sup>۱</sup> اسم "lyssa bodies" را مطرح کرد تا درون‌بسته‌های دیگری که فاقد این خصوصیات رنگ‌آمیزی هستند را از اجسام کلاسیک نگری تفکیک کند. انگیزه برای چنین تشخیصی این بود که وجود سایر بسته‌های سیتوپلاسمی ائوزینوفیلی کوچک که فاقد یک ساختار داخلی هستند و در نرون‌های سالم طیفی از گونه‌های جانوری یافت می‌شوند مشخص گردد. مسئله این بود که سایر اجسام درون‌بسته می‌توانند به اشتباه به عنوان درون‌بسته‌های ویروسی هاری تشخیص داده شوند. به هر حال، این درمورد بافت انسان کمتر مشکل‌ساز است، زیرا اجسام لیساً نوعاً فراوان‌تر از اجسام نگری هستند. آن‌ها غالباً اشکال نانظمی دارند و کمتر از اجسام نگری، از سیتوپلاسم سلولی اطراف مجزا شدند، اگرچه آن‌ها خصوصیات فراساختاری مشترکی با اجسام نگری دارند و در برابر آنتی-ژن ویروس هاری واکنش‌پذیری ایمنی دارند. اجسام نگری در ۹۰-۵۰ درصد از عفونت‌های هاری خیابانی در سری‌های مختلف هاری انسانی دیده شده‌اند، تاحدی این رقم تحت‌تاثیر گونه، وسعت نمونه‌برداری بافتی و احتمالاً مدت بیماری بالینی است. دوپونت و ارل (۱۹۶۵) اجسام نگری را در ۷۱ درصد موارد مورد بررسی خود مشاهده کردند و در ۱۵ درصد از موارد، اجسام نگری ربطی به التهاب نداشتند. اگرچه اجسام نگری در هر جمعیت نرونی CNS یا گانگلیون‌های عصب محیطی یافت می‌شوند، ولی در نوروپاتی‌های بزرگ‌تر، بخصوص در نوروپاتی‌های هرمی هیپوکامپوسی و سلول‌های پورکینجی مغزی فراوان‌تر و درشت‌ترین هستند. دوپونت و ارل (۱۹۶۵) اجسام نگری را در جاهای زیر و با نسبت‌های تقریبی در ۵۹ مورد خود مشاهده کردند: مغز (۶۰٪)، هیپوکامپوس (۴۳٪)، مدولا (۱۴٪)، هسته‌های پل مغزی (۱۲٪)، طناب نخاعی (۱۰٪)، کورتکس کغزی (۷٪)، مغز میانی (۷٪)، گانگلیون‌های پایه (۵٪)، تالاموس (۲٪)، و گانگلیون‌های عصب محیطی (۵٪)؛ تانگچای<sup>۲</sup> و همکاران (۱۹۷۰) در ۲۴ سری مورد هاری انسانی وضعیت زیر را مشاهده نمودند: مغز (۵۴٪)، هیپوکامپوس (۵۰٪)، طناب نخاعی (۲۱٪)، ساقه مغزی (۵۰٪)، هیپوتالاموس (۴۲٪)، تالاموس و هیپوتالاموس (۴۲٪)، کورتکس مغزی (۲۱٪). در مطالعه بافتی روی بیش از یک هزار مورد هاری مثبت زیستی از طیف وسیع گونه‌ها، تاستین و اسمیت<sup>۳</sup> (۱۹۶۲) نشان دادند که اجسام نگری در ۷۱ درصد موارد وجود دارند. بخصوص، اجسام نگری فراوان و منتشر در دو بیمار مبتلا به نقص ایمنی مشاهده شدند، که یکی مبتلا به ایدز و دیگری پیوند کلیه با بقای طولانی داشت.

<sup>1</sup> Goodpasture

<sup>2</sup> Tangchai

<sup>3</sup> Tustin & Smit

در یک سری از سگ های آلوده تجربی، نسبت افزایش یافته ای از نورونهای حاوی اجسام نگری مانند نوع بیماری آن، رشد کردند.

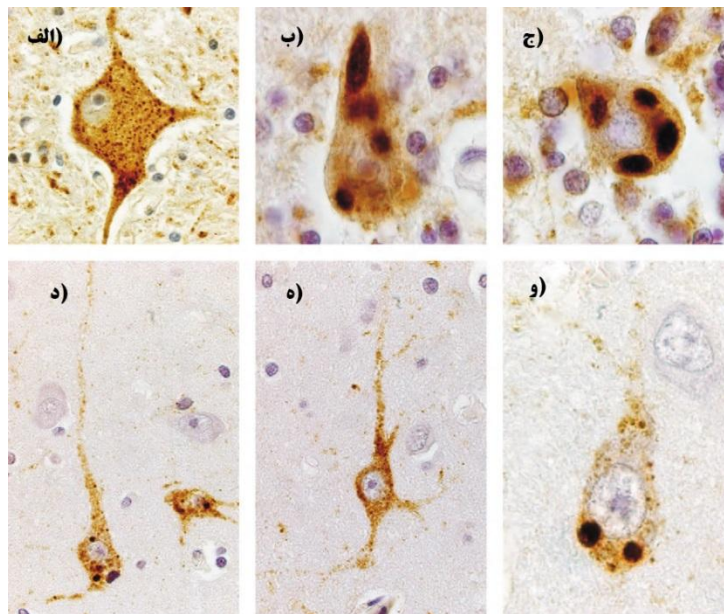
اجسام نگری بیشتری و به طور گسترده توزیع شده ای نیز با افزایش طول مدت بقا در برخی از مجموعه موارد انسانی مشاهده شده است. اجسام نگری به احتمال زیاد باید در مناطقی از CNS که در آن التهاب کمی وجود دارد و با نسبت کمتر در نورون های تخریب شده و یا در نزدیکی کانون التهاب، یافت شوند.

فراساختار اجسام نگری و ویریون های هاری در موارد هاری انسانی و در حیوانات تلقیح شده آزمایشگاهی بررسی شده است. علاوه بر این، بسیاری از جنبه های تکثیر ویروس هاری و تعامل ویروس - سلول میزبان به طور فراساختاری در شرایط آزمایشگاهی مطالعه شده است. اجسام نگری طیف مشابه ای از ویژگی های فراساختاری در هر دو موارد انسانی و حیوانی نشان می دهند، که از توده های بزرگی از مواد ماتریکسی *granulofilamentous* و تعداد مختلفی از ذرات ویروسی تشکیل شده اند. ماتریکس شامل نوکلئوکپسیدهای ویروسی که به طور تصادفی جهت دار هستند می باشند.

در نوع "نابالغ"، ظاهری رشته مانند با زیرساخت های قابل مشاهده ای که از رشته های نوکلئوکپسید پیچیده شده است، دارد، اما با بلوغ و افزایش تراکم، رشته های تکی به طور فزاینده ای برای مستقر شدن محکم می شوند، به طوری که ماتریکس، ظاهری دانه دارتر و با تراکم الکترونی بیشتری دارد. ویریون های گلوله مانند یا لوله ای با توده های ماتریکس در ارتباط اند، اما ممکن است در برخی، اجسام نگری وجود نداشته باشند. در مطالعه بر روی بافت میمون رزوس آلوده شده آزمایشگاهی، پرل و همکارانش سه پیکربندی اساسی فراساختاری اجسام نگری را توصیف کردند. در نوع اول که اغلب در تالاموس و هسته *caudate* دیده می شود، بسیاری از ویریون های هاری گلوله ای شکل در اطراف حاشیه ماتریکس، جایی که آنها اغلب به برآمدگی ها در شبکه آندوپلاسمی متصل شده اند، یافت شدند. همچنین ویریون های گلوله ای شکل غالباً درون فرورفتگی های عمیق حاشیه ماتریکس قرار گرفته بودند، که بررسی اجسام داخلی توسط میکروسکوپ نوری انجام شد. با این حال، به دام افتادن ریپوزوم و شبکه آندوپلاسمی به عنوان یک توضیح جایگزین ارائه شده است. در نوع دوم از پیکربندی که عمدتاً در ساقه مغز، مخچه، و سلول های عصبی نخاعی یافت می شوند، ویریون های لوله ای در ماتریکس پراکنده شده بودند، در حالی که در نوع سوم (در نورون های ناحیه هیپوکامپ) ویریون ها معمولاً در تجمعات ماتریکس دیده نمی شدند. اجسام لیسا، بدون اجسام درونی، اساساً همان ویژگی های فراساختاری اجسام نگری را نشان دادند. علاوه بر این، توزیع بسیار گسترده تری از اجسام لیسا در عفونت ویروسی توسط میکروسکوپ الکترونی مشاهده شد که می توانست با استفاده از میکروسکوپ معمول نوری انجام شود. اجسام لیسا که به صورت توده های کوچکی از ویریون ها و ماتریکس هستند، در *perikarya* عصبی و همچنین در دندریت ها و آکسون ها توسط میکروسکوپ نوری غیرقابل شناسایی هستند. توده های کوچک ماتریکس و ویریون ها نیز در



آستروسیت ها و الیگودندروسیت ها مشاهده شده اند. در مراحل بعدی سرهم شدن ویروس هاری، ویریون ها پوششی دولایه از چربی توسط جوانه زدن از طریق غشاهای پلاسمایی سلول میزبان به فضای خارج سلولی



**شکل ۳:** رنگ آمیزی ایمونوپراکسیداز جهت شناسایی آنتی ژن ویروس هاری (آنتی بادی IgG موشی علیه پروتئین نوکلئوکپسید ویروس هاری) در موارد هاری انسانی. (الف) نورون حرکتی در شاخ قدامی نخاع، (ب و ج) سلول های پورکینژ مخچه، (د - و) نورونهای هرمی در قشر مغز. توده لیبل شده بزرگتر با اجسام نگری مطابقت دارد (بزرگنمایی، الف  $\times 256$  ، ب  $\times 535$  ، ج  $\times 567$  ، د  $\times 300$  ، ه  $\times 290$  ، ز  $\times 516$ ). ( Rabies: Scientific basis of the disease and its management. Alan C. Jackson

بدست می آورند. ویریون ها همچنین ممکن است به شکل درون سیتوپلاسمی از غشاهای شبکه آندوپلاسمی و در موارد کمتر از دستگاه گلژی یا لامل های بیرونی پوشش هسته جوانه بزنند. نکته مهم اینکه جوانه زنی ویروسی از سطح سلول ممکن است با اجسام نگری مجاور یا ماتریکس نوکلئوکپسیدی مرتبط نباشد. همچنین انتقال نورون به نورون ویروس هاری بویژه در اتصالات سیناپسی به وضوح به طور فراساختاری تعیین می شود. تحقیقات تجربی اخیر که در *in vitro* با ایجاد عفونت در رده های سلولی عصبی و غیر عصبی با سویه ویروس چالش هاری *fixed* انجام شد، ثابت می کند که ساختارهای شبه اجسام نگری که در سلولهای آلوده رشد می کنند، احتمالاً محل های همانند سازی و رونویسی ویروس به همراه استفاده ویروس از تقسیم و پروتئین های سلولی بویژه گیرنده پاسخ ایمنی ذاتی (TLR3) برای افزایش تکثیر ویروسی و فرار از آپوپتوز هستند. با این حال قابل توجه است که اگرچه اجسام نگری خصوصیت سیتولوژیکی ویژه در بسیاری از موارد عفونت با سویه های ویروس هاری *street* هستند، تقریباً هرگز با سویه های ویروس *fixed* مشاهده نشده اند. این مورد مسئله همبستگی دقیقی که شرح داده شد در بالا، بین ساختارهای شبه اجسام نگری که در مطالعات *in vitro* که از

سویه های ویروس fixed و اجسام نگری کلاسیک که در عفونت نوع وحشی دیده می شود استفاده می کند، را افزایش می دهد. این واقعیت که اجسام نگری تقریباً هرگز به دنبال عفونت in vivo با سویه های fixed دیده نشدند ثابت می کند با اینکه حضور آنها برای ایجاد مرگ ضروری نیست، ممکن است بازتاب یک «استراتژی آسیب بافتی ویران کننده» مؤثرتری که به طور طبیعی در عفونت رخ می دهد باشد اما نه در زمینه عفونت تجربی با سویه های ویروس fixed ضعیف شده.

## □ فرآیند تخریب نورونی

این واقعیت که ناهنجاری های پاتولوژیکی که در بالا شرح داده شدند که شامل التهاب دور عروقی، فعال سازی میکروگلیا، نوروفایژی و اجسام نگری است، ممکن است به میزان حداقل باشند یا حتی در برخی موارد منجر به مرگ حضور نداشته باشند، ثابت می کند که اینها دلایل آسیب شناختی اصلی اختلال عصبی در عفونت ویروس هاری نیستند. این مورد پیشنهاد می کند که ارتباطات مورفولوژیکی اختلال عصبی در هاری، که باید وجود داشته باشند، احتمالاً باید در مقیاس ساختاری بیشتر، بهتر آشکار شوند. میکروواکوئل شدن neuropil که توسط چارلتون و همکارانش در راسو و روباه آلوده تجربی مشاهده شد شامل واکوئل های متصل به غشا در فرآیندهای عصبی، عمدتاً دندریت ها، است و برخی از شباهت هایی به آمینواسید exitotoxic القا شده با تورم دندریتیک را دارد.

لی، سارمنتو و فو<sup>۱</sup> (۲۰۰۵) بهم ریختگی شدید و تخریب آکسون ها و دندریت ها را با حفظ نسبی اجسام سلولی نورونی در موش های آلوده با سویه ویروس هاری بیماری زا (ویروس N2C مشتق از CVS-24) شناسایی کردند، اما در موش های آلوده با سویه ضعیف شده (SN-10 مشتق از سویه واکسینال SAD B19) شناسایی نشد. از دست دادن کامل واکنش پذیری ایمنی نوروفیلانت و MAP-2 (پروتئین ۲ وابسته به میکروتوبول) در نورو ن های هاری که با سویه بیماری زا آلوده شدند وجود داشت. در نتیجه این محققان پیشنهاد کردند که عفونت ویروس هاری بیماری زا ممکن است تخریب فرآیندهای عصبی را از طریق اختلال یکپارچگی اسکلت سلولی القا کند و این ممکن است پایه و اساس عدم کارکرد نورونی در هاری را شکل دهد. نقش بیماری زایی بالقوه ی تغییرات ساختاری در فرآیندهای عصبی توسط اسکات و همکارانش (۲۰۰۸) در موش ترانس ژنیک که پروتئین فلورسنت زرد (YFP) را بیان می کرد، در زیر جمعیت های نورونی CNS بدنبال تلقیح محیطی با ویروس هاری CVS-11 fixed<sup>۲</sup> تعیین شد. اگرچه تغییرات هیستوپاتولوژیکی در برش های مغزی پارافینه شده از حیوانات آلوده به CVS رو به مرگ در این مطالعه حداقل بود، میکروسکوپ الکترونی جدا شدن و تکه تکه شدن مشخص دندریت ها و آکسون های نورون های هاری را در لایه ی پنجم (V) قشر مغز، رشته های خزه مانند

<sup>1</sup> Li, Sarmiento, & Fu

<sup>2</sup> challenge virus standard

مخچه و آکسون ها در رشته های ساقه مغز، نشان داد. در بخش های احاطه شده با رزین، واکوئل های متعددی در perikarya و دندریت های پروگزیمال نورون های هرمی در قشر مغز و هیپوکامپ CA1 مغز در سراسر neuropil قشر مغز دیده می شوند. به طور فراساختاری، میتوکندری های متورمی درون perikarya دندریت ها و آکسون های بسیاری از نورون های هرمی قشری و نیز غالبا در محل جدا شدن دندریتیکی و آکسونی وجود دارند. اما نورون های قشری آسیب دیده که همچنین معمولا حاوی مواد نوکلئوکپسیدی بودند، ویژگی های تخریبی آشکار همچون تورم perikarya، از دست دادن پلازما یا از دست دادن یکپارچگی غشای هسته یا تراکم غیرطبیعی کروماتین را نشان ندادند. واکوئل شدن neuropil که توسط میکروسکوپ نوری بر برش های رزین مشاهده شد، به طور فراساختاری با فرآیندهای عصبی متورم و انتهاهای عصبی پیش سیناپسی بسیار متورم شده، به همراه بسیاری از واکوئل های neuropil حاوی میتوکندری متورم شده و باقی مانده های شبه غشایی، مرتبط است. نتیجه گیری شد که طیف قبل از تغییرات ساختاری برای شرح بیماری بالینی شدید و نتیجه منجر به مرگ در این مدل هاری تجربی، کافی بود. امروزه شواهدی وجود دارند که این تخریب فرآیند عصبی نتیجه استرس اکسیداتیو است.

## □ آنتی ژن ویروس هاری

توسعه و استفاده از تکنیک های ایمونوفلورسانس و ایمونوپراکسیداز برای تشخیص آنتی ژن ویروس هاری پیشرفت های روش شناختی مهمی برای تشخیص و بررسی عفونت ویروس هاری ارائه داد. در سال ۱۹۵۸، گلدواسر و کیسلینگ<sup>۱</sup> (۱۹۵۸) از میکروسکوپ ایمونوفلورسانس برای اثبات آنتی ژن ویروس هاری در عفونت مغزی استفاده کردند، و آنها اثبات کردند که اجسام نگری حاوی آنتی ژن های ویروسی هستند. آزمایش آنتی

بادی فلورسنت پس از آن به عنوان یک روش مهم آزمایشگاهی معمول برای تشخیص سریع بیماری هاری تعیین شد. مطالعات ایمونوهیستوشیمی جامع از توزیع آنتی ژن ویروس هاری در CNS انسان، تعداد نسبتا کمی بوده است، اما یک الگوی نسبتا سازگاری را نشان داده اند. آنتی بادی های نوکلئوکپسید/ضد ریونوکلئو پروتئین پلی کلونال یا مونوکلونال معمولا در این مطالعات استفاده می شود. آنتی ژن ویروس هاری (RVAg) در سراسر مغز و نخاع در اکثر موارد یافت شد. با وجود یک جستجوی دقیق، این آنتی ژن همواره در نورون ها نسبت به آنهایی که حاوی اجسام نگری بودند و همچنین در مواردی که هیچ اجسام نگری یافت نشد، به مراتب بیشتر حضور داشتند. در یک گروه از ۲۰ نفر با تشخیص بالینی بیماری هاری، تشخیص هیستوپاتولوژیک توانست تنها در ۱۷ مورد انجام شود، در حالی که همه رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی RVAg مثبت نشان دادند. RVAg به طور معمول در سیتوپلاسم perikarya عصبی و در دندریت و آکسون دیده و به عنوان توده های لکه مانند (۱۰-۲۰ میکرومتر) و گرانول های (-۳۱ میکرومتر)، با توده های بزرگتر که با اجسام نگری

<sup>1</sup> Goldwasser & Kissling

مطابقت دارد ظاهر شد که بر روی برش های هماتوکسیلین و اتوزین دیده شد. شدت رنگ آمیزی ممکن است از سلول به سلول تغییر کند و برخی از نورون ها رنگ آمیزی منتشره از سیتوپلاسم و فرآیندهایش نشان دادند. RVAg همچنین در فرآیندهایی در Neuropil دوردست از اجسام سلولی، شبیه توده های بیضی شکل یا دوکی شکل یافت شد و نه همیشه، در برخی آستروسیت ها و الیگودندروسیت ها وجود داشت.

در مطالعه ای کمی از عفونت عصبی در یک مورد انسانی، نورون های دارای اجسام نگری حاوی مقادیر متوسط یا بزرگتری از RVAg نسبت به نورون های بدون اجسام نگری بودند. از تنوعی از جمعیت های نورونی، سلول های Purkinje مخچه و نورون های قشر خاکستری periaqueductal، از نظر درصد بزرگترین ناحیه را برای اجسام نگری و پیام RVAg نشان دادند، در حالیکه نورونها در هسته trochlear، علاوه بر پیام RVAg مشابه، ناحیه بسیار کوچکتری از اجسام نگری داشتند. RNA و mRNA ژنومی ویروس هاری توسط هیبریداسیون درجا در بافت مغز موارد انسانی و در مغز موش های آلوده شده با ویروس street و CVS شناسایی شد. توزیع RNA ویروس به توزیع آنتی ژن ویروس شبیه بود، اما میزان پیام RNA به طور کلی کمتر از RVAg، بویژه در دندریتها، بود. در این مطالعه که توسط Feiden و دیگران در سال ۱۹۸۵ بر روی سه بیمار مبتلا به هاری دارای التهاب مغزی (انسفالیت) انجام گرفت، آنتی ژن هاری (RVAg) در تمام نواحی مغزی دیده شد که بیشترین مقدار این آنتی ژن در هیپوکامپوس، هیپوتالاموس و قسمت کلاهیک ناحیه ی پایین ساقه ی مغز بود که شامل تعداد زیادی نورون آنتی ژن مثبت بود که در تالاموس شکمی و بخش قاعده ای ساقه ی مغز قرار دارد.

در کورتکس (قشر) مغزی، عقده های قاعده ای و ماده (قشر) خاکستری نخاع تجمع نورون های حاوی ویروس کمتری به صورت تکه تکه وجود داشت. در قشر مغز، سلول های پورکینز و نورون ها در لایه های سلولی گرانولولی داخلی و مولکولی حاوی تعداد زیادی انکلوژیون های immunopositive بوده Triawatnpong و دیگران در سال ۱۹۸۹ در یک مطالعه که بر روی ۴ بیمار مبتلا به هاری با علامت انسفالیت و سه بیمار مبتلا به هاری با علامت فلجی (بیمار فلج) انجام شد، هیچ ارتباطی بین گسترش و انتشار آنتی ژن هاری و ظهور علائم کلینیکی (بالینی) در بیمار گزارش نشد. در بیمارانی که ۷ روز یا کمتر از ۷ روز زنده می ماندند تعداد نورون های آنتی ژن مثبت در ساقه ی مغزی و نخاع آن ها بیشتر بود. در بیمارانی که بیشتر از ۷ روز زنده می ماندند، میزان انتشار نورون مشابهی در نخاع و در قسمت های بالا چادرینه ای (Soperatentorial) و زیر چادرینه ای (infratentorial) دیده شد. آنتی ژن هاری (AVAg) در نورون های موجود در برآمدگی های پشتی و شکمی نخاع بدون الگوی بالینی وجود داشت و محل گزش همراه با انتشار آنتی ژن خاص نبود. نورون های آنتی ژن مثبت هاری (RVAg-positive) به صورت تیپیک در تمام لایه های قشر مغزی و قسمت های مرتبط با قشر مغزی وجود داشت که این امر ارتباط چندانی با میزان اختلال در درجه ی هوشیاری بیمار نداشت.

در مطالعه دیگری که بر روی ۱۲ بیمار مبتلا به هاری با علامت فلجی و ۸ بیمار با علامت انسفالیت که توسط jogai و دیگران در سال ۲۰۰۰ انجام گرفت، بیشترین مقدار آنتی ژن هاری در قسمت هیپوکامپوس و سپس پل مغزی، مدولا و مخچه بود، در صورتی که کمترین مقدار آنتی ژن در بیشتر بیماران در کورتکس مغز بود.

در سه بیمار که Niegribody دیده نشد، آنتی ژن هاری در تمامی نواحی مغزی و در دو بیمار دیگر تنها در پل مغزی و مدولا گزارش شد. jogai و همکارانش در سال ۲۰۰۰ ارتباط نزدیک و مثبتی بین میزان التهاب و شدت ایمنوپاتوزیتویته بودن آنتی ژن هاری را اثبات کردند، اما چنین همبستگی و ارتباطی توسط Triawatnpong و همکاران مشاهده نشد.

در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۱ توسط Suja همکاران بر روی ۹ مورد هاری انسانی (و همچنین ۶ مورد که هاری وابسته به سگ) بود، آنتی ژن هاری تقریباً در تمام نواحی مغزی دیده شده، اما این آنتی ژن به صورت قابل توجه در گروه جانبی و شکمی هسته های تالاموس، عقده های قاعده ای و ساختار های مربوط به لیمبیک وجود داشت.

اجسام نگری و آنتی ژن چند گانه همچنین در الیگودندروسیت ها و آستروسیت های فیبرمانند مشاهده شدند.

مدل های حیوانی به منظور انجام تحقیقات مربوط به گسترش ویروس هاری در بدن به صورت مایل به مرکز (مرکز گرا) و دور از مرکز (مرکز گریز) بسیار ارزشمندند و این تحقیقات به سمت CNS و یا از CNS به سمت اندام ها به منظور تثبیت ترتیب آناتومیکی پراکندگی در داخل CNS انجام می شود.

شنیدر<sup>۱</sup> در سال ۱۹۶۹ یک الگوی رو به بالا برای آلودگی در موش با کمک ایمونوفلورسانس و مطالعات تیتراسیون آلودگی قسمت های CNS ارائه داد.

انتشار ویروس در موش، Rat و همسترهایی که به صورت آزمایشی آلوده شده بودند.

از طناب نخاعی کمری تا ساقه ی مغزی ساعت ها طول می کشد. مورفی<sup>۲</sup> در سال ۱۹۷۷ "الگوی آلودگی هاری در مغز را به صورت موج رو به بالا" توصیف کرد که این الگو از طریق گرادیان ایمونوفلورسانس کاهشی از قسمت ساقه ی مغز در مراحل اولیه ی آلودگی و تجمع گسترده ی آنتی ژن هاری در سراسر مغز و طناب نخاعی در مراحل انتهایی عفونت تعریف می شود.

<sup>1</sup> Schneider

<sup>2</sup> Morphy

تلقیح ویروس هاری خیابانی به ماهیچه ی پای عقبی راسو که توسط چارتون و کاسی در سال ۱۹۷۹ انجام شد، آنتی ژن هاری ایمونوفلورسانس گرانوله در نورون های پراکنده در طناب نخاعی، مدولا، پل مغزی و مخچه باعث مرگ یک حیوان در روز ۱۰ ام و حیوان دیگری در روز ۱۴ ام پس از تلقیح شد.

در راسوهای دیگر که در روز ۱۴ ام یا دیرتر کشته شدند آنتی ژن ایمونوفلورسانس شدیدی در ماده ی خاکستری سراسر مغز و طناب نخاعی وجود داشت. آنالیز وقایع اولیه در این الگوی انتشار هاری در راسو نشان داد که ورود و همانند سازی ویروس در سطوح L2 و L3 طناب نخاعی، انتشار منطقه ای توسط نورون های وابسته به نخاع و انتشار اولیه و سریع به مغز از طریق شبکه ی عصبی فیبری بالارونده و پایین رونده صورت می-گیرد.

ذرات آنتی ژن مثبت هاری، توده ها و فیلامنت ها در بیشتر نورون ها و گرانول هایی که به صورت ردیف در آکسون ها قرار گرفته اند، در ماده ی سفید مغز دیده می شوند.

تلقیح ویروس هاری فیکس شده به پای عقبی موش به دنبال این تحقیقات انجام گرفت که در ابتدا آنتی ژن هاری با رنگ آمیزی ایمونوپراکسیداز در روز ۴ در گانگلیا ریشه ی پشتی کمری و ماده خاکستری طناب نخاعی کمری شناسایی شد.

آنتی ژن ویروس هاری در ابتدا به وسیله رنگ آمیزی ایمونوپراکسیداز گانگلیون پشتی -خلفی و ماده خاکستری ستون فقرات کمری با درگیری بیشتر در محل تلقیح شناسایی می شود.

مقدار کمی از نورون های تگمنتوم ساقه مغزی در این زمان مثبت هستند. در روز پنجم نورون ها در طناب خاجی بیشتر عفونی می باشند. شامل نورون های ventral horn در دو طرف محل تلقیح در گیر می باشند.

تگمنتوم ساقه مغزی درگیری بیشتری با عفونت جدی در هسته داخلی مخچه دارد اما تنها چند سلول از پورکنژ مثبت و بدون آنتی ژن هاری در قشر مغز یا در هیپوکمپ وجود دارد. در روز ششم، دوباره سیگنال های بیشتری در تگمنتوم طناب نخاعی و ساقه مغزی وجود دارد. سلول های پورکنژ زیاد و سلول های گرانول دار مخچه داخلی از لحاظ ایمنی مثبت می باشند نورون های زیادی در کورتکس مخچه همچنان عفونی هستند اما هنوز شواهدی از عفونت ناحیه هیپوکمپ وجود ندارد.

آنتی ژن ویروس هاری در هیپوکمپ در ابتدا در ناحیه CA3 در روز هشتم انتشار پیدا می کند و به ناحیه CA1 و CA4 تا روز دهم، درگیری پراکنده ای در شکنج دنداندار ایجاد می کند.

مقدار آنتی ژن هاری در سیستم اعصاب مرکزی به تدریج کاهش می یابد در موش های زنده بعد از روز دهم و مرگ در طی ۱۰ تا ۱۸ روز رخ می دهد.

یکی از نتایج این مطالعه این بود که هیپوکام مکان خوبی برای تشخیص سریع عفونت دستگاه عصبی مرکزی از طریق تلقیح (مایع کوبی) جانبی نمیباشد.

نتیجه مشابهی بر اساس تست انتی بادی فلئورسنت بر ۲۵۲ مغز دارای هاری از رنج گوناگونی از گونه هایی که به طور طبیعی ابتلا شده بودند، توسط بینگام و وندرمرو در سال ۲۰۰۲ بدست آمد. در حالیکه اجسام نگری، در صورت وجود، معمولاً به آسانی در هیپوکام یافت میشوند، سلولهای پورکینز و نورونهای هرمی قشر مخ، هیپوکام، مخچه و بخشهای متفاوت مخ از طریق تست انتی بادی فلئورسنت به ترتیب ۴،۹، ۴،۵، ۱، ۱۱، ۱-۳،۹ درصد از رده های بینگام و وندرمرو منفی بودند.

در مقابل، تالاموس، پل مغزی و بصل النخاع تنها ساختارهای FAT مثبت در همه ۲۵۲ مورد مغز حیوان بودند، که فراوانی RVAg در تالاموس ثابت بود. Suja و همکاران (۲۰۱۱) اختلافات معنی داری در الگوهای رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی RVAg بین موش هایی که به شکل تجربی ویروس خیابانی به آن ها تلقیح شده بود در مقابل موش هایی که سویه CVS به آن ها تلقیح شده بود، گزارش کرده اند. بعد از تلقیح داخل عضلانی ویروس خیابانی عفونت گسترده با شیب غلظتی از دم به جمجمه و تجمع آنتی ژن ویروسی داخل نورونی به توده های کروی چندگانه شبیه اجسام نگری و پخش شدگی وسیع داخل دندریتی وجود داشت. در مقابل، در حیوانات آلوده شده با CVS، رنگ گرفتن سیتوپلاسمی پراکنده نوروں ها و پخش شدگی داخل دندریتی بسیار کمی وجود داشت.

ویروس هاری از طریق سیستم عصبی محیطی (PNS) گسترش یافته و نقش اساسی در فازهای مرکز گرا و مرکز گریز عفونت هاری ایفا می کند.

یکسری التهاب، واکنش، و تغییرات دژنراتیو در بسیاری از اجزای ساختاری از PNS وجود دارد از جمله اجزای سلول عصبی در گانگلیون حسی و اتونومیک و سلول های کپسولی-ماهواره ای، که آکسون حسی و حرکتی و سلول های شوان را احاطه کرده است.

این نتایج در درجات مختلفی از تغییرات و از دست دادن سلول های عصبی حسی و اتونومیک می باشد، تکثیر واکنشی سلول های اقماریشان و دمیلینه شدن، و تحلیل والرین فیبرهای عصبی (از ریشه های عصبی نخاعی) و اعصاب محیطی.

از لحاظ تاریخی علاقه خاصی به تشخیص تغییرات بافت شناسی، در گانگلیون اعصاب محیطی دارند.

تکثیر سلول های کپسول (ماهواره ای) بطور خلاصه در سال ۱۸۷۲ توسط Nepveau در گانگلیون گازرین (گانگلیون حسی عصب سه قلو) از یک مورد هاری انسانی توصیف شد، اما van Gehuchten و Nelis در

سال ۱۹۰۰ کسانی بودند که برای اولین بار اهمیت ضایعات گانگلیونی را به عنوان یک مارکر تشخیصی بیماری هاری به رسمیت شناختند.

آنها تکثیر مشخص شده از سلول های کپسولی اطراف نورون کروماتولیتیک را در گانگلیون عصب نخاعی و جمجمه در موارد هاری حیوانی و انسانی توصیف کردند. این واکنش سلول کپسول، همراه با درجات مختلف ارتشاح لنفوسیتی بینابینی، منجر به بزرگ شدن به شدت آشکار و افزایش استحکام گانگلیون نخاعی درگیر است. این تغییرات، که در اصطلاح به عنوان " ضایعات ون هملت و Nelis" و یا " گره های هملت " یاد میشود، در تعدادی از مطالعات بعدی تایید شد

#### □ منابع

1. Jackson, A. C. (2014). "Rabies." Handb Clin Neurol.
2. MacLachlan, N. J. and E. J. Dubovi, Eds. (2011). Fenner's Veterinary Virology. USA, Academic Press.
3. Murphy, F. A. (2015). Adelchi Negri • discovery of the rabies inclusion body—the Negri body. The Foundation of Virology. USA, University of Texas Medical Branch: 90-93..
4. Ubol, S., Kasisith, J., Pitidhamabhorn, D. & Tepsumethanol, V. Screening of pro-apoptotic genes upregulated in an experimental street rabies virusinfected neonatal mouse brain. Microbiol. Immunol. 49, 423–431 (2005).
5. Thoulouze, M. I. et al. High level of Bcl-2 counteracts apoptosis mediated by a live rabies virus vaccine strain and induces long-term infection. Virology 314,549–561 (2003).
6. Rabies: Scientific basis of the disease and its management. Alan C. Jackson. 3rd Ed ( 2013). Academic Press. P:345-81.



## بخش ۸:

### راه‌های انتقال

#### □ تعریف گزش

اجیاد هر یک از شرایط زیر حیوان گزیدگی تلقی می‌شود (۱) گاهی حیوان گزیدگی در اثر دندان حیوان ایجاد شود و در واقع یک حیوان گزیدگی معمولاً نتیجه پاره شدن پوست می‌باشد؛ اما گاهی (۲) حیوان گزیدگی در اثر کوفتگی ناشی از فشار بیش از حد بافتها توسط دندان نیز ایجاد می‌شود.

#### □ انواع تماس

طبیعت مواجهه با بیماری و گستردگی آن تفاوت می‌کند. در بیشتر مواجهه‌ها دو نوع از مواجهه (گزش و غیرگزش) باید در نظر گرفته شود. خطرناک‌ترین و شایع‌ترین مواجهه هاری در مورد گزش پستانداران وحشی است. مواجهه با هاری هنگامی که ویروس از بزاق یا سایر مواد بالقوه آلوده (برای مثال بافت عصبی) با زخم‌های باز و تازه یا سطوح مخاطی (مواجهه غیرگزش) تماس می‌یابد نیز امکان انتقال دارد. تماس غیرمستقیم و فعالیت‌هایی نظیر نگهداری یا جابه‌جایی حیوان، تماس خون، ادرار، مدفوع و بزاق با پوست کاملاً سالم مواجهه محسوب نمی‌شود.

مواجهه با خفاش ارزیابی ویژه‌ای نیاز دارد، چون خطر بزرگ‌تری متوجه انسان است به دلیل آنکه گزش یا ضایعه کوچکی ایجاد می‌کند که از دید پنهان می‌ماند. انتقال انسان به انسان در موارد پیوند اعضا یا پیوند بافتها مشاهده شده است. پزشکان باید با سیستم بهداشتی در تماس بوده و توانایی مشاوره و ارزیابی موارد خاص تماس را داشته باشند.

#### □ مواجهه با گزش

هرگونه نفوذ دندان در پوست گزش محسوب می‌شود. همه گزش‌ها بدون توجه به محل یا وسعت، آسیب بالقوه خطرناک است. خطر انتقال از نظر گونه‌ی حیوانی که گزش را ایجاد کرده، محل گزش و شدت زخم متفاوت است. گرچه خطر انتقال هاری با شدت زخم افزایش می‌یابد، اما خطر انتقال می‌تواند با حیواناتی مثل خفاش که آسیب‌های کوچکی در مقایسه با آسیب‌های بزرگی که گوشتخواران وارد می‌کنند افزایش یابد.

## □ مواجهه بدون گزش

مواجهه بدون گزش با حیوانات به ندرت هاری ایجاد می‌کند. ولی به دلیل گزارشات بیماری از تماس‌های بدون گزش لازم است که اینگونه تماس‌ها نیز بررسی و پروفیلاکسی پس از تماس انجام شود. در انواع مواجهه بدون گزش، بیشترین خطر مربوط به پیوند قرنیه و سپس سایر اعضا و عروق از فرد بیماری است که در اثر هاری مرده و افرادی که در مواجهه با میزان زیاد ویروس از راه تنفسی بوده‌اند، می‌باشند.

دو مورد هاری با احتمال مواجهه با ذرات تنفسی در آزمایشگاه‌ها و دو مورد هاری با مواجهه در غارهایی که خفاش وجود داشته است (تاداریدا، در جنوب غرب برزیل) رخ داده است.

به هر حال راه‌های دیگری برای انتقال شناخته شده نیست. بروز انتقال هاری از طریق ذرات هوا تقریباً ۲۵ سال است مشاهده نشده است که احتمالاً به دلیل افزایش آگاهی خطر انتقال هاری از طریق هوا و انجام اقدامات کنترلی مناسب می‌باشد.

آلودگی زخم‌های باز یا ساییدگی (شامل خراش) یا آلودگی سطوح مخاطی با بزاق یا دیگر مواد عفونی (به عنوان مثال بافت عصبی) از حیوان‌ها نیز مواجهه بدون گزش محسوب می‌شود.

ویروس هاری به وسیله‌ی خشک کردن و اشعه‌ی اولتراویوله و سایر عوامل غیرفعال می‌شود و مقاومتی در محیط ندارد. عموماً اگر مواد مشکوک خشک است غیرآلوده به ویروس در نظر گرفته می‌شود. در صورتی که بزاق یا سایر مواد بالقوه عفونی با پوست بریده شده یا سطوح مخاطی تماس پیدا کرده باشد.

## □ مواجهه انسان به انسان

انتقال انسان به انسان می‌تواند به همان طریق که از حیوان به انسان منتقل می‌شود انجام گیرد (برای مثال، وقتی ویروس با پوست بریده یا مخاط تماس می‌یابد یا تماس مخاط با بزاق یا سایر بافت‌های آلوده مثل بافت عصبی).

انتقال از طریق بافت‌ها و اعضاء پیوندی در ۱۶ نفر گزارش شده است (۸ مورد پیوند قرنیه، ۷ مورد سایر بافت‌ها و یک مورد بافت عروقی). همه اهداکنندگان به دلیل ابتلا به هاری فوت کرده‌اند. ۱۶ مورد در ۵ کشور اتفاق افتاده است، در آمریکا، ۵ مورد شامل یک مورد پیوند قرنیه، سه مورد بافت سخت و یک مورد پیوند عروق گزارش شده است. در آلمان ۴ مورد، تایلند ۲ مورد، هند ۲ مورد، ایران ۲ مورد (به دلیل پیوند قرنیه) و فرانسه یک مورد ثبت گردیده است. هیچ شواهد آزمایشگاهی مبنی بر انتقال هاری از انسان به انسان به جز پیوند عضو وجود ندارد. دو مورد انتقال انسان به انسان در اتیوپی گزارش شده است ولی اینکه هاری دلیل مرگ باشد توسط

آزمایش تشخیصی ثابت نشده است. به هر حال توصیه می‌شود به دلیل شدت بیماری هاری، در هنگام مواجهه با این بیماران، احتیاطات همه جانبه رعایت و وسایل حفاظت شخصی به طور کامل استفاده شود.

«در حال حاضر مراقبین بیمار هار که از وسایل حفاظت شخصی به طور کامل استفاده کرده‌اند، نیاز به دریافت پروفیلاکسی پس از مواجهه ندارند، مگر اینکه ثابت شود مورد گزش قرار گرفته‌اند یا تماس مستقیم با بافت‌های آلوده یا مخاطی وجود داشته یا پوست غیرسالم با بزاق آلوده یا بافت عصبی تماس پیدا کرده باشد.»

رعایت دستورالعمل استاندارد کنترل عفونت بیمارستانی نیاز به پروفیلاکسی پس از مواجهه را به حداقل می‌رساند. همه کارکنان باید مجهز به ماسک، عینک، دستکش ویژه در هنگام تماس با بیمار هار بخصوص انتوباسیون و ساکشن کردن بیمار باشند.

□ منابع

1. Rabies. <http://www.cdc.gov/rabies/>

2. Rabies. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/>

## بخش ۹:

### علائم بالینی

#### □ علائم بالینی در انسان

عوامل مختلف در بروز علائم بالینی پس از تماس با حیوان مبتلا به هاری مؤثر است. تلقیح ویروس مهم است که مرتبط با وسعت تماس با بزاق و پیشرفت سریع می‌باشد. در یک گزش با آلودگی واضح با بزاق (از طریق پوست صدمه دیده) احتمال ایجاد هاری بیشتر از گزش از روی لباس کلفت می‌باشد که موجب می‌شود بزاق از دندان‌های حیوان پاک شود. انتقال بیماری در چند گزش بسیار بالاتر از یک گزش است محل گزش در خطر بروز هاری تأثیر دارد: گزش‌های روی صورت نسبت به اندام‌ها بیشتر تمایل دارند که موجب بیماری شوند. آلودگی به بزاق یک زخم قبلی و تماس غشاء مخاطی یا مجاری تنفسی می‌توانند ویروس را منتقل کند.

انتقال بین انسان‌ها با پیوند قرنیه ثابت شده است. یکی از گیرنده‌ها تحت پیشگیری بعد از تماس استاندارد به همراه اینترفرون قرار گرفت و بیماری هاری ظهور نکرد. در سال ۲۰۰۴، هاری به عنوان مرگ گیرندگان چند عضو تایید شد. دو کلیه، یک کبد و یک قطعه از شریان ایلپاک از یک مرد تگزاسی که به دلیل انسفالوپاتی ناشناخته مرده بودند، پیوند زده شد؛ سپس مشخص شد مبتلا به ویروس هاری بوده است. لذا باید از دهندگان پیوند در مورد سابقه گزش سوال کرد. شش بیمار عضو یا بافت از یک زن آلمانی که به دلیل هاری مردند. سه گیرنده‌ی دیگر پیشگیری بعد از تماس دریافت کردند و در هیچ کدام نشانه‌های هاری ظهور نکرد.

دوره‌ی کمون هاری از چند روز تا ۱۹ سال گزارش شده است، اگر چه ۷۵٪ از بیماران در ۹۰ روز اول بعد از تماس مریض می‌شوند. سه بیمار پس از یک ماه از پیوند عضو مبتلا شدند. به طور تئوری کوتاه بودن دوره‌ی کمون در این افراد به دلیل سرکوب سیستم ایمنی در آن‌ها می‌باشد.

نشانه‌های اولیه‌ی هاری مشابه سایر عفونت‌های ویروسی سیستمیک می‌باشد که شامل تب، سردرد، ضعف و اختلالات دستگاه تنفسی فوقانی و مجرای گوارشی می‌باشد. نشانه‌های اولیه‌ی نورولوژیک ممکن است شامل تغییرات مختصر شخصیت و بی‌حسی، مورمور شدن یا درد در نزدیکی محل تلقیح باشد. هاری به ندرت در مراحل اولیه، مورد تشخیص‌های افتراقی قرار می‌گیرد. در یک مطالعه، پزشکان فقط در سه مورد از ۲۱ مورد در اولین ویزیت، مشکوک به هاری شدند. مرحله‌ی اولیه به طور مشخص حدود ۴ روز طول می‌کشد اما تا ۱۰ روز نیز قبل از این که نشانه‌های اختصاصی ظاهر شود، ممکن است طول بکشد. میوادم<sup>۱</sup> (خمیدگی قسمتی از

<sup>۱</sup> Myoedema

عضله‌ی درگیر پس از رفلکس هومر که پس از چند ثانیه از بین می‌رود) در مرحله‌ی اولیه وجود دارد و در طی بیماری باقی می‌ماند.

## □ دوره‌ی کمون

دوره‌ی کمون بیماری از چند روز تا بیش از ۱۹ سال گزارش شده است، اگرچه ۷۵٪ از بیماران در طی ۹۰ روز پس از ورود ویروس دچار علائم بالینی می‌شوند. در بیماران بعد از پیوند اعضا معمولاً در طی ۴۵ روز پس از پیوند دچار علائم بالینی شده‌اند. به طور تئوری، دوره‌ی کمون کوتاه‌تر در این بیماران به دلیل ضعف سیستم ایمنی آن‌ها می‌باشد.

هاری انسانی به دو شکل تقسیم می‌شود: هیجانی (انسفالیتیک) و پارالیتیک (خاموش). شکل هیجانی به صورت ترس از آب، هذیانو تحریک‌پذیری ظاهر می‌شود که شکل شایع هاری است. حدود یک پنجم بیماران به شکل فلجی دچار می‌شوند و شواهد بالینی مختصر درگیری مغزی تا مراحل انتهایی دوره‌ی بیماری دارند. علت بیماری‌زایی دو شکل هاری مشخص نیست و دلیل اختلاف ویرولوژیک و آنتی‌ژنیک نمی‌باشد. در هر دو شکل، دوره‌ی علامتدار معمولاً ۲ تا ۱۴ روز قبل از کما وجود دارد. در یک مطالعه بر روی ۳۲ نفر متوسط طول مدت بیماری ۱۹ روز بوده است. برخی از موارد گزارش شده هاری انسانی در چند سال اخیر کاملاً در این تقسیم‌بندی قرار نمی‌گیرند. در هر مورد انسفالیت پیشرفته باید تشخیص هاری مطرح گردد.

## □ علائم اولیه<sup>۱</sup>

علائم اولیه‌ی هاری، غیراختصاصی و مشابه سایر عفونت‌های ویروسی سیستمیک است. علائم شامل: تب، سردرد، ضعف، اختلالات دستگاه تنفسی فوقانی و دستگاه گوارش می‌باشند. علائم اولیه‌ی عصبی شامل تغییرات مختصر در شخصیت و اختلال درک و شناخت، و سوزش و مورمور یا درد نزدیک محل گزش می‌باشد. در اوایل بیماری، هاری جزء تشخیص‌های افتراقی مطرح نمی‌باشد. در یک مطالعه، پزشکان فقط در ۳ مورد از ۲۱ مورد در اولین ویزیت هاری را تشخیص داده بودند، علی‌رغم اینکه سابقه‌ی تماس را در بسیاری از آن‌ها می‌دانستند. به طور مشخص، علائم اولیه در طی ۴ روز تمام می‌شود ولی تا ۱۰ روز مجدداً ممکن است برگشت پیدا کند قبل از اینکه علائم مشخص بیماری ظاهر شود. ورم عضلانی (ورم قسمتی از عضله صدمه دیده به دنبال واکنش هامر<sup>۲</sup> که بعد از چند ثانیه ناپدید می‌شود)، در مرحله‌ی اولیه بیماری بروز می‌کند و در طی بیماری باقی می‌ماند.

<sup>1</sup> prodromal period

<sup>2</sup> reflex hammer

در طول فاز حاد<sup>۱</sup> بیماری، بیماری ممکن است به دو صورت مختلف ظهور نماید؛ هاری خشمگین<sup>۲</sup> با علائمی نظیر آب‌گریزی<sup>۳</sup>، بیش‌فعالی و نوسان آگاهی مشخص می‌شود. هاری فلجی<sup>۴</sup> که در ۲۰ درصد موارد رخ می‌دهد، دوره‌ی کندتری دارد و علامت مشخصه‌ی آن، فلج شل پایین رونده‌ی چهار عضو می‌باشد. نتیجه‌ی هر دو شکل بیماری یکسان بوده و در نهایت، کما و مرگ ناشی از فلج اندام تنفسی حدوداً ده روز پس از ظهور علائم اولیه رخ می‌دهد.

## □ هاری خشمگین

در ۸۰٪ بیماران، این فرم بیماری دیده می‌شود. بیمارانی که فرم خشمگین بیماری را دارند، علائم ازدیاد فعالیت<sup>۵</sup>، هیجانی، هیدروفوبی (ترس از آب)، و گاهی اوقات آئروفوبی (ترس از پرواز) را نشان می‌دهند که بیانگر درگیر شدن مغز در این عفونت می‌باشد. ۵۰٪ تا ۸۰٪ بیماران دچار هیدروفوبی می‌شوند. قبل از بروز علائم هیدروفوبی، بیماران دچار گلودرد یا سختی بلع می‌شوند. متعاقباً علائم تهوع، سرفه و کاهش اکسیژن دیده شوند.

وقوع متناوب دوره‌های توهم، رعشه، رفتارهای تهاجمی (به مدت ۱ تا ۵ دقیقه)، بطور خود بخودی یا پس از تحریک حسی، دیده می‌شود. گزش انسان‌ها به انسان دیگر، گزارش شده ولی وقوع آن بندرت اتفاق می‌افتد. در این فرم بیماری، تب بالای ۴۲ درجه، معمول بوده و ممکنست علائم اختلال عملکرد سیستم خودکار بدن نظیر ازدیاد ترشح بزاق (بیش از ۱ لیتر در ۲۴ ساعت)، ریزش اشک، تعریق، باز ماندن دهان و گشادشدن مردمک چشم دیده شود. بروز علائم بیماری سریع و توهم که معمول نمی‌باشد، ممکنست رخ داده و یا غالباً در اواخر دوره بیماری دیده شود. علائم درگیری اعصاب کرانیال (مغزی) نظیر ضعف عضلات صورت، فلج عضلات چشم، اختلال در بلع، و سنگینی (ضعف عضلات) زبان نیز ممکنست دیده شوند. سفتی پس‌گردنی، که نشاندهنده التهاب پرده مننژ آن ناحیه است نیز ممکنست وجود داشته باشد. بیماران علی‌الرغم تشنگی زیاد، از خوردن آب خودداری کرده و دچار دهیدراتاسیون می‌شوند. متعاقب این علائم، هرگونه صدا، نور و یا حتی آب (ریزش مایع) و عبور جریان هوا در مقابل صورت بیمار (دمیدن هوا به صورت بیمار) و یا جریان باد پنکه، ایجاد ترس از هوا (آئروفوبی) نموده و ممکنست باعث تشدید این انقباضات شود.

تغییر صدای بیمار، که ناشی از ضعف طناب‌های صوتی است ممکنست بصورت صداهای شبیه عوعو کردن سگ ایجاد کند.

<sup>1</sup> acute stage

<sup>2</sup> Furious rabies

<sup>3</sup> aerophobia

<sup>4</sup> Paralytic rabies or dumb rabies

<sup>5</sup> Hyperactivity

پس از گذشت ۱۴ روز پس از شروع علائم بیماری، مرگ در طی اسپاسم (انقباضات) شدید و ایست قلبی-ریوی (دراثر عدم شروع اقدامات احیای قلبی تنفسی) واقع می‌گردد.

## □ هاری فلجی

۲۰٪ تعداد کل موارد هاری انسانی را شامل می‌شود. این فرم بیماری معمولاً دوره طولانی تری نسبت به فرم خشمگین بیماری داشته و عضلات بتدریج از ناحیه گزش و یا خارش، فلج می‌شوند. کوما بتدریج توسعه یافته و سرانجام مرگ اتفاق می‌افتد. فرم فلجی بیماری اغلب به اشتباه تشخیص داده شده و سبب گزارش کمتر از واقعیت بیماری<sup>۱</sup> می‌گردد.

ضعف دوطرفی عضلات صورتی، دیده می‌شود. این فرم بیماری ممکنست با سندرم گیلن باره اشتباه شود. گرفتاری اسفنکترها بخصوص اسفنکتر مجاری اداری و عدم کنترل ادرار در فرم فلجی هاری معمولاً دیده میشود درحالیکه در بیماری گیلن باره وجود ندارد.

میوادم (التهاب عضلانی) از دیگر علائم مشخصه هاری فلجی است که در هاری خشمگین دیده نمی‌شود. ضعف عضلات تنفسی در نهایت منجر به مرگ بیمار می‌گردد. هیدروفوبی در این فرم بیماری کمتر دیده می‌شود. بقاء بیمار در این فرم بیماری، طولانی تر از فرم خشمگین بوده و تا ۳۰ روز بطول می‌انجامد.

## □ یافته‌های غیر عصبی

علاوه بر اختلال ضربان قلب که گفته شد، عوارض منتشر هاری مشابه سایر بیماری‌های شدید است. ویروس در بسیاری از اعضا منتشر می‌شود اما نقش آن در اختلال عملکرد سایر اعضا مشخص نیست. اختلالات گوارشی شامل خونریزی، استفراغ، اسهال، عدم حرکت روده‌ها و تورم شکم (ایلئوس) می‌باشند. مرگ معمولاً به دلیل ادم مغزی یا التهاب عضله قلب (میوکاردیت) با اختلال ضربان قلب یا نارسایی احتقانی قلب می‌باشد.

## □ مدیریت جسد آلوده پس از مرگ

با توجه به اینکه برخی از افراد ممکن است تجربه دست زدن به مرده را نداشته باشند، لذا، برخی آموزش‌های عمومی در مورد خطرات و اقدامات احتیاطی ممکن است لازم باشد. باید دستورالعمل‌های احتیاطی جهانی برای خون، مایعات بدن و روده دنبال شود.

هنگام دست زدن به بدن مرده، کارگران باید از دستکش استفاده نمایند، به خصوص اگر بدن به شدت آسیب دیده باشد. دستکش استفاده شده باید در یک کیسه مناسب نگه داشته و به صورت مناسب دفع گردد. در

<sup>۱</sup> Under-reporting

صورتی که دستکش‌ها مجدداً استفاده می‌شوند<sup>۱</sup> باید بعد از استفاده، به دقت تمیز و ضدعفونی شود. برای جلوگیری از انتقال آلودگی، وسایل شخصی نباید با دستکش آلوده جابجا شوند، همچنین، یک جفت دستکش جدید برای هر بدن، توصیه می‌شود. دیگر تجهیزات حفاظت فردی، مانند عینک، لباس و ماسک، تنها هنگام آلودگی زیاد و یا وقتی که احتمال پاشیده شدن خون وجود دارد، پیش‌بینی می‌شود و احتمالاً در هنگام دست زدن به بدن پس از یک فاجعه طبیعی، لازم نیست.

دست باید پس از دست زدن به اجساد و قبل از غذا خوردن شسته شده و تمام تجهیزات، از جمله لباس، برانکارد و وسایل نقلیه مورد استفاده برای حمل و نقل، باید به دقت با مواد ضدعفونی‌کننده شسته شوند. کیسه‌های مخصوص جسد، خطر ابتلا به عفونت را کاهش می‌دهند و برای حمل و نقل اجساد که به شدت آسیب دیده‌اند نیز مفید است. با این حال، کیسه‌های جسد میزان خنک ماندن جسد را کاهش داده، در نتیجه نرخ تجزیه به خصوص در آب و هوای گرم، افزایش خواهد یافت.

نگرانی‌ها در مورد عفونت انسانی باقی مانده از جسد ممکن است به دفع برنامه ریزی نشده و سریع آن منجر شود، گاهی اوقات قبل از شناسایی مناسب قربانی اتفاق می‌افتد. در مورد عفونت هاری، باید جسد را پس از ضدعفونی در یک کیسه نایلونی ضخیم و نفوذ ناپذیر قرار داده و به طور عمقی دفن نمود.

بر اساس دستورالعمل سازمان بهداشت جهانی، دستکاری‌های پزشکی مغز و طناب نخاعی مانند استفادهاز اره‌ی برقی یا دریل در طول بیوپسی یا نکروپسی ممکن است خطرناک باشد؛ چنین اقداماتی با رعایت تمام نکات ایمنی و پوشیدن عینک محافظ و ماسک باید انجام شود. با مایعات و بافت‌های بدن مطابق با پروتکل سایر بیماری‌های عفونی همانند سل و هیپاتیت باید برخورد شود.

به طور کلی، احتمال انتقال هاری از فردی متوفی به سایر افراد کم می‌باشد. دلیل آن این است که خون آلوده به ویروس نیست ولی همچنان ویروس در بسیاری بافت‌های دیگر مانند سیستم اعصاب مرکزی، غدد بزاقی و عضلات وجود دارد. همچنین ویروس ممکن است در بزاق یا ادرار نیز وجود داشته باشد. به همین دلیل مومیایی اجساد نباید انجام پذیرد.

نگرانی‌های ناآگاهانه در مورد بیماری ممکن است به "اقدامات احتیاطی" غیر ضروری مانند دفن متوفی در گورهای دسته‌جمعی و افزودن آهک کلردار به عنوان یک "ماده‌ی ضدعفونی‌کننده" منجر شود.

---

<sup>۱</sup> nondisposable



## □ علائم بالینی بیماری هاری در حیوانات

### □ مقدمه

تمام حیوانات خونگرم می توانند به بیماری هاری مبتلا شوند. ولی بیشترین موارد ابتلا به این بیماری در پستانداران دیده می شود. در بین پستانداران، گوشتخواران و خفاشها می توانند ویروس را برای مدت طولانی حفظ نمایند و آن را به گونه های دیگر پستانداران انتقال دهند. میزان حساسیت به ویروس هاری در گونه های مختلف حیوانات، متفاوت است. سگ، خفاش، روباه، شغال، گرگ، راسو<sup>۱</sup>، موش خرما<sup>۲</sup>، راکون<sup>۳</sup> و کایوت<sup>۴</sup> به ویروس هاری حساس ترند. حیواناتی مانند گاو، گوسفند، گربه نیز حساسیت زیادی برای ابتلا به بیماری هاری دارند.

### □ علائم بالینی بیماری هاری در سگ

علائم اولیه بیماری هاری در سگ ممکن است غیر اختصاصی باشد که به آن مرحله پرودورمال<sup>۵</sup> می گویند و در این مدت رفتار جانور دچار تغییر می شود، بی قرار بوده، دچار کاهش یا افزایش اشتها شده، تب خفیف داشته و استفراغ می کند. مردمک های چشم حیوان گشاد شده، افزایش بزاق داشته و حساسیت جانور به محرک ها زیاد می شود. طول دوره نهفتگی بیماری هاری در سگ ده روز تا سه ماه می باشد. ولی در مواردی تا یک سال نیز گزارش شده است. این بیماری در سگ به دو شکل خشمگین و خاموش دیده می شود که در هر شکل سه مرحله ابتدایی، تحریکی و فلجی وجود دارد. در هاری خشمگین مرحله تحریکی غالب و در هاری خاموش مرحله تحریکی کوتاه بوده و بیماری به سرعت به سوی فلجی پیش می رود. در هاری خشمگین مرحله ابتدایی بین ۲ تا ۳ روز طول می کشد و ممکن است تغییرات رفتاری نیز بروز کند. به طوری که حیوان وحشی (شروور) آرام و حیوان آرام، شروور گردد. در این مرحله به دلیل حضور ویروس در بزاق بایستی با احتیاط با جانور برخورد شود. در مرحله تحریکی، رفتار غیر عادی سگ شدید تر شده و نسبت به هر تحریک خارجی حساس می گردد. سگ دچار اشتهای کاذب شده و هر چیزی (سنگ، چوب، اشیاء فلزی و مانند آنها) را گاز می گیرد و می بلعد. در این مرحله ممکن است جانور به انسان و حیوانات دیگر و حتی خود، آسیب برساند. علائم بالینی بیماری شامل گشاد شدن مردمک و بیرون زدگی چشم، ریزش بزاق، افزایش درجه حرارت، بیش فعالی، اختلال در بلع و آشامیدن به علت فلجی عضلات حلق، تغییر در صدای پارس (مشابه زوزه گرگ) و عدم تعادل در اندام های حرکتی مشاهده می شود.

<sup>1</sup> Skunk

<sup>2</sup> Mongoose

<sup>3</sup> Raccoon

<sup>4</sup> Coyote

<sup>5</sup> Prodormal phase

در شکل فلجی، عضلات جانور به شکل پیش رونده دچار فلجی می شود. در مراحل ابتدایی بیماری، فلجی در عضلات سر و گردن و سپس در پاها مشاهده می شود. در این شکل، افتادگی فک و پلک های حیوان، افزایش ترشح بزاق، اختلال در بلع و عدم تعادل در اندام های حرکتی دیده می شود. این مرحله ۲-۴ روز به طول می انجامد و در نهایت حیوان بعلت فلج عضلات تنفسی و ناتوانی در تنفس، تلف می شود.



شکل ۱: هاری در سگ

#### □ علائم بالینی بیماری هاری در گربه

علائم بیماری هاری در گربه کم و بیش شبیه علائم این بیماری در سگ است. طول دوره نهفتگی بیماری در گربه کوتاهتر از سگ بوده اما با توجه به اینکه گربه ها به ویژه گربه های نر جوان عادت به گردش شبانه دارند و امکان آلودگی آنها در بیرون منازل از طریق حیوانات وحشی وجود دارد، تعیین دقیق دوره کمون بیماری در این حیوان مشکل می باشد.



شکل ۲: هاری در گربه

بیماری در گربه معمولاً با تغییرات رفتاری، کم اشتها، بی قراری، اختلال در بلع، ریزش بزاق و فلجی بروز می نماید. ممکن است جانور مانند حالتی که سعی در شکار موش دارد چنگ خود را در هوا رها کند. در برخی موارد ممکن است حالت گوشه گیر و خجالتی داشته و در برخی موارد بر عکس، حالت اجتماعی و دوستی با انسان پیدا کنند. مرحله اولیه در گربه ها کوتاه (۱-۲) روز است و مرحله تهاجمی خیلی سریع پیشرفت می کند. در این مرحله چشم ها برافروخته، دهان کف آلود و ستون فقرات کمانی می شود و جانور بدون تحریک اقدام به گاز گرفتن و چنگ زدن می کند. این مرحله در گربه حدود ۲-۴ روز طول می کشد. به تدریج علائم فلجی پیشرفت کرده، عدم تعادل در اندام خلفی و در ادامه فلجی سایر قسمت های بدن دیده می شود و حیوان مبتلا در عرض ۳-۴ روز تلف می شود. در تعداد کمتری از گربه ها (حدود ۲۵ درصد) هاری خاموش دیده می شود. تظاهرات بیماری در این وضعیت شامل علائم فلجی، زوزه دائمی و سپس مرگ می باشد.

### □ علائم بالینی بیماری هاری در گرگ

باور عموم بر این است که گرگ همواره ناقل و عامل بیماری هاری بوده است. گرگ گونه ای است که حساسیت زیادی به ویروس هاری دارد و بخاطر رفتار تهاجمی، قدرت زیاد بدنی و توانایی ایجاد صدمات و جراحات عمیق و متعدد در بدن قربانی اهمیت بسیار زیادی دارد. گرگ ها را می توان خطرناک ترین جانور ناقل این بیماری دانست. بیماری هاری در گرگ معمولاً بصورت تهاجمی بروز می کند. گرگ ها فاقد غریزه حفاظت از خود بوده و در موارد بروز خطر نیز حمله می کند. در موارد نادر، بیماری به شکل فلجی بروز کرده که در این صورت فعالیت حیوان محدود شده و معمولاً جانور در لانه خود تلف می شود. بنابر این خطر انتقال بیماری در اینگونه حیوانات کمتر خواهد بود.



شکل ۳: خوابیدن روی سینه از علائم هاری در گرگ است.

## □ علائم بالینی بیماری هاری در روباه

روباه قرمز یکی از پر تعداد ترین گونه های حیات وحش بوده که در آسیا، اروپا، آمریکای شمالی و شمال آفریقا و استرالیا گسترش دارد. روباه قرمز بطور یقین مهم ترین مخزن ویروس هاری در طبیعت بوده و به همین علت از اهمیت زیادی برخوردار است. این جانور به ویروس هاری سازگار به گونه هایی مانند سگ، خفاش، یا راکون داگ<sup>۱</sup> حساس تر است. دوران نهفتگی بیماری در روباه قرمز بین ۴ روز تا پانزده ماه است ولی میزان متوسط دوران نهفتگی بیماری بین دو هفته تا سه ماه است. علائم بالینی بیماری بسیار متنوع است ولی در بیشتر موارد بی اشتهایی، بی قراری، بیش فعالی، تلو تلو خوردن، و تهاجمی شدن حیوان از علائم واضح بیماری است. روباه هار تمایل به تحرک زیاد و جابجایی جغرافیایی داشته و بدین ترتیب احتمال درگیری با روباه های دیگر و بیمار ساختن آنها بیشتر می شود. مشاهده شده است که بزاق جانور بیمار تا یک ماه قبل از بروز علائم بالینی می تواند موجب انتقال بیماری شود. بر خلاف گونه های دیگر، ایمنی جمعی<sup>۲</sup> در مورد روباه قرمز وجود ندارد. علاوه بر روباه قرمز، گونه های دیگر روباه مانند روباه خاکستری و روباه قطبی نیز می توانند بصورت منطقه ای مخزن بیماری باشند.



شکل ۴: خوابیدن روی سینه از علائم بیماری هاری در روباه

## □ علائم بالینی بیماری هاری در شغال

شغال دارای سه جنس اصلی شغال پشت سیاه و شغال راه راه مناطق آفریقای مرکزی و جنوبی و شغال طلایی مناطق شمالی آفریقا و مناطق مرکزی و جنوبی اروپا- آسیا می باشد. جنس های پشت سیاه و راه راه وابستگی ژنتیکی زیادی به یکدیگر دارند در حالیکه جنس شغال طلایی جثه بزرگتری داشته و وابستگی بیشتری به گرگ

<sup>1</sup> Raccoon Dog

<sup>2</sup> Herd immunity

و کایوت دارد. شغال های هار بر خلاف حیوان سالم، در طی روز وارد مناطق مسکونی شهرها و روستاها شده و به انسان و حیوانات اهلی حمله می کنند. علائم بیماری هاری در شغال تا حد زیادی مانند گرگ و روباه است.



شکل ۵: هاری در شغال

#### □ علائم بالینی بیماری هاری در گاو

بیماری هاری در گاو به دو شکل خشمگین ( در ۷۰ درصد موارد) و خاموش دیده می شود. طول دوره نهفتگی بیماری در گاو از دو هفته تا چند ماه است (Ettinger and Feldman 2010). مرحله ابتدایی بیماری در گاو با سستی، بی اشتها، قطع شیردهی، اختلالات گوارشی و افزایش درجه حرارت مشخص می گردد. مرحله تحریکی یا خشمگین بیماری متعاقب مرحله ابتدایی بیماری و با علائمی مانند تغییر در رفتار حیوان، تحریک پذیری و شاخ زدن، زورپیچ، اسهال، اختلال در بلع، افزایش ترشح بزاق و نعره کشیدن مشخص می شود. روند پیشرفت بیماری بصورت عدم تعادل پیش رونده همراه با ضعف اندامهای خلفی، فلجی، زمینگیر شدن و مرگ می باشد. طول دوره بیماری در شکل خشمگین ۱۰-۴ روز است. شکل فلجی هاری در گاو با سستی، بی اشتها، افزایش ترشح بزاق، مدفوع بدبو، تلوتلو خوردن، نعره کشید، زورپیچ، فلجی مقعد و لاغری تشخیص داده می شود. در ادامه، اختلالات تنفسی و مرگ رخ می دهد. طول دوره بیماری در این شکل چند روز تا یک هفته است.



شکل ۶: هاری در گاو

### □ علائم بالینی بیماری هاری در گوسفند و بز

طول دوره نهفتگی بیماری هاری در گوسفند بین ده روز تا چند ماه می باشد. شروع بیماری با بی اشتها، افزایش ترشح بزاق، افسردگی و سستی بوده و در ادامه حساسیت حیوان به محرک ها و خشونت دیده می شود. در این مرحله شاخ زدن به دیوار، ریزش بزاق، تحریک جنسی، بیبوست و تحریک پذیری به سر و صدا دیده می شود. برخی گوسفندان دچار افزایش فعالیت جنسی می شوند. در گوسفند شکل فلجی هاری در ۲۰ درصد موارد دیده می شود. در بز حالت تهاجم و شاخ زدن عمومیت دارد. از دیگر علائم هاری در بز انقباض عضلانی و حرکت مداوم کره چشم است. دوره بیماری در این حیوان دو تا شش روز می باشد و یک تا چهار روز بعد از ظهور علائم فلجی شروع می شود که در ادامه به اختلالات تنفسی و مرگ می انجامد.



© Merial

شکل ۷: ضربه زدن و فشار دادن سر به اجسام از علائم بیماری هاری در گوسفند است

## □ علائم بالینی بیماری هاری در اسب

علائم بیماری در اسب عبارتست از شیهه کشیدن، تهاجمی شدن حیوان و حمله به اطرافیان، گاز گرفتن، کولیک، بروز ناگهانی لنگش در یک پا و به دنبال آن به پهلو افتادن حیوان در روز بعد. تلو تلو خوردن حیوان، کوری و چرخش شدید سر. لنگش یا ضعف در یک پای حیوان معمولا جزو اولین علائم بیماری است که دنبال آن علائم دیگر ظاهر شده و به زمین گیر شدن حیوان به سینه یا پهلو و در ادامه به مرگ منتهی می شود. دوره بیماری در اسب ۷-۱ روز است.



شکل ۸: هاری خاموش در اسب

## □ علائم بیماری هاری در شتر

بیماری در شتر به دو صورت خشمگین و خاموش مشاهده می شود که البته نوع خاموش آن به ندرت دیده می شود. دوره نهفتگی بیماری هاری در شتر بین سه هفته تا شش ماه است. علائم بیماری در شکل خشمگین بیماری شامل بی قراری، تهاجمی شدن حیوان، گاز گرفتن، افزایش اشتها، افزایش ترشح بزاق و لرزش عضلانی می باشد. در برخی موارد، حیوان بعلت احساس خارش شدید، بدن خود را به سطوح می خراشد که اینکار موجب ایجاد خراش و زخم در پوست حیوان می شود. این علائم، جزو علائم اولیه بیماری بوده و بین یک تا سه روز تداوم دارد. علائم بعدی شامل فاز فلجی می باشد. در خلال مرحله فلجی، حیوان به یک پهلو خوابیده و دست و پا می زند و بطور دائم خمیازه می کشد. جانور بین یک تا دو روز بعد تلف می شود. خمیازه کشیدن جزو علائم مشخص بیماری هاری در شتر است. شکل خاموش بیماری بیشتر به صورت ضعف عمومی، لرزش و خوابیدن بر روی سینه تظاهر می کند.



شکل ۹: به پهلو خوابیدن و خمیازه کشیدن، از نشانه های مشخص بیماری هاری در شتر

#### □ هاری در پرندگان

پرندگان به طور طبیعی به بیماری هاری مقاوم می باشند اگر چه پادتن هاری در خون پرندگان وحشی مشاهده شده است.

#### □ هاری در جوندگان

جوندگان مانند دیگر پستانداران به بیماری هاری حساس می باشند ولی اعتقاد بر این است که جوندگان، مخزن هاری وحشی نمی باشند. بر اساس گزارش های مرکز کنترل بیماری های آمریکا<sup>۱</sup> موارد هاری وحشی در جوندگان در طبیعت تاکنون گزارش نشده است با این حال در مناطق اندمیک هاری، هرگونه گزش توسط جوندگان وحشی می باید از نظر بیماری هاری نیز مورد درمان-پیشگیری قرار گیرد.

#### □ منابع

1. Jackson, A. C. "Rabies." Handb Clin Neurol. 2014.
2. MacLachlan, N. J. and E. J. Dubovi, Eds. (2011). Fenner's Veterinary Virology. USA, Academic Press.
3. Lyles D, Rupprecht C. Rhabdoviridae. Fields virology. 2007.
4. Nelson RW, Couto CG. Small animal internal medicine: Elsevier Health Sciences; 2014.

---

<sup>1</sup> CDC



5. Aiello, S. E. and M. A. Moses (2016). The Merck Veterinary Manual.
6. CDC (2011). "Compendium of Animal Rabies Prevention and Control, 2011: National Association of State Public Health Veterinarians, Inc. (NASPHV)." Retrieved 5/21/2016, 2106, from <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6006a1.htm>.
7. CDC (2016). "Wildlife Reservoirs for Rabies." Retrieved 5/21/2016, 2016, from [http://www.cdc.gov/rabies/exposure/animals/wildlife\\_reservoirs.html](http://www.cdc.gov/rabies/exposure/animals/wildlife_reservoirs.html).
8. CFSPH (2012). "Rabies and Rabies-Related Lyssaviruses." Retrieved 30 May, 2016, from <http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/rabies.pdf>.
9. Ettinger, S. J. and E. C. Feldman (2010). Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult: Expert Consult, Elsevier.
10. Garg, S. R. (2014). Rabies in Man and Animals. India, Springer.
11. Gough, P. M. and R. D. Jorgenson (1976). "Rabies antibodies in sera of wild birds." *J Wildl Dis* 12(3): 392-395.
12. Jackson, A., Ed. (2013). Rabies. USA, Elsevier.
13. Wernery, U. and O. R. Kaaden, Eds. (2002). Infectious Diseases in Camelids, Wiley-Blackwell.
14. WHO (2016). "Human rabies transmitted by dogs: current status of global data, 2015." *Wkly Epidemiol Rec* 91(2): 13-20.
15. Winkler, W. G. (1972). "Rodent rabies in the United States." *J Infect Dis* 126(5): 565-567.

## بخش ۱۰:

### تشخیص

علائم اولیه هاری عبارتند از تب و اغلب درد به همراه گزگز، خارش و سوزش ناحیه گزش و بیحسی ناحیه زخم می باشند. با گسترش ویروس در دستگاه عصبی مرکزی، التهاب کشنده و پیشرونده مغز و طناب نخاعی هم گسترش می یابد.

#### □ تشخیص بالینی

تشخیص هاری در بیماران غیرایمن با وجود ترس از آب پس از گزش به وسیله‌ی حیوان مبتلا یا مشکوک به هاری ساده است. البته در مناطقی که حیوانات اهلی ایمن شده‌اند به این سادگی نیست. دوره نهفتگی بیماری بطور مشخص ۱ تا ۳ ماه است که ممکنست این مدت از کمتر از یک هفته تا بیش از یکسال بطول انجامد. طول دوره نهفتگی با توجه به محل ورود ویروس و مقدار بار ویروسی وارد شده به بدن متفاوت است. در طی دوره‌ی کمون، هیچ روش تشخیصی وجود ندارد؛ لذا پس از هر گونه تماس با حیوان هار بایستی پیشگیری پس از تماس در اولین فرصت و حتی تا قبل از بروز علائم انجام شود. وقتی علائم شروع شد با آزمایشات استاندارد نمی‌توان هاری را از سایر انسفالیت‌ها افتراق داد. مایع مغزی نخاعی ممکن است طبیعی باشد، اگرچه یک افزایش خفیف لنفوسیت‌ها و افزایش متوسط پروتئین، اغلب شرح داده شده است.

#### □ یافته‌های تصویربرداری

مطالعات سی تی اسکن مغز معمولاً در هاری نرمال است، گرچه ضایعات کورتیکال با دانسیته کم و نیز ضایعات گانگلیون‌های قاعده مغزی ممکنست دیده شود.

گزارشات مربوط به مطالعات MRI مغز مبتلایان به هاری، بیانگر یافته‌های طبیعی در مغز می باشند گرچه معمولاً ضایعاتی در ماده خاکستری پارانشیم مغز در ناحیه بصل النخاع ممکنست دیده شود.

یافته‌های MRI نشان دهنده عفونت مغزی بوده که علاوه بر مغز، در نخاع نیز، در هردو فرم بیماری هاری (فرم فلجی و فرم خشمگین) مشابه یکدیگر دیده می شوند.

#### □ یافته‌های الکتروانسفالوگرافی

الکتروانسفالوگرام ممکنست طبیعی بوده و یا تغییرات غیراختصاصی را در مغز انسان هار نشان دهد. فعالیت امواج آهسته و متناوب مغزی به همراه فعالیت اپی‌لپسی (صرع) ممکنست دیده شود. یافته‌های

الکتروفیزیولوژیک مغزی نشان دهنده شواهدی دال بر گرفتاری اعصاب محیطی و یا سلولهای شاخ قدامی در برخی موارد بوده و در اشکال از بین رفتن میلین اعصاب محیطی در موارد فلجی دیده شده است. نوروپاتی آکسونال اولیه در دو بیمار مبتلا به هاری فلجی دیده شده است.

## □ جمع آوری نمونه های مختلف

تا قبل از انتقال و انجام نمونه ها، نمونه ها بایستی در فریزر ۸۰- درجه نگهداری شده و همراه با یخ خشک ارسال شوند. لازم به ذکر است کلیه آزمایشات تشخیصی قبل و بعد از مرگ، در بخش تحقیقات و مرکز رفرانس هاری WHO انستیتوپاستور ایران انجام می شود (فرم های ارسال و پاسخدهی: ضمیمه ۲).

**نمونه بزاق:** از بیمار، با استفاده از دستکش و رعایت تمام موارد ایمنی، با استفاده از پمپت پاستور پلاستیکی سه نمونه ی بزاق هرکدام به میزان ۰/۵ تا ۱ میلی لیتر به فاصله ی زمانی ۳-۶ ساعت گرفته شود و درون یک ظرف کاملاً دربسته تمیز بدون هیچ نگهدارنده ای و با رعایت زنجیره ی دمایی سرد به آزمایشگاه انتقال داده شود. آسپیراسیون تراشه و خلط برای آزمایش هاری مناسب نیست. آزمایشاتی که بروی این نمونه ها، انجام می شود، عبارتند از: آزمایش تشخیص مولکولی RT-PCR به منظور تشخیص RNA ویروسی و کشت نمونه بزاق به منظور جداسازی ذرات عفونی ویروس.

**نمونه بیوپسی پوست:** یک نمونه نسبتاً ضخیم پوست به قطر ۵ تا ۶ میلی متر بایستی از ناحیه خلفی گردن در قسمت حدفاصل رویش مو، گرفته شود. نمونه بیوپسی پوست بایستی حداقل حاوی ۱۰ عدد فولیکول مو با عمق مناسب باشد که شامل اعصاب پوستی در قاعده فولیکولها است. بیوپسی های تهیه شده را بایستی به روی یک قطعه کوچک گاز استریل مرطوب ( بدون آغشته بودن به محیط انتقال و یا رقیق کننده) گذارده و این مجموعه را درون یک ظرف انتقال کاملاً دربسته قرارداد و با حفظ زنجیره ی دمایی سرد ارسال نمود. تستهای قابل انجام برای این نمونه عبارتند از: آزمایش ایمونوفلورسانس مستقیم و آزمایش تشخیص مولکولی RT-PCR.

**نمونه سرم و مایع مغزی - نخاعی:** حداقل به میزان ۰/۵ میلی لیتر سرم و مایع مغزی - نخاعی برای آزمایش بایستی تهیه شود. چنانچه بیمار قبلاً سابقه ایمونیزاسیون علیه هاری داشته باشد، بایستی نمونه سرمی دیگری نیز چند روز پس از اولین نمونه گیری از وی تهیه شود تا تیترا بالارونده آنتی بادی علیه هاری در وی مشخص گردد. تستهایی که روی این نمونه ها میتوان انجام داد عبارتند از: آزمون ایمونوفلورسانس غیرمستقیم و تست ارزیابی خنثی سازی ویروس.



شکل ۱۰،۱: پشت گردن (ناحیه مشکی) محل مناسبی برای بیوپسی پوست می باشد.

### □ تشخیص آزمایشگاهی

حتی مقدار کمی از RNA ویروس هاری موجود در بزاق، بافت مغز و/یا مایع مغزی نخاعی<sup>۱</sup> را می توان با استفاده از RT-PCR تشخیص داد؛ این روش ثابت کرده است که یک ابزار تشخیصی ارزشمند برای این بیماری می باشد. این روش، در ابتدا بر روی نمونه مایع مغزی نخاعی استفاده شد و پس از آن در بزاق برای تایید تشخیص بیماری هاری به کار رفت. برای آزمایش RT-PCR، بزاق را می توان با یک پیپت/قطره چکان استریل جمع آوری نمود. در یک مطالعه، بر روی بزاق و CSF نه (۹) نمونه از بیماران مبتلا به هاری تایید شده، تشخیص premortem هاری انجام شد؛ RT-PCR در پنج تن از نه نفر (۵۶٪) در بزاق و تنها در دو نفر (۲۲٪) در مایع مغزی نخاعی تایید شد. در مقایسه، بیوپسی پوست برای آنتی ژن هاری ویروس با استفاده از روش فلورسنت-آنتی بادی در شش نفر از هفت نفر (۸۶ درصد) مثبت بود. این یافته ها نشان داد که هر دو نمونه ی بزاق و پوست جهت آزمایش تشخیص RNA ویروس هاری می توانند مفید باشند.

از ۲۰ مورد هاری انسانی تشخیص داده شده قبل از مرگ در ایالات متحده آمریکا بین سال های ۱۹۸۰ و ۱۹۹۶ RNA ویروس هاری در بزاق ۱۰ بیمار با روش RT-PCR تشخیص داده شد که این تعداد شامل سه نفری هم که ایزولاسیون ویروسی از بزاقشان منفی بود می شد. باید تاکید کرد که نتیجه ی منفی آنتی ژن یا RNA هرگز احتمال بیماری هاری را به طور قطعی رد نمی کند و اگر شک بالینی قوی است، این آزمون باید تکرار شود.

تشخیص قبل از مرگ<sup>۲</sup>، نیازمند چندین نمونه نظیر بزاق، بیوپسی پوست، نمونه مغزی نخاعی CSF و سرم می باشد، زیرا حساسیت یک نمونه منفرد گرفته شده، محدود بوده و آزاد سازی ذرات ویروسی<sup>۳</sup> بطور متناب صورت می گیرد.

<sup>1</sup> CSF

<sup>2</sup> intra-vitam

<sup>3</sup> Shedding

- آزمایش های بیوشیمیایی و خون شناسی معمولا طبیعی بوده گرچه ممکنست کاهش سدیم خون بطور ثانویه ناشی از ترشح نامتناسب هورمون آنتی دیورتیک، دیده شود.

- آنالیز مایع مغزی نخاعی (CSF) معمولا در هاری انسانی غیر طبیعی است. افزایش تعداد گلبولهای سفید خون در ۵۹٪ موارد، در هفته اول بیماری و در ۸۷٪، بعد از هفته اول بیماری، در مایع مغزی نخاعی دیده می شود. شمارش گلبولهای سفید خون معمولا کمتر از ۱۰۰ سلول. (بطور میانگین ۵ تا ۳ گلبول سفید) در هر میکرولیتر مایع مغزی نخاعی بوده و اکثر گلبولهای سفید از نوع سلولهای تک هسته ای می باشند. غلظت پروتئین مایع مغزی نخاعی ممکنست، به میزان کمی افزایش یافته. و معمولا به کمتر از ۱۰۰ میلیگرم در صد و میزان گلوکز آن در محدوده طبیعی باشد با اینحال کاهش گلوکز مایع مغزی نخاعی، گاهگاهی گزارش شده است.

- آنتی بادی خنثی کننده علیه ویروس هاری معمولا در بیماران غیرایمن، تا هفته دوم بیماری و یا حتی تا اواخر دوره بیماری در خون دیده نشود و ممکنست بیمار، بدون داشتن سطح سرمی آنتی بادی ضد هاری قابل تشخیص در خون، از بیماری هاری فوت کند حساسیت مجموعه آزمایشات صورت گرفته فوق الذکر بستگی به کیفیت نمونه گرفته شده، زمان نمونه گیری و مهارت تشخیص دارد. بطور کلی، در بیماری که قبلا سابقه دریافت واکسن و یا سابقه دریافت سرم ایمونوگلوبولین هاری را نداشته است، تشخیص حضور آنتی بادی اختصاصی علیه هاری در سرم، تایید کننده بیماری هاری است ولی در بیماری که قبلا واکسینه شده و مشکوک به هاری می باشد، بایستی نمونه دوم سرمی دیگری پس از چند روز از وی گرفته شده تا نشاندهنده تیتراژ بالارونده آنتی بادی و تایید هاری باشد، در غیر اینصورت، تشخیص هاری منتفی می گردد. آنتی بادی ضد ویروس هاری در مایع مغزی نخاعی، پس از تشکیل در سرم، ایجاد شده و معمولا تیتراژ کمتری نسبت به سرم دارد. تیتراژهای بسیار بالای آنتی بادی ضد ویروس هاری در مایع مغزی نخاعی به عنوان شواهدی دال بر انسفالیت ناشی از هاری در بیماران واکسینه تلقی و تفسیر می گردد.

- گاهگاهی ویروس هاری ممکنست از بزاق و بندرت از رسوب ادرار و یا مایع مغزی نخاعی جدا می گردد. جداسازی ویروس هاری غالبا در اوایل بیماری، قبل از آشکار شدن آنتی بادیهای خنثی کننده در سرم امکانپذیر بوده زیرا این آنتی بادیها، یک خاصیت اتواستریلیزاسیون بافتی دارند.

- آنتی ژن ویروس هاری ممکن است قبل از مرگ با تکنیک آنتی بادی فلورسانت در برشهای فریز شده بافتی از بیوپسی های پوستی نشان داده شوند. چندین بیوپسی پوستی که حاوی فولیکولهای متعدد مو می باشند توسط رنگ آمیزی آنتی بادی فلورسنت رنگ آمیزی می شوند تا آنتی ژن ویروسی موجود در سلولهای اعصاب حسی ناحیه مذکور، تشخیص داده شوند. شناسایی آنتی ژن ویروسی، همچنین در گستره های تهیه شده از

تماس لام های شیشه ای با قرنیه چشم صورت می گیرد ولی حساسیت این روش نمونه گیری، پایین بوده و نتایج مثبت کاذب ممکنست ایجاد گردد.

- تشخیص RNA ویروس هاری : مقادیر کم RNA ویروس هاری از نمونه های بزاق، بافت مغزی و یا مایع مغزی نخاعی با استفاده از تکنیک واکنش زنجیره ای پلی مرز معکوس RT-PCR تکثیر و جداسازی می گردد. این تکنیک ، یک ابزار ارزشمند تشخیص هاری است که در ابتدا برای تایید هاری در نمونه های مایع مغزی نخاعی و متعاقبا برای تایید تشخیص هاری در نمونه های بزاق استفاده گردید.

نمونه بزاق برای آزمون RT-PCR را میتوان توسط یک پی پت ظریف جمع کننده اشک چشم Eye dropper جمع آوری نمود. احتمال تشخیص هاری توسط تکنیک RT-PCR، با استفاده از نمونه های بزاق بیماران قبل از مرگ، بیشتر از نمونه های مایع مغزی نخاعی آنها می باشد. درمقایسه، چنین می توان نتیجه گیری نمود که حساسیت نمونه های بزاق با روش ۱۰۰ درصد بوده ، البته بشرطی که حداقل ۳ نمونه متوالی از بیمار گرفته شود و از نمونه های بزاق برای آزمون RT-PCR و از نمونه های بیوپسی پوست برای آزمایش تشخیص هاری به روش ایمونوفلورسانس میتوان استفاده نمود.

بایستی این نکته مهم را در نظر داشت که نتیجه منفی آزمون تشخیص آنتی ژن ویروس هاری و یا RNA ویروسی، تشخیص بیماری را رد نمی کند چنانچه گمانه زنی های بالینی بیماری ، دال بوجود بیماری است، بایستی این آزمون ها مجددا تکرار گردند.

**بافت مغزی:** حضور اجسام نگری در نرون های مغزی، یک یافته آشکار و شاخص مشاهده شده در روشهای رنگ آمیزی بافتی روتین است ولی ممکن است این اجسام داخل سیتوپلاسمی در داخل سلولهای آلوده دیده نشوند. بافت مغزی پس از مرگ بیمار، توسط تکنیک آسپیراسیون سوزنی از درون حفره چشمی و یا سوراخ بزرگ پس-سری جهت انجام آزمون جداسازی ویروس هاری، شناسایی آنتی ژن ویروسی (توسط تکنیک ایمونوفلورسانس و یا رنگ آمیزی ایمونوپراکسیداز) و یا جداسازی RNA ویروسی (توسط RT-PCR و یا تکنیک هیبریداسیون In situ) صورت گیرد.

## □ روش نمونه گیری مغز پس از مرگ

برای انجام این کار مواد، وسایل و محلول های زیر مورد نیاز است:

○ نمونه مغز بیمار فوت شده مشکوک به ابتلا به بیماری هاری: این نمونه از متوفیان در بیمارستان ها و یا مراکز پزشکی قانونی تهیه می گردد. نمونه مغز تهیه شده، پس از نمونه برداری طبق این دستور العمل جهت تشخیص، به آزمایشگاه کشوری تشخیص هاری و مرکز رفرانس WHO، انستیتو پاستور ایران ارسال می گردد.

- محلول ها و مواد شیمیایی مورد استفاده:
- گلیسرین ۵۰٪ در محلول PBS ( به ضمیمه تهیه محلول گلیسرین رجوع شود).
- وسایل مورد نیاز:
- کیت ارسال نمونه هاری
- وسایل استاندارد کالبد گشایی شامل ماشین موتراشی، چاقو، اره، استخوان بر.
- رعایت تمامی نکات ایمنی اعم از پوشیدن دستکش لاستیکس ضخیم مخصوص اتوپسی و عینک محافظ چشم ها به منظور ممانعت از آلودگی هنگام نمونه برداری ضروری است.
- فرم ارسال نمونه های مغزی مشکوک به هاری به شماره 63-LA-FO-004 تکمیل و به همراه نمونه در بسته بندی جداگانه، به آزمایشگاه کشوری تشخیص هاری و مرکز رفرانس WHO ارسال گردد.
- نمونه های مغزی را از بافت تازه مغز، بدون قرار دادن در محلول فیکساسیون از قبیل فرمالین تهیه کنید. به نمونه های مغزی، نباید هیچگونه مواد نگهدارنده اضافه گردد.
- ۱) در هنگام نمونه برداری نبایستی به نمونه ها آسیبی مانند له شدگی وارد گردد.
- ۱) نمونه مغز تهیه شده بایستی به ابعاد ۱\*۱\*۱ سانتی متر بوده و ترجیحا" آن را از ساقه مغز که برای تشخیص مناسبتر است، تهیه کنید.
- ۱-۸-۱) از سایر بافت ها مانند مخچه، پونز، مدولا، هیپو کامپ و طناب نخاعی نیز می توانید نمونه برداری کنید.
- ۱) ۳) نمونه های تهیه شده را در محلول گلیسرول ۵۰٪ قرار دهید( به ضمیمه تهیه محلول گلیسرین رجوع شود).
- ۱) ۴) نمونه های مغزی تهیه شده را در دمای  $4 \pm 2$  درجه سانتی گراد نگهداری کنید.
- ۱) ۵) نمونه ها را باید با حفظ زنجیره سرد و در دمای  $4 \pm 2$  درجه سانتی گراد به آزمایشگاه کشوری و مرکز رفرانس WHO مستقر در انستیتو پاستور ایران انتقال دهید.
- ۱-۱۱-۱) در صورت عدم ارسال سریع، نمونه ها را باید در دمای  $20 \pm 2$  درجه سانتی گراد یا پایین تر نگهداری کنید.

۱-۱۱-۲) نمونه ها به هیچ عنوان حین انتقال نباید باز شوند.

۱-۱۱-۳) نمونه ها را حتی المقدور، بر روی یخ خشک در هنگام انتقال قرار دهید.

۱ ۶) نمونه ها را باید در ظروف در بسته استریل شده و غیر قابل نفوذ ارسال کنید، به طوریکه چیزی به آن وارد نشده و یا شیرابه نمونه از آن خارج نگردد.

بر روی نمونه ها حتماً آدرس کامل فرستنده و گیرنده، شماره تماس ثابت و همراه و همچنین عبارت "نمونه انسانی مشکوک به هاری" قید کنید.

### □ تشخیص های افتراقی

بیماری هاری بایستی از دیگر مواردانسفالیت حاد پیشرونده ، علی الرغم وجود سابقه مشخص مواجهه با موارد مشکوک و یا گزش توسط حیوان، تمایز داده شود. در این ارتباط، انسفالیت های ناشی از آربوویروسها (انسفالیت ژاپنی، ویروس وست نایل<sup>۱</sup>)، انسفالیت ناشی از ویروس Nepah، آنتروویروسها و ویروس هرپس، انسفالیت ناشی از پورفیری حادکبدی<sup>۲</sup>، انسفالیت ناشی از سوء مصرف موادی نظیر الکل، سندرم حاد سروتونین، سندرم گیلن باره، عوارض ناشی از مصرف واکسن های هاری تهیه شده در نسج مغزی ، سکتة های مغزی، سرع و توده های داخل مغزی را بایستی در نظر داشت.

علائم بالینی در فاز اولیه ممکنست با برخی از بیماریهای عفونی نظیربیماریهای غیراختصاصی ویروسی، مونونوکلئوزیس ، باکتری می اولیه ویا مننژیت اشتباه شود. تشخیص افتراقی به این نکته بسیار وابسته خواهد بود که آیا بیمار فرم انسفالیتیک ویا فرم فلجی بیماری را از خود نشان خواهد داد.

چنانچه بیمار، مجموعه ای از علائم و نشانه های انسفالیت را از خود نشان میدهد ، بایستی آن را از سایر بیماریهای عفونی رایج نظیر انسفالیت ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس ویا ویروس وست نایل و نیز بیماریهای غیرعفونی دیگر نظیر واسکولیت سیستم اعصاب مرکزی و آنسفالوپاتی متابولیک و یا سمی متمایز نمود. با تمام این تفسیرها، بیماری هاری را میتوان با علائمی نظیر ترس از آب (هیدروفوبی)، ترس از هوا (آئروفوبی)، اختلال در بلع، ضعف و سستی از انسفالیت های مذکور افتراق نمود.

سایر علل سفتی عضلانی که در بیماری هاری نیز دیده شده و ممکن است اشتباه گردند عبارتند از: کزاز، اختلال در انقباض عضلانی ناشی از داروی فنوتیازین و مسمومیت با استریکنین می باشند.

<sup>1</sup> West Nile

<sup>2</sup> Acute hepatic porphyria



بیمارانی که دچار هذیان می باشند نیز ممکن است علائم آژیتاسیون (رعشه)، لرزش و توهم رانیز از خود نشان دهند، ولی با عدم بروز علائم هیدروفوبی و آنروفوبی از بیماری هاری متمایز می گردند.

فرم فلجی بیماری ممکنست با سندرم گیلن باره ، بیماری فلج اطفال (پولیومیلیت)، فلجی ناشی از ویروس وست نایل و میلیت (التهاب عصب) حاد اشتباه گردد. بیماران مبتلا به پولیومیلیت مشکل در اعصاب حسی نداشته و با شروع فلجی، معمولاً تب نخواهند داشت.

از دیگر بیماریهایی که بایستی از بیماری هاری افتراق داد عبارتنداز: پلی نوروپاتی های حاد، بیماریهای ناشی از اتصال عصب-عضله و سایر فرآیندهایی که بروی طناب نخاعی تاثیرگذار می باشند

#### □ منابع

1. CDC site. [http://www.cdc.gov/rabies/specific\\_groups/doctors/ante\\_mortem.html](http://www.cdc.gov/rabies/specific_groups/doctors/ante_mortem.html).
2. Jackson, A. C. "Rabies." Handb Clin Neurol. 2014.
3. MacLachlan, N. J. and E. J. Dubovi, Eds. (2011). Fenner's Veterinary Virology. USA, Academic Press.
4. Lyles D, Rupprecht C. Rhabdoviridae. Fields virology. 2007.

## بخش ۱۱:

### درمان و پیشگیری

#### □ درمان

درمان مؤثر برای موارد مبتلا به هاری وجود ندارد، ولی یک دستورالعمل به نام میلواکی<sup>۱</sup> برای درمان موارد مبتلا پیشنهاد شده است. اولین موردی که با این دستورالعمل تحت درمان قرار گرفت شامل یک دختر ۱۵ ساله می-باشد که یک ماه قبل از بروز علائم بیماری توسط خفاش مورد گزش قرار گرفته بود و با این روش بهبودی پیدا کرده است. این بیمار با علائم تب، ضعف، تحریک پذیری، حرکات غیرارادی در اندامها و اختلال تکلم مراجعه کرده و بیمار با دوز بالای میدازولام و کتامین تحت درمان قرار گرفت. درمان ضدویروسی با ریباورین و آمانتادین نیز تجویز شد. واکسن و ایمونوگلوبولین تجویز نشد، چون قبلاً واکنش ایمنی در سرم و مایع مغزی نخاعی وجود داشت. بیمار پس از ۷۶ روز با علائم دائمی حرکات کره‌ای و غیرطبیعی و پرشی از بیمارستان ترخیص شد. ۲۷ ماه پس از آن بیمار وارد دانشگاه شد و به طور عادی به زندگی روزانه ادامه داد و فقط عوارض خفیف عصبی به جای مانده بود. تا کنون فقط چند مورد تحت درمان فوق قرار گرفتند و بهبودی پیدا کرده‌اند اما اغلب موارد درمان شده فوت کرده‌اند. تا داده‌های بیشتری به دست نیامده هنوز به طور معمول درمان فوق توصیه نمی‌شود.

علی‌رغم مراقبت‌های شدید و عالی، میزان کشندگی هاری ۱۰۰٪ است و اغلب بیماران در طی چند روز تا چند هفته از شروع بیماری فوت می‌کنند. از سال ۲۰۰۴ فقط ۳ مورد بهبود یافته توضیح داده شده است. همه‌ی آن‌ها در هنگام بروز علائم آنتی‌بادی اختصاصی هاری در سرم و مایع مغزی نخاعی در هنگام بروز علائم داشته‌اند ولی آنتی‌ژن‌های ویروسی یا RNA شناسایی نشده است. این یافته‌ها ممکن است عوامل مناسب در پیش‌آگهی بیماری باشند. شناخت بهتر بیماری‌زایی ویروس، اثر داروهای ضد ویروسی، و تجربه بر روی حیوانات آزمایشگاهی برای اقدامات درمانی در آینده لازم است.

#### □ پروتکل درمان هاری انسانی

هاری بیشترین میزان کشندگی را در بین سایر بیماری‌های عفونی دارد. وقتی علائم بالینی بیماری آغاز می‌شود درمان موثری برای هاری وجود ندارد. همراه مراقبت شدید، اقدامات تجربی شامل تجویز ویدارابین، واکسیناسیون کشت سلولی، اینترفرون لوکوسیت انسانی، RIG وریدی یا داخل مایع مغزی نخاعی، گلوبولین آنتی موسیت، پرانوبکس، ریباورین، کتامین، و دزبالای استروئید استفاده می‌شود. آغاز

<sup>1</sup> Milwaukee protocol

واکسیناسیون هاری بعد از شروع نشانه های بالینی در بیماران با تشخیص قطعی هاری توصیه نمی شود و ممکن است زیان آور باشد.

تنها شواهدی از زنده ماندن ۶ بیمار در دست است. در ۵ مورد از این افراد واکسن هاری را قبل از شروع بیماری دریافت کرده بودند. فقط یک نفر هیچگونه سابقه واکسیناسیون ندارد. به جز این موفقیت ها هاری غیر قابل درمان است. درمان هاری هنوز یک چالش بزرگ است. تشخیص سریع قبل از مرگ در اولویت است. وقتی تشخیص قطعی شد، مراقبت های اولیه بایستی مورد توجه قرار گیرد، مراقبت مناسب، خواب کردن بیمار و تسهیل درمان مناسب بایستی مورد توجه قرار گیرد. خواب کردن بیمار به دلیل آژیته شدن بیماران ضروری است. به ویژه تحریک پذیری با صدای بلند، جریان هوا، نور، صدا و آب به ویژه در طی فاز نورولوژیک حاد بیماری وجود دارد. به جز وضعیت بالینی که با گسترش انسفالیت رخ می دهد در طی دوره های نوسانی از سلامتی و هشپاری تا استرس بیمار ممکن است جزیی با ترومای سایکولوژیکال منجر به از بین رفتن یک حس و یا ناامیدی از پروگنوز بیماری. چون درمان های قطعی فراهم است کارکنان درمانی یا متخصصین باید درمان های تجربی را در نظر بگیرند.

هاری، به منظور جلوگیری از ورود ویروس به سیستم اعصاب مرکزی که منجر به مرگ میشود را انجام داد. این اقدامات بترتیب عبارتند از:

۱. درمان موضعی زخم بلافاصله پس از وقوع مواجهه.

۲. تزریق واکسن هاری موثر بر اساس معیارهای سازمان بهداشت جهانی و

۳. استفاده از سرم ایمونوگلوبولین هاری در صورتی که نیاز باشد.

درمان موثر بلافاصله پس از وقوع مواجهه میتواند از بروز علائم بالینی و مرگ ممانعت کند. در سراسر جهان، پروفیلاکسی پس از تماس در ۱۰-۱۲ میلیون کودک سالانه انجام می شود.

#### □ درمان موضعی زخم

این درمان شامل اقدامات کمک های اولیه ای است که درمورد زخم انجام می گیرد. شستن زخم ها با آب حداقل به مدت ۱۵ دقیقه با صابون، شوینده، پویدین آیوداین و یا با سایر ترکیباتی که بتواند ویروس را بکشد، بایستی بلافاصله صورت گیرد.

## □ تزریق واکسن هاری

تزریق واکسن هاری بستگی به شدت زخم حاصله از مواجهه با حیوان مضمون دارد. برنامه واکسیناسیون ضد هاری براساس نوع مواجهه درجدول زیر آورده شده است.

### جدول ۱-انواع مواجهه و درمان های توصیه شده

---

طبقه بندی انواع مواجهه با حیوان مشکوک به اقدامات درمانی پس از مواجهه هاری

---

**گروه I:** لمس کردن یا غذادادن به حیوان مشکوک، هیچ درمانی نیاز نیست.

لیسیدن پوست سالم توسط حیوان مشکوک

---

تزریق بلافاصله واکسن و درمان موضعی زخم

**گروه II:** گازگرفتن پوست

خراشیدگی کوچک و کم

ساییدگی بدون خونریزی

---

**گروه III:** گزیدگی ها و خراشیدگی منفرد و یا تزریق بلافاصله واکسن و سرم ایمونوگلوبولین

متعددعمیق پوست، لیسیدن پوست آسیب دیده، آلوده هاری و درمان موضعی زخمها  
شدن غشاهای مخاطی با بزاق حیوان مشکوک و

مواجهه با خفاش، گزش یا خراشیدگی با خفاش

---

## □ روشهای تزریق واکسن هاری

الف) روش های تزریق داخل عضلانی واکسن هاری:

۱. یک دوز واکسن ( که بنابر نوع واکسن بکاررفته حجمی معادل ۱ ویا ۰,۵ میلی لیتر دارد) را بایستی در روزهای ۰، ۳، ۷، ۱۴ و ۲۸ ( یا ۳۰ ) در داخل عضله بازویی تزریق گردد. درمورد اطفال و بچه های کوچکتر می توان تزریق واکسن را در عضله چهارسر ران تزریق کرد. هرگز نبایستی واکسن هاری را درعضله سرین (عضله پایی بالای ران) تزریق کنید.

۲. روش خلاصه شده چندجایی<sup>۱</sup>: این روش ، به صورت روش ۱-۱-۲ نمایش داده می شود، بدین معنی که در روز اول مراجعه (روز ۰)، دو دوز واکسن ، یکی در بازوی چپ و دیگری در بازوی راست تزریق می گردد. سپس یک دوز دیگر واکسن در روز ۷ و بالاخره دوز آخر واکسن در روز ۲۱ تزریق خواهد شد.

روش ۱-۱-۲ یک پاسخ تولید آنتی بادی زودرسی را به سیستم ایمنی بدن القاء می نماید و بخصوص در مواردی که در درمان پس از مواجهه، نیازی به تزریق سرم نباشد (مواجهه گروه II) موثر می باشد.

☞ نکته:

- از واکسن PCEC برای تزریقات داخل عضلانی و از واکسن Purified Vero Cell برای تزریق داخل جلدی می توان استفاده نمود.

- در صورت نیاز همزمان با تزریق واکسن هاری، بادر نظر گرفتن وضعیت ایمنی بیمار علیه کزاز، بایستی از واکسن کزاز و یا سرم ایمن ضدکزاز نیز در بیماران هارگزیده استفاده نمود.

### ب) روش تزریق زیرجلدی واکسن:

به منظور کاهش هزینه درمان پس از مواجهه، از روش تزریق چند جایی زیرجلدی استفاده می شود. در کشور تا بلند از واکسن Purified Vero Cell بطور داخل جلدی در درمان بیش از ۷۰۰۰۰ نفر، برای مدت چندین سال است که استفاده می شود. از این روش درمانی از سال ۱۹۹۵ در سریلانکا و از سال ۱۹۹۷ در فیلیپین استفاده می شود. این روش واکسیناسیون نیاز به آموزش مناسب کارکنان درمانی، به منظور حصول اطمینان از نحوه صحیح نگهداری و تزریق واکسن دارد. الباقی واکسن باقیمانده در ویال آن را می توان به مدت ۶ ساعت پس از حل نمودن آن ، در دمای ۲ تا ۸ درجه یخچال نگهداری نمود.

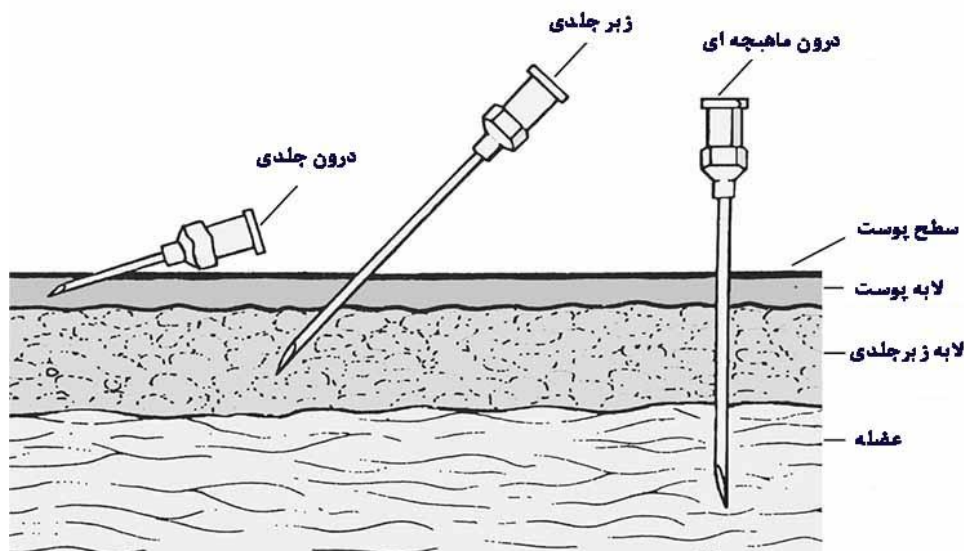
تزریق داخل جلدی را نبایستی برای تمامی بیماران استفاده نمود بدین صورت که در مورد بیمارانی که دچار ضعف سیستم ایمنی بوده و یا از استروئیدها و یا داروی ضد مالاریا استفاده می کنند ، نبایستی از این روش برای واکسیناسیون استفاده کرده و به جای آن از روش داخل عضلانی بایستی استفاده نمود. در مورد افرادی که از داروی ضد مالاریا استفاده می کنند، چنانچه از روش داخل جلدی برای واکسیناسیون آنها استفاده میشود، بایستی مصرف این دارو را حداقل به مدت یک ماه به تعویق بیندازند. پس از اتمام واکسیناسیون در مورد گروه های فوق الذکر، با اندازه گیری تیترا آنتی بادی ضدهاری در سرم این افراد، بایستی از ایمن شدن آنها اطمینان حاصل نمود.

<sup>1</sup> Abbreviated multisite

**روش ۲ جایی داخل جلدی<sup>۱</sup>:** این روش واکسیناسیون به صورت ۱-۱-۰-۲-۲-۲ و برای تزریق زیرجلدی واکسنهای Rabipur TM و Verorab TM, Imovax TM, Rabies Vero TM, TRC Verorab و بکار می رود. به این ترتیب که مقدار ۰,۱ میلی لیتر از واکسن را به صورت داخل جلدی تزریق می کنند.

### ج) روش تزریق توام واکسن و سرم ایمونوگلوبولین هاری:

این روش درمانی در هشتمین گزارش کارشناسان سازمان بهداشت جهانی به تصویب رسید. تزریق همزمان واکسن و سرم در مورد زخم های گروه III کاربرد دارد. ایمونوگلوبولین با منشاء انسانی را بایستی به میزان ۲۰ واحد بین المللی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن و ایمونوگلوبولین با منشاء اسبی را به میزان دو برابر (۴۰ واحد) همزمان با تزریق اولین دوز واکسن هاری، در اطراف و داخل زخم ها بطور عمقی و الباقی آن در عضوی دورتر از محل تزریق واکسن، بطور داخل عضلانی تزریق نمود. حساسیت نسبت به ایمونوگلوبولین با منشاء اسبی، بایستی قبل از تزریق آن مورد بررسی قرار گیرد. دراین ارتباط، پزشک بایستی آمادگی لازم جهت مواجهه با واکنش های آنفیلکتیک (بروز شوک) را داشته و اقدام مقتضی را به عمل آورد.



شکل ۱: شکل شماتیکی از روش های گوناگون تزریق

☞ نکته:

زخم های گروه II و III بعنوان موارد محتمل هاری تلقی شده که نیاز حتمی به درمان پس از مواجهه دارند. ریسک این موارد هنگامی افزایش می یابند که:

۱. حیوان گزنده بعنوان یکی از مخازن و یا گونه های ناقل بیماری محسوب شوند.

<sup>۱</sup> 2-site intradermal

۲. حیوان گزنده ، بیمار بنظر رسیده و یا رفتار غیرطبیعی داشته باشد.

۳. زخم و یا غشاءهای مخاطی با بزاق حیوان آلوده شده باشد.

۴. گزش حیوان بدون تحریک قبلی آن صورت گرفته باشد.

۵. حیوان گزنده قبلا واکسینه نشده باشد.

درکشورهای **در حال توسعه**، وضعیت واکسیناسیون حیوان گزنده **نبایستی** در هنگام تصمیم گیری در شروع واکسیناسیون پس از مواجهه در نظر گرفته شود.

چنانچه حیوان گزنده سگ و یا گربه باشد، اگر این حیوانات پس از پایش ۱۰ روزه ، سالم باقی ماندند، بایستی واکسیناسیون پس از مواجهه افراد، متوقف گردد درغیراینصورت، درمان واکسیناسیونی می بایست کامل گردد و یا اینکه در طی این مدت ، حیوان مرده و نمونه مغز آن جهت تایید هاری، آزمایش شود. در صورت منفی شدن آزمایش نهایی تشخیص هاری، بایستی درمان واکسیناسیونی نیز متوقف شود.

بطور کلی و در صورت امکان، نمونه مغز هر حیوان گزنده را می بایست پس از وقوع مواجهه ، برای تایید آزمایشگاهی ارسال نمود.

درمورد کسانی که قبلا سابقه مواجهه با هاری را داشته و درمان کامل ۵ نوبتی واکسیناسیون پس از مواجهه با هاری را دریافت داشته و یا کسانی که قبلا واکسیناسیون ۳ نوبتی قبل از مواجهه با هاری را دریافت داشته اند، چنانچه مجددا با هاری مواجهه شوند، فقط ۲ دوز واکسن در روزهای ۰ و ۳ باید دریافت کرده و در این موارد، تزریق سرم ایمونوگلوبولین لازم نیست. این قانون درمورد کلیه کسانی که تیتراآنتی بادی ضد هاری در سرمشان بیش از ۵/۱ واحد بین المللی در هر میلی لیتر می باشد نیز صادق است.

#### □ برنامه واکسیناسیون در صورت عدم مراجعه به موقع

جامعه را بایستی به طور دقیق آموزش داد تا بلافاصله پس از حیوان گزیدگی مراجعه نمایند، به هر حال تا ۴۸ ساعت پس از حیوان گزیدگی یک دوز واکسن تزریق می شود ولی پس از ۴۸ ساعت دو دوز واکسن در روز اول تزریق می شود.

بیشتر تاخیرها در برنامه واکسیناسیون نیاز به آغاز مجدد واکسیناسیون ندارد. برای تغییرات کوچکی که در برنامه واکسیناسیون اتفاق می افتد، واکسیناسیون طبق برنامه زمانبندی قبلی ادامه می یابد به طوری که بیمار در برنامه قرار گیرد. برای مثال، اگر بیمار تزریق روز هفتم را از دست داد و در روز ۱۰ مراجعه کرد، تزریق روز هفتم باید تجویز و برنامه ادامه یابد و فاصله های زمانی طبق برنامه زمانبندی شده رعایت می شود. در این مورد

تزریق بقیه دوز های واکسن باید در روزهای ۱۷ و ۳۱ تجویز شود. وقتی تغییرات قابل توجهی در برنامه اتفاق افتاد، و تکمیل ۵ نوبتی واکسیناسیون لازم باشد وضعیت ایمنی باید با انجام تستهای سرولوژیک بررسی شود. به هر حال ادامه واکسیناسیون طبق برنامه لازم است.

شکست پیشگیری پس از مواجهه با واکسن های کشت سلولی و HRIG که برای همه تزریق می گردد تا کنون اتفاق نیافتاده است ولی شکست وقتی رخ داده است که برنامه پیشگیری پس از مواجهه با تاخیر انجام شود یا میزان کمتری RIG تجویز شده باشد همچنین در افرادی که مورد هار گزیدگی قرار گرفته اند و تمیز کردن زخم به میزان کافی انجام نشده یا واکسن هاری را در عضله دلتوئید دریافت نکرده اند (به عنوان مثال واکسن در ناحیه باسن تجویز شده باشد) یا میزان کافی RIG در اطراف زخم تزریق نشده است پیشگیری پس از مواجهه گزارش شده است..

تاخیر های طولانی بین زمان گزش و آغاز پیشگیری بسیار مهم است بخصوص زخم های شدید در سرو گردن که ممکن است به سیستم عصبی از طریق نوروتروپیسیم سریع ویروس راه یابد.

## □ درمان پیش گیرانه پیش از مواجهه<sup>۱</sup>

واکسیناسیون قبل از مواجهه ایمنی بدن را نسبت به هاری افزایش داده و همچنین در صورت بروز مواجهه مدیریت مواجهه ساده تر بوده و نیاز به تزریق سرم به فرد نخواهد بود. بعلاوه درمان پیشگیرانه باعث حفاظت فرد در مورد موارد مواجهه نامشخص می باشد. پیشگیری از ابتلا به هاری پیش از مواجهه به دلایل مختلف زیر تجویز می شود:

۱ - واکسیناسیون پیش از مواجهه سایر اقدامات مورد نیاز پس از گزش را حذف نمی کند بلکه با حذف تزریق سرم ضد هاری RIG و کاهش تعداد تزریقات اقدامات پیشگیری را ساده می کند. این موضوع به ویژه برای افراد در معرض خطر هاری در نواحی که امکانات ایمن سازی در دسترس نیست یا کامل نیست، یا فرآورده های بیولوژیک قابل اطمینان (واکسن های نسجی) در دسترس نیست، اهمیت دارد.

۲ - پیشگیری پیش از مواجهه ایجاد ایمنی نسبی می کند و برای افرادی که پیشگیری پس از تماس با تاخیر انجام می شود ممکن تاثیر داشته باشد.

پیشگیری پیش از مواجهه در افراد پر خطر که ممکن است تماس های غیر قابل مشخصی داشته باشند کاربرد دارد. واکسیناسیون پیش از مواجهه بایستی برای افراد پر خطر انجام شود مثل دامپزشکان و کارکنان دامپزشکی ها، مربی حیوانات، کارکنان مراکز تحقیقاتی در زمینه هاری و کارکنان این آزمایشگاه ها. همچنین

<sup>1</sup> Pre- exposure Prophylaxis



برای افرادی که فعالیت‌هایشان منجر به تماس‌های مکرر با حیوانات اهلی یا حیوانات وحشی، خفاش‌ها، راکون‌ها، گربه‌ها، راسو‌ها، سگ‌ها و در معرض خطر سایر گونه‌های حیوانی هستند بایستی انجام شود. علاوه بر این بعضی از مسافران بین‌المللی که به مناطق آندمیکی سفر می‌کنند که واکسن و ایمونوگلوبولین در دسترس نیست و ممکن است در معرض خطر باشند ممکن است واکسیناسیون پیش از مواجهه نیاز داشته باشند. به طور کلی برای مسافرینی که به مناطق غیر آندمیک سفر می‌کنند توصیه نمی‌شود. و آموزش آن‌ها در خصوص پیشگیری از حیوان‌گزیدگی اهمیت بیشتری دارد. به عنوان مثال مسافرینی که به جنگل‌های آمازون سفر می‌کنند، با توجه به اینکه خفاش‌های خونخوار در این مناطق زندگی می‌کنند و از سوی دیگر واکسن و سرم‌های به راحتی در دسترس وجود ندارد بنابراین قبل از سفر به این مناطق باید واکسیناسیون قبل از مواجهه را دریافت کنند. این موضوع بخصوص برای کودکان بسیار باید اهمیت داده شود. کودکانی که در نواحی آندمیک زندگی می‌نند نیز از جمله افرادی هستند که توصیه می‌شود واکسیناسیون قبل از مواجهه را دریافت کنند. در حال حاضر کشور فیلیپین توصیه می‌کند کودکان در این کشور واکسیناسیون قبل از مواجهه را دریافت نمایند. در فیلیپین هاری سگ شایع است و دسترسی به واکسیناسیون هاری در برخی از مناطق ممکن نیست.

## □ افراد حساس و در معرض خطر هاری

دام‌پزشکان، دانشجویان دام‌پزشکی، کارکنان مراکز بهداشتی کنترل، درمان و واکسیناسیون هاری، پرسنل آزمایشگاه‌های تشخیصی و تحقیقاتی هاری و دانشجویان این مراکز، محیط بانان، جنگل بان‌ها، کوه و صخره نوردان، غارنوردان، طبیعت گردان، ... افرادی هستند که در معرض خطر بالاتری از سایر اعضای جامعه نسبت به ابتلا به هاری می‌باشند.

دام‌پزشکان، دانشجویان دام‌پزشکی، پرسنل مراکز بهداشتی، درمانی و تشخیصی هاری قبل از شروع به کار در این مراکز ملزم به دریافت سه نوبت واکسیناسیون پیشگیرانه هاری می‌باشند. سطح آنتی‌بادی اختصاصی و خنثی‌کننده علیه ویروس هاری بالاتر از ۵/۰ واحد، می‌تواند افراد را در مقابل ابتلا به هاری محافظت نماید. این افراد سالانه سطح آنتی‌بادی را بررسی و در صورت نیاز لازم است یک دوز واکسن یادآور دریافت نمایند.

در کشورهایی که بیماری هاری در جوامع حیوانی انزوتیک می‌باشد، محیط بانان، جنگل بان‌ها، کوه و صخره نوردان، غارنوردان، طبیعت گردان ... باید آموزش‌های لازم در ارتباط با نزدیک شدن به حیوانات، غذا دادن به حیوانات و خطرات ناشی را دریافت نمایند.

اغلب خفاش‌ها در مناطق تاریک و غارها زندگی می‌کنند. از ویژگی‌های بارز خفاش‌های آلوده به ویروس هاری، آلوده بودن به مدت طولانی و دفع ویروس در مدفوع می‌باشد. بنابراین مدفوع خفاش در محل زندگی آنها (غارها) انباشته و تنفس هوای این محل می‌تواند منجر به ابتلا به هاری شود. حتی نیازی به گزش توسط

خفاش نیست و افرادی که هوای چنین غاری را استنشاق کرده لازم است واکسیناسیون پس از مواجهه هاری را دریافت نماید. در جوامعی همچون کشورهای قاره امریکا، که ویروس هاری خفاشی وجود دارد غار نوردان آموزش های لازم را دریافت می نمایند. خفاش های خونخوار (ومپایر) که خاص قاره امریکا می باشد میزبان گونه خاص ویروس هاری است که می تواند انسان و سایر پستانداران را به بیماری هاری آلوده و باعث مرگ شوند. تاکنون در ایران گزارشی از وجود خفاش آلوده به هاری نشده است با این حال نیاز است در صورت بروز چنین اتفاقی غار نوردان اقدامات لازم را در جهت واکسیناسیون علیه هاری انجام دهند.

## □ واکسیناسیون پیش از مواجهه

واکسیناسیون جهت درمان قبل از مواجهه شامل سه نوبت دریافت واکسن می باشد که به دو صورت داخل عضلانی یا درون جلدی می تواند انجام شود. در ایران اغلب واکسیناسیون به صورت داخل عضلانی در عضله دلتوئید بازو انجام می گردد. در صورت تصمیم گرفتن انجام واکسیناسیون پیش از مواجهه در مورد فردی ۳ تزریق واکسن کشت سلولی به طور عضلانی در روزهای صفر، ۷، ۲۱ یا ۲۸ تزریق می شود. ایمنی زایی این روش تایید شده است.

## □ تزریق های یادآور پس از واکسیناسیون پیش از مواجهه

دوزهای یادآور دوره های برای افرادی که در مناطق اندمیک زندگی می کنند، همچنین مسافران مناطق اندمیک که قبلا درمان پیش یا پس از مواجهه دریافت کرده اند ضروری نمی باشد. فقط افرادی که شغلشان آنها را در معرض خطر دائمی یا متناوب ابتلا به هاری قرار می دهد نیاز است دزهای یادآور واکسن هاری را حتی در عدم وجود مواجهه مشخص دریافت نمایند. در صورت امکان مانیتور کردن آنتی بادی خنثی کننده در فرد به جای تزریق واکسن یادآور توصیه می شود.

افرادی که در آزمایشگاه تحقیقاتی بر روی ویروس هاری یا تولید واکسن کار می کنند، گروه در معرض خطر دائمی<sup>۱</sup> بوده و در معرض بیشترین خطر می باشند. این افراد باید هر شش ماه از نظر آنتی بادی خنثی کننده بررسی شوند و در صورت پایین بودن آنتی بادی خنثی کننده<sup>۲</sup> در سرم (زیر ۵,۰ واحد بین المللی) باید یک دز یادآور واکسن به طور عضلانی تزریق دریافت کنند.

افراد در معرض خطر مکرر<sup>۳</sup> شامل سایر کارکنان آزمایشگاه (برای مثال افرادی که آزمایش تشخیص هاری انجام می دهند)، غارنوردان، دامپزشکان و کارکنان آنان، کارکنان حیات وحش در مناطقی که هاری وجود دارد،

<sup>1</sup> Continuous

<sup>2</sup> Neutralizing

<sup>3</sup> Frequency

افرادی که با خفاش تماس دارند می باشند. در این افراد لازم است هر ۲ سال یک بار سطح آنتی بادی سرم بررسی شود. در این افراد در صورت پایین بودن آنتی بادی خنثی کننده در سرم فرد باید یک دز یادآور واکسن به طور عضلانی تزریق کند.

در صورتی که افراد در معرض خطر دائمی یا افراد در معرض خطر مکرر که پیشگیری پیش از تماس دریافت کرده است با ویروس هاری مواجهه شده اند حتی اگر سطح آنتی بادی سرم نیز بالا باشد باید دو تزریق واکسن در روزهای صفر و ۳ دریافت کنند. در جدول زیر برنامه واکسیناسیون پیشنهاد شده توسط سازمان جهانی بهداشت برای درمان پیشگیرانه قبل از مواجهه در جدول زیر ارائه شده است. از آنجایی که حافظه ایمنولوژیک ایجاد شده توسط واکسن هاری در اکثر افراد تا سالها وجود دارد، واکسن یادآور زمانی توصیه می شود که تیتراژ آنتی بادی خنثی کننده ضد هاری کمتر از ۵,۰ واحد بین المللی باشد.

### جدول ۲- برنامه واکسیناسیون برای پیشگیری قبل از مواجهه

نوبت واکسیناسیون	نحوه تزریق	تعداد تزریق
مراجعه اول	داخل عضله	واکسن VERO یا PCEC ( یک تزریق داخل عضله دلتوئید ) در روزهای صفر*، ۷ و ۲۱ یا ۲۸
یادآور ♣	داخل عضله	یک تزریق داخل عضله دلتوئید

\* روز صفر، روزی است که بیمار اولین تزریق واکسن را دریافت کرده است.

♣ افرادی که در معرض خطر دائمی هستند باید هر ۶ ماه یکبار سطح آنتی بادی خنثی کننده آنان اندازه گیری کنند ولی افرادی که در معرض خطر مکرر هستند هر دو سال یکبار آزمایش شوند در صورت پایین بودن آنتی بادی خنثی کننده در سرم رقیق شده به نسبت ۱/۵ باید یک یادآور واکسن به طور عضلانی تزریق شود.

### جدول ۳- راهنمای واکسیناسیون برای پیشگیری قبل از مواجهه

طبقه بندی خطر	ماهیت خطر	جمعیت در معرض خطر	توصیه های پیش از تماس
دائمی	ویروس به طور دائمی و اغلب در غلظت های زیاد	کارکنان آزمایشگاه های تحقیقاتی هاری	انجام واکسیناسیون پیش از تماس. تست

<p>سرولوژیک هر ۶ ماه یکبار و تزریق یادآور اگر تیتراژ آنتی بادی کمتر از میزان قابل قبول باشد. *</p>	<p>کارکنان تولید محصولات بیولوژیک هاری</p>	<p>وجود دارد، همچنین تماس های خاص که ممکن است تشخیص داده نشود وجود دارد. گزش، عدم گزش یا تماس با ذرات آئروسول</p>	
<p>انجام واکسیناسیون پیش از تماس. تست سرولوژیک هر دو سال یکبار و تزریق یادآور اگر تیتراژ آنتی بادی کمتر از میزان قابل قبول باشد. *</p>	<p>کارکنان آزمایشگاه های تشخیصی هاری، دامپزشکان و کارکنان دامپزشکی، کارکنان حیات وحش در نواحی که هاری بین حیوانات وجود دارد. کلیه کسانی که به طور شایع با خفاش ها در تماسند.</p>	<p>معمولا " مواجهه با یک عامل مشخص اتفاقی رخ می دهد اما ممکن است مواجهه مشخص نباشد. گزش، عدم گزش، یا مواجهه با ذرات آئروسول</p>	<p><b>شایع</b></p>
<p>یک دوره واکسیناسیون اولیه. نیاز به تستهای تشخیصی یا دز بوستر واکسیناسیون ندارد.</p>	<p>دامپزشکان، کارکنان مراکز نگهداری حیوانات (چهارپایان) در مناطقی که هاری شایع نیست یا نادر است. دانشجویان دامپزشکی، مسافری به نواحی که هاری آندمیک است و دسترسی فوری و مناسب به مراقبتهای پزشکی شامل فرآورده های بیولوژیک (واکسن)</p>	<p>مواجهه تقریبا همیشه به طور اتفاقی بامنشا شناخته شده وجود دارد مواجهه گزش یا غیر گزش</p>	<p><b>ناشایع (جمعیت قابل توجهی در معرض خطر باشند)</b></p>

	وجود ندارد.		
نیازی واکسیناسیون نیست.	همه افراد	مواجهه تقریباً همیشه به طور اتفاقی بامنشا شناخته شده وجود دارد مواجهه گزش یا غیر گزش	نادر ( جمعیت زیاد)

\* کمترین سطح انتی بادی خنثی کننده قابل قبول که قادر است موجب حذف ویروس شود در سرم رقیق شده به نسبت ۱:۵ بوسیله تست ممانعت کننده فلئورسنت سریع. تزریق یاد آور اگر تیترا کمتر از این سطح شود باید تجویز گردد.

### □ جلوگیری از بروز مواجهه با ویروس هاری با افزایش آگاهی

کنترل و پیشگیری از هاری با آموزش همراه می باشد. بدون درک دقیقی از چگونگی حذف هاری از طریق آموزش جامعه، احتمال کاهش بار هاری بسیار کم می باشد. هرچند واریانت های مختلف هاری در گونه های متفاوت حیوانات زمینی و خفاش در مناطق مختلف جغرافیایی در حال گردش می باشد ولی پیام آموزشی برای جلوگیری، درک و درمان و مدیریت پس از گزش در همه جای دنیا مشابه است.

اولین و مهمترین پیام آموزشی متمرکز بر این است که ویروس هاری برای بقای خود در حیوانات باقی می ماند وی قادر است از آنها به حیوان منتقل شود. بنابراین برای کنترل و پیشگیری از هاری لازم است حیوانات مخزن این بیماری در کشور به طور روتین واکسینه و وجود بیماری در آنها پایش شوند تا بیماری در آنها کنترل و یا حذف شود. همچنین تمامی حیوانات مستعد ابتلا به هاری، سگ و حیوانات خانگی که با انسان در تماس هستند باید واکسینه شوند.

دوم، تاکید بر جلوگیری از حیوان گزیدگی می باشد. هر گونه تماس با حیوان در کشورهایی که بیماری در آنها اندمیک است باید مواجهه با هاری محسوب شده و اقدامات لازم برای پیشگیری پس از مواجهه انجام شود. آموزش نحوه صحیح برخورد با حیواناتی که از واکسینه بودن یا نبودن آنها اطلاع نداریم لازم است. همچنین افراد در مناطق اندمیک آموزش لازم را برای احتراز از حیوانات وحشی و سگ های بی صاحب بگیرند. از این طریق مواجهه انسان با حیوان کاسته شده و خطر انتقال هاری کاهش خواهد یافت.

سوم، اطلاع رسانی برای دریافت درمان و واکسیناسیون بعد از مواجهه می باشد. در کشورهای اندمیک هاری چون ایران نیاز است در منازل شهری، روستایی، مدارس و سربازخانه ها آموزش لازم در رابطه با لزوم مراجعه به مراکز کنترل و پیشگیری هاری در صورت بروز حیوان گزیدگی ارائه شود.

## □ خطر و پیشگیری از هاری در پی مواجهه با ویروس

خطر ابتلا به هاری در پی مواجهه با ویروس وابسته به محل آناتومیک گزش، شدت گزش، گونه حیوان عامل گزش و احتمالاً واریانت ویروس هاری می باشد. مطالعات منتشر شده تا کنون نشانگر آن است که احتمال بروز هاری بالینی در افراد غیر واکسینه به ترتیب زیر می باشد:

➤ احتمال بروز هاری بالینی در افراد غیر واکسینه پس از گزش های شدید و متعدد توسط گوشتخواران بزرگ در ناحیه سر ۵۰ تا ۸۰ درصد گزارش شده است.

➤ احتمال بروز هاری بالینی در افراد غیر واکسینه پس از گزش های شدید و متعدد توسط گوشتخواران بزرگ در ناحیه دست، بازو و انگشتان ۱۵ تا ۴۰ درصد گزارش شده است.

احتمال بروز هاری بالینی در افراد غیر واکسینه پس از گزش های شدید و متعدد توسط گوشتخواران بزرگ در ناحیه پا ۳ تا ۱۰ درصد گزارش شده است.

## □ موارد که نیاز به توجه بیشتر و منع مصرف دارد

### ۱. سرکوب سیستم ایمنی

کورتیکواستروئید ها، سایر داروهای سرکوب سیستم ایمنی، داروهای ضد مالاریا و بیماری هایی که موجب سرکوب سیستم ایمنی می شوند در ایجاد ایمنی فعال بعد از واکسیناسیون تداخل کند. برای کسانی که نقص ایمنی دارند، پروفیلاکسی قبل از مواجهه باید تجویز شود با علم به اینکه پاسخ ایمنی ممکن است کافی نباشد. بیماران که دارای ضعف سیستم ایمنی به دلیل دارو یا بیماری می باشند باید واکسیناسیون پیش از مواجهه را در آنها به تاخیر انداخت، این افراد باید از انجام اموری که منجر به نیاز به واکسیناسیون پیش از مواجهه می شود اجتناب کنند. اگر امکان پذیر نباشد، افراد با ضعف سیستم ایمنی که در معرض خطر هاری هستند باید سطح آنتی بادیشان بعد از اینکه دوره های پیش از مواجهه تجویز شد بررسی شود. بیماری که سطح آنتی بادی مناسبی پس از دریافت سه تزریق واکسن نداشته باشد باید با مرکز مدیریت بیماری های واگیر مشاوره شود. شواهدی مبنی بر شکست پیشگیری پس از مواجهه در افرادی که ضعف سیستم ایمنی دارند حتی افراد آلوده به عفونت HIV وجود ندارد. داروهای سرکوب سیستم ایمنی نباید طی پیشگیری پس از مواجهه تجویز شود مگر اینکه

برای درمان بیماری زمینه ای اجباری باشد. وقتی پیشگیری پس از مواجهه به فرد با ضعف سیستم ایمنی تجویز می شود یک یا تعداد بیشتری نمونه های سرم باید برای بررسی آنتی بادی هاری مورد آزمایش قرارگیرد تا نسبت به ایجاد پاسخ مناسب آنتی بادی مطمئن شویم. اگر پاسخ آنتی بادی مناسب ایجاد نشد، با مرکز مدیریت بیماری ها تماس بگیرید .

## ۲. بارداری

به دلیل خطر ابتلا به هاری حاملگی دلیل منع واکسیناسیون پس از مواجهه نمی باشد. مطالعات افزایش بروز سقط، تولدهای زود هنگام یا ناهنجاری های مادرزادی مرتبط با واکسیناسیون هاری را نشان نداده است. اگر خطر ابتلا به هاری قطعی است، پیشگیری پیش از مواجهه در طی حاملگی نیز تجویز می شود. مواجهه با هاری یا تشخیص هاری در مادر نباید دلیلی برای قطع بارداری باشد .

## ۳. حساسیت ها

فردی که سابقه حساسیت شدید به واکسن هاری یا اجزای واکسن هاری دارد یا دیگر واکسن هایی که اجزای آن در واکسن هاری موجود است، باید با احتیاط واکسینه شوند. کسی که با دوزهای اولیه دچار حساسیت شد، ترجیحاً واکسن دیگر استفاده شود یا اینکه دوزهای بعدی در بیمارستان تزریق شود.

## □ جلوگیری از بروز مواجهه با ویروس هاری با افزایش آگاهی

کنترل و پیش گیری از هاری با آموزش همراه می باشد. بدون درک دقیقی از چگونگی حذف هاری از طریق آموزش جامعه، احتمال کاهش بار هاری بسیار کم می بشد. هرچند واریانت های مختلف هاری در گونه های متفاوت حیوانات زمینی و خفاش در مناطق مختلف جغرافیایی در حال گردش می باشد ولی پیام آموزشی برای جلوگیری، درک و درمان و مدیریت پس از گزش در همه جای دنیا مشابه است.

اولین و مهمترین پیام آموزشی متمرکز بر این است که ویروس هاری برای بقای خود در حیوانات باقی می ماند وی قادر است از آنها به حیوان منتقل شود. بنابراین برای کنترل و پیشگیری از هاری لازم است حیوانات مخزن این بیماری در کشور به طور روتین واکسینه و وجود بیماری در آنها پایش شوند تا بیماری در آنها کنترل و یا حذف شود. همچنین تمامی حیوانات مستعد ابتلا به هاری، سگ و حیوانات خانگی که با انسان در تماس هستند باید واکسینه شوند.

دوم، تاکید بر جلوگیری از حیوان گزیدگی می باشد. هر گونه تماس با حیوان در کشورهایی که بیماری در آنها اندمیک است باید مواجهه با هاری محسوب شده و اقدامات لازم برای پیشگیری پس از مواجهه انجام شود.

آموزش نحوه صحیح برخورد با حیواناتی که از واکسینه بودن یا نبودن آنها اطلاع نداریم لازم است. همچنین افراد در مناطق اندمیک آموزش لازم را برای احتراز از حیوانات وحشی و سگ های بی صاحب بگیرند. از این طریق مواجهه انسان با حیوان کاسته شده و خطر انتقال هاری کاهش خواهد یافت.

سوم، اطلاع رسانی برای دریافت درمان و واکسیناسیون بعد از مواجهه می باشد. در کشورهای اندمیک هاری چون ایران نیاز است در منازل شهری، روستایی، مدارس و سربازخانه ها آموزش لازم در رابطه با لزوم مراجعه به مراکز کنترل و پیشگیری هاری در صورت بروز حیوان گزیدگی ارائه شود.

## □ خطر و پیشگیری از هاری در پی مواجهه با ویروس

خطر ابتلا به هاری در پی مواجهه با ویروس وابسته به محل آناتومیک گزش، شدت گزش، گونه حیوان عامل گزش و احتمالاً واریانت ویروس هاری می باشد. مطالعات منتشر شده تا کنون نشانگر آن است که احتمال بروز هاری بالینی در افراد غیر واکسینه به ترتیب زیر می باشد.

➤ احتمال بروز هاری بالینی در افراد غیر واکسینه پس از گزش های شدید و متعدد توسط گوشتخواران بزرگ در ناحیه سر ۵۰ تا ۸۰ درصد گزارش شده است.

➤ احتمال بروز هاری بالینی در افراد غیر واکسینه پس از گزش های شدید و متعدد توسط گوشتخواران بزرگ در ناحیه دست، بازو و انگشتان ۱۵ تا ۴۰ درصد گزارش شده است.

احتمال بروز هاری بالینی در افراد غیر واکسینه پس از گزش های شدید و متعدد توسط گوشتخواران بزرگ در ناحیه پا ۳ تا ۱۰ درصد گزارش شده است.

## ☞ نکات مهم

- پس از بروز علائم کلینیکی، درمان موثر ضد ویروسی وجود ندارد.
- اغلب بیماران مبتلا به هاری در طی چند روز یا حداکثر ۲ هفته بعد از کما می میرند.
- در سراسر جهان، سالانه بیش از ۱۰ میلیون نفر پیشگیری بعد از تماس برای هاری دریافت می کنند.
- اقدام درمانی پس از گزش توسط حیوان مشکوک به هاری و ایجاد خراش یا زخم، شستن و ضدعفونی کردن محل گزش بدون بخیه نمودن آن می باشد.
- پیشگیری بعد از تماس بعد از شستشو و ضد عفونی کردن شامل تزریق فوری سرم و واکسن طبق دستورالعمل کشوری است.



- اندیکاسیون برای واکسیناسیون پس از قرار گرفتن در معرض با یا بدون ایمونوگلوبولین هاری بستگی به نوع تماس با حیوانات هار دارد.
- در افرادی که قبلاً علیه بیماری هاری واکسینه نشده‌اند و دچار زخم باز در اثر گزش حیوان مشکوک به هاری شده‌اند، واکسیناسیون پس از مواجهه، شامل استفاده از هر دوی آنتی‌بادی‌های غیر فعال (HRIG)<sup>1</sup> و واکسن اکیداً توصیه می‌شود (صرف نظر از فاصله زمانی بین قرار گرفتن در معرض و شروع درمان).
- گزش هر پستاندار در ایران به عنوان کشوری اندمیک از لحاظ وجود هاری، بایستی به عنوان هارگزیده در نظر گرفته شود و اقدامات پیشگیری بعد از مواجهه برای همه‌ی آن‌ها بایستی انجام گیرد.
- باید افرادی که قبلاً واکسینه شده‌اند، فقط واکسن دریافت نمایند.
- پیشگیری قبل از تماس بایستی برای گروه‌های با خطر بالا شامل دامپزشکان، جنگلبانان، آشنیشان‌ها و کارکنان مراکز درمان پیشگیری هاری و .... انجام شود.

#### □ منابع

1. Atkinson, J. A., Vallely, A., Fitzgerald, L., Whittaker, M., & Tanner, M. (2011). The architecture and effect of participation: A systematic review of community participation for communicable disease control and elimination. Implications for malaria elimination. *Malaria Journal*, *10*, 225. doi:10.1186/1475-2875-10-225.
2. Attree, P., French, B., Milton, B., Povall, S., Whitehead, M., & Popay, J. (2011). The experience of community engagement for individuals: A rapid review of evidence. *Health & Social Care Community*, *19*(3), 250–260. doi:10.1111/j.1365-2524.2010.00976.x.
3. Aylan, O., El-Sayed, A. F., Farahtaj, F., Janani, A. R., Lugach, O., Tarkhan-Mouravi, O., et al. (2011). Report of the first meeting of the middle east and eastern europe rabies expert bureau, istanbul, turkey (june 8–9, 2010). *Advance Preventive Medicine*, *2011*, 812515.
4. Belotto, A., Leanes, L. F., Schneider, M. C., Tamayo, H., & Correa, E. (2005). Overview of rabies in the americas. *Virus Research*, *111*(1), 5–12.
5. Blancou, J. (2008). The control of rabies in eurasia: Overview, history and background. *Developmental Biology (Basel)*, *131*, 3–15.
6. Cleaveland, S., Kaare, M., Knobel, D., & Laurenson, M. K. (2006). Canine vaccination—providing broader benefits for disease control. *Veterinary Microbiology*, *117*(1), 43–50.

<sup>1</sup> human rabies immune globulin

7. doi:10.1016/j.vetmic.2006.04.009.
8. Cleaveland, S., Kaare, M., Tiringa, P., Mlengeya, T., & Barrat, J. (2003). A dog rabies vaccination campaign in rural africa: Impact on the incidence of dog rabies and human dog-bite injuries. *Vaccine*, 21(17–18), 1965–1973.
9. Franka, R., & Rupprecht, C. E. (2011). Treatment of rabies in the 21st century: Curing the incurable? *Future Microbiology*, 6(10), 1135–1140.
10. Goswami, A. (2010). Report of the sixth areb meeting, november 2009, at manila, philippines. Issue i, july 2010. *APCRI Journal*, 12(1), 16–20.
11. Kaare, M., Lembo, T., Hampson, K., Ernest, E., Estes, A., Mentzel, C., et al. (2009). Rabies control in rural africa: Evaluating strategies for effective domestic dog vaccination. *Vaccine*, 27(1), 152–160.
12. Slate, D., Algeo, T. P., Nelson, K. M., Chipman, R. B., Donovan, D., Blanton, J. D., et al. (2009). Oral rabies vaccination in north america: Opportunities, complexities, and challenges. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 3(12), e549.
13. WHO, (2010). Rabies vaccines: Who position paper–recommendations. *Vaccine*, 28(44), 7140–7142.
14. Zinsstag, J., Schelling, E., Roth, F., Bonfoh, B., de Savigny, D., & Tanner, M. (2007). Human benefits of animal interventions for zoonosis control. *Emerging Infectious Diseases*, 13(4), 527–531.

## بخش ۱۲:

### واکسن ها و ایمونوگلوبولین ها

#### □ تاریخچه

تاریخچه نوشته شده بیماری هاری حداقل به ۲۳۰۰ سال پیش از میلاد مسیح بر می گردد. از آن زمان تا کنون هیچ علاجه برای بیماری هاری وجود نداشته و ندارد. تا پیش از کشف اولین واکسن توسط لویی پاستور، پرهیز از گزیده شدن توسط حیوان هار تنها راه جلوگیری از هاری بود. واکسن تهیه شده توسط پاستور بوسیله ۸۰ پاساژ متوالی ویروس جدا شده از یک گاو هار بر روی خرگوش بدست آمده بود. این واکسن مدتها به همین نحو استفاده می شد تا اینکه نخستین واکسن کشته شده توسط سرهنگ دیوید سمپل<sup>۱</sup> پزشک ارتش انگلستان در سال ۱۹۱۱ تهیه شد. این واکسن در نیم تا یک درصد موارد دارای عوارض بود با این وجود تا چندین دهه مورد استفاده قرار گرفت. متعاقباً به منظور کاهش عوارض ناشی از واکسن های تهیه شده روی بافت مغزی، از مغز نوزاد موش برای تهیه این واکسن استفاده شد.

در سال ۱۹۶۰، واکسن هایی ابداع شد که بر روی جنین ۷ روزه اردک ساخته می شدند. پیشرفت در زمینه کشت سلول و تکثیر ویروس هاری روی سلول های دیپلوئید جانوری منجر به ساخت واکسن هاری جدیدی در سال ۱۹۷۸ توسط کوپروفوسکی، پلوتکین و ویکتور<sup>۲</sup> شد. این واکسن در سال ۱۹۷۶ در اروپا و در سال ۱۹۸۰ در آمریکا مجوز مصرف بدست آورد. بخش تحقیقات و رفرانس هاری انستیتو پاستور ایران نیز در انجام آزمون بالینی این واکسن در کشور و جایگزین نمودن واکسن های بافت مغزی با این واکسن در سال ۱۳۵۳ هجری شمسی نقش بنیادی داشته است. این واکسن و همچنین انواع دیگری از واکسن های مشتق شده از تخم مرغ یا اردک امروزه در جهان برای پیشگیری از هاری مورد استفاده قرار می گیرند. در حال حاضر سازمان جهانی بهداشت بشدت استفاده از واکسن های تولید شده بر روی نسج مغزی را منع می کند.

ادامه وقوع هاری در کشور های در حال توسعه، هزینه اقتصادی بالای PEP و محدودیت جهانی RIG، همگی سبب شده تا نیاز به یک واکسن مقرون به صرفه برای واکسیناسیون پیشگیرانه یا PEP احساس شود. انواع مختلفی از واکسن ها از واکسن پیتیدی تا واکسن های مشتق از گیاهان ساخته و مورد ارزیابی قرار گرفته است که در بسیاری از موارد در حیوانات آزمایشگاهی نیز اثربخش بوده اند که به برخی از آنها اشاره خواهد شد.

<sup>1</sup> David Semple

<sup>2</sup> Koprowsky, Plotkin, Wiktor

## □ انواع واکسن

واکسن ها کلاً به دو دسته زنده تضعیف شده و کشته شده تقسیم می شوند. البته این تقسیم بندی برای انواع امروزی واکسن کافی نیست. برخی واکسن های امروزی بر اساس اینکه به روش ژنتیکی تضعیف شده باشند، افزایش ایمنی زایی یافته باشند، و یا بر اساس یک پروتئین ویروسی تهیه شده باشند تقسیم بندی می شوند. به دسته اخیر واکسن های زیرواحد<sup>1</sup> اطلاق می شود که در مورد ویروس هاری بر پایه پروتئین G و یا بخشی از آن ساخته می شوند. واکسن های زیرواحد می توانند شامل پپتید های سنتتیک یا پروتئین هایی باشند که بخش هایی از اپی توپ های اصلی قابل شناسایی توسط لمفوسیت های B<sup>2</sup> را حمل می کنند. واکسن های زیرواحد همچنین می توانند واکسن های ژنتیکی باشند که پروتئین G ویروس را بیان می کنند. با شناخته شدن ارتباط بین مکانیسم پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی و شناخته شدن گیرنده های شناسایی عوامل بیماریزا<sup>3</sup> بعنوان پیش نیاز فعال سازی سلو های لمفوسیت T و B، ادجوان های جدیدی نیز در حال ساخت هستند که می توانند ایمنی زایی واکسن ها را تقویت نمایند.

واکسن های کشته شده از توان ایمنی زایی بالایی برخوردار نیستند و لذا برای ایجاد پادتن خنثی کنند چندین دوز از آنها تزریق شود. واکسن های هاری مورد استفاده در آمریکا از جمله واکسن تولید شده بر روی سلول دیپلوئید انسانی، و نوع تولید شده بر روی سلول جنین مرغ، فاقد ادجوان از جمله Alum هستند. در واقع مطالعاتی بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان داده است که افزودن Alum موجب افزایش ایمنی زایی واکسن نمی شود. در آزمایشات حیوانی نشان داده شده است که واکسن هایی که در ترکیب آنها از الیگو داکسی نوکلئوتید CpG استفاده شده است از طریق اثر بر گیرنده های TLR-9 تحریک بیشتری در ایمنی ذاتی داشته، تولید آنتی بادی خنثی کننده قویتری از خود نشان داده اند.

در ساختار گلیکوپروتئین ویروس هاری اپیتوپ های خطی قابل شناسایی توسط لمفوسیت های B<sup>4</sup> یافت شده اند که قابل استفاده در واکسن های پپتیدی می باشند. هرچند که این واکسن های پپتیدی بسیار بی خطر هستند، ایمنی زایی ضعیف یک وجه اشتراک آنها است. در مواردی نیز که این واکسن ها در بررسی اولیه موفق بوده اند، قادر به ایجاد ایمنی در قبال ویروس های جهش یافته یا پاسخ همورال موثر نبوده اند. بیان همزمان پپتیدهای پروتئین های N و G ویروس هاری در سطح ویروس موزاییک یونجه نیز پاسخ ایمنی ضعیف و غیرقابل اطمینان ایجاد نموده است. در مجموع، واکسن های پپتیدی حاصل از G که شامل یک اپی توپ باشند توصیه نمی شوند.

<sup>1</sup> subunit vaccine

<sup>2</sup> B-Cell epitopes

<sup>3</sup> pathogen recognition receptors

<sup>4</sup> B cell epitopes

گلیکوپروتئین G نیز در سیستم های مختلفی تولید و خالص سازی شده و برای ایمن سازی مورد استفاده قرار گرفته است. پروتئین حاصل از سیستم مخمر قادر به ایجاد پاسخ ایمنی محافظت کننده در موش نبوده که می تواند بدلیل عدم ایجاد صحیح تاخوردگی های پروتئین G بوده باشد. از طرفی، پروتئین تولید شده در سیستم باکیولوویروس در سلول حشره دارای توان ایمنی زایی در حیوان آزمایشگاهی بوده است. پروتئین G ویروس هاری در برخی گیاهان نیز بیان شده که متعاقب خوردن باعث تولید آنتی بادی خنثی کننده ویروس و ایجاد ایمنی در موش آزمایشگاهی شده است. مع ذلک، پیچیدگی ساختاری G و تاخوردگی ساختاری صحیح آن که پیش نیاز ایجاد آنتی بادی و ایمنی ضد ویروسی موثر است و همچنین بدلیل نیاز وسیع به فرایندهای خالص سازی پیش از تزریق به انسان باعث می شود که مقرون به صرفه نباشد و نتواند جایگزینی برای واکسن های فعلی بشمار آید.

در دهه های اخیر، واکسن های برپایه DNA ساخته شده است که می توانند بکمک وارد کردن یک پلاسمید حاوی ژن تولید کننده آنتی ژن ویروس هاری باعث تولید همان آنتی ژن دریافت محل تزریق شده، سبب پاسخ ایمنی شوند<sup>۱</sup>. یکی از مزیت های این واکسن ها این است که سبب ایجاد هردو نوع پاسخ سلولی و همورال می شوند. همچنین این واکسن ها مقرون به صرفه، قابل تولید انبوه، پایدار، و فاقد خود عامل بیماریزا هستند. مطالعات مختلفی نشان دهنده ایمنی زایی این واکسن ها در موش و سگ بوده است. با این وجود مطالعات نشان داده است که متاسفانه ایمنی زایی این واکسن ها در انسان ضعیف بوده است. ایمن سازی با واکسن های DNA در تناوب با واکسن های جاری موجود به روش تزریق چند نوبتی<sup>۲</sup> بسیار موثر بوده اند. با این حال این روش در درمان پس از مواجهه ناکارآمد بوده، همچنین مقرون به صرفه نخواهد بود. روش های نوین ارائه واکسن های DNA با هدف افزایش کارایی انتقال بافتی و نیز ایمنی زایی آنها هنوز در حال بررسی و مطالعه می باشد.

انواعی از واکسن ها نیز ابداع شده اند که در آن، ژن ویروسی توسط یک ناقل ویروسی دیگر حمل می شود. این نوع از واکسن ها را واکسن با ناقل های ویروسی<sup>۳</sup> می نامند. همانطور که از نامشان پیداست، این واکسن ها دارای عامل عفونی ویروسی هستند. با این وجود، در ساخت آنها از ویروس های ضعیف شده استفاده می شود که در هنگام ورود به بدن میزبان باعث ایجاد آنتیژن مورد نظر و ایمنی برعلیه آن نیز می شوند. رایج ترین و معروف ترین این واکسن ها برای هاری انواعی هستند که با استفاده از ویروس تضعیف شده ای از خانواده poxvirus و نیز ویروس دارای نقص تکثیر از خانواده adenovirus ساخته شده اند.

بطور کلی، واکسن های زنده ایمنی زایی بیشتری نسبت به واکسن های کشته شده دارند و این موضوع از یک طرف مربوط به تحریک پاسخ ایمنی ذاتی توسط این واکسن ها و از طرف دیگر مرتبط با تحریک ایمنی اکتسابی

<sup>1</sup> DNA vaccines

<sup>2</sup> Prime-boost

<sup>3</sup> viral vector vaccines

با تراکم آنتی ژنی بالا می شود. روش نوین ژنتیک معکوس<sup>۱</sup> امکان ایجاد ویروس های هاری زنده ای را میدهد که زنده ولی غیر بیماریزا هستند. در این راه از ترفند های مختلفی برای تضعیف آن مانند حذف پروتئین های P و یا M ویروس، و یا افزودن یک پروتئین G اضافی در ژنوم ویروس می توان استفاده کرد. البته بی خطر بودن این ویروس ها و احتمال برگشت آنها به حالت بیماری زا هنوز مورد بحث و بررسی است. پژوهش نشان داده است که از ژنتیک معکوس همچنین می توان برای افزودن ژنهای مربوط به سایتوکاین ها و کموکاین های سلول های سیستم ایمنی با هدف افزایش ایمنی زایی واکسن استفاده نمود.

## □ اهمیت واکسن هاری

هاری یک بیماری ویروسی است که هیچ درمانی ندارد. فردی که مبتلا به هاری شود ظرف چند روز به کام مرگ کشیده می شود. هاری عمدتاً بیماری حیوانات است و انسان ها در صورت تماس با حیوان هار به این بیماری مبتلا می شوند. حیوانات گوشتخوار وحشی یا اهلی، بویژه سگ، مهمترین عوامل انتقال هاری به انسان هستند. در کشور های پیشرفته بیماری هاری انسانی بسیار کم مشاهده می شود و یا بکلی حذف شده است. در مقابل، این بیماری در شمار زیادی از کشورهای در حال توسعه بصورت بومی در آمده و سالانه جان بیش از ۶۰ هزار نفر را در جهان می گیرد. بیماری هاری یکی از بالاترین میزان نرخ مرگ و میر در مبتلایان را دارد که حدود ۹۸٪ تلفات جهانی آن ناشی از مواجهه با سگ هار رخ میدهد. واکسن های هاری انسانی و دامی نقش اساسی در محافظت مقابل هاری ایفا می کنند. واکسن به همراه مراقبت آزمایشگاهی، کاملترین بخش یک سیستم کنترل و پیشگیری هاری را تشکیل میدهند.

هنگامی که واکسن هاری در هماهنگی با سیستم کارآمدی از ارزیابی مدیریت ریسک<sup>۲</sup> استفاده شود بهترین خدمت را به بهداشت عمومی میدهد. چنین سیستمی باید شامل مراقبت افزایش یافته، آزمایشگاههای تشخیصی غیر متمرکز، مدیریت با ترحم حیوانات بر اساس شیوع بیماری در یک محل، آموزش مداوم کارشناسان بهداشت عمومی در خصوص استفاده از پیشگیری قبل و بعد از مواجهه و نیز ایمنسازی حیوانات، تقویت ارتباطات بین بخشی بین کارشناسان بخش های بهداشت دامی و انسانی، همراه با گزارش دهی و باشتراک گذاری متناسب داده ها باشد.

بدون برقراری یک سیستم مدیریت خطر متناسب، PEP بصورت نامناسب بکار خواهد رفت. سابقه نشان داده است که برای یک استراتژی منفرد دولت هایی که واکسن هاری خریداری می کنند وابسته به (مانند) یک زخم لاعلاج است و بطور چشمگیری هزینه بیماری را در جاهایی که از عهده پرداخت آن بر نمی آیند افزایش می

<sup>1</sup> reverse genetics

<sup>2</sup> risk-management assessment

دهد. بوضوح، برقراری و تقویت سیستم های کشوری ارزیابی خطر برای ارزیابی استفاده از PEP مقرون به صرفه (هزینه- فایده) است و یک استراتژی موثرتری برای کنترل و پیشگیری کلی هاری فراهم می کند.

ایمن سازی با واکسن هاری می تواند از ابتلا به این بیماری جلوگیری کند. تجویز این واکسن برای افرادی که در معرض خطر مواجهه با این بیماری هستند ضروری است. عملکرد این واکسن در برابر این بیماری به گونه ای است که با تجویز صحیح و به موقع حتی می تواند پس از گزیده شدن توسط حیوان ها از ورود ویروس به بدن فرد و بروز بیماری جلوگیری نماید. واکسن هاری از ویروس کشته شده هاری تهیه می شود و بنابراین هرگز ایجاد بیماری در فرد نمی کند.

افرادی که در خطر ابتلای به بیماری و یا در خطر آلودگی با ویروس هاری هستند باید واکسن هاری را به عنوان پیشگیری دریافت نمایند. دامپزشکان، کارکنان آزمایشگاههای هاری، و کارشناسان درمان پیشگیری هاری باید واکسن پیشگیرانه هاری را دریافت نمایند. همچنین افرادی که بواسطه حرفه یا شغل خود ممکن است در معرض مواجهه با حیوان مشکوک به هاری قرار گیرند، برای مثال افرادی که به مناطق پر آلودگی و پر خطر هاری سفر می کنند، و همچنین کلیه مربیان و پرورش دهندگان حیوانات لازم است واکسن هاری را دریافت نمایند. برنامه واکسیناسیون پیشگیرانه هاری شامل سه دوز است که در سه نوبت جداگانه به فرد تزریق می شود. این سه نوبت شامل تزریق واکسن هاری در روز های صفر (نخستین تزریق)، ۷ و ۲۱ (یا ۲۸) می باشد. این افراد باید یکسال بعد نیز یک دوز یادآور دریافت نمایند. علاوه بر این، پایش دوره ای ایمنی بر علیه هاری در سرم افرادی که در معرض دائمی آلودگی به هاری هستند، از جمله کارکنان آزمایشگاه هاری، ضرورت دارد.

واکسیناسیون پس از مواجهه در مورد هر فردی که توسط یک حیوان گاز گرفته شود و یا به نحو دیگری در معرض مواجهه قرار گرفته الزام دارد. فرو رفتن دندان حیوان در پوست یا هر قسمت از بدن فرد گزیده شدن یا گاز گرفته شدن به شمار می آید. چنانچه فرد گاز گرفته شده قبلا واکسن ضد هاری دریافت نکرده باشد، برای جلوگیری از ابتلا به هاری باید ۵ نوبت واکسن دریافت نماید. در پاره ای از موارد که فرد جراحی خونریزی دهنده داشته باشد، علاوه بر مراقبت های اولیه و دریافت واکسن لازم است سرم ضد هاری نیز دریافت نماید. چنین شرایطی، افرادی که قبلا بر علیه هاری ایمن شده باشند تنها دو نوبت واکسن مجدد دریافت می کنند. افراد باید در صورت داشتن هرگونه سابقه آلرژی شدید به واکسن باید حتما پیش از تزریق واکسن به پزشک درمانگاه اطلاع دهند. برخی واکسن ها عوارض جانبی شدید دارند لکن عوارض جانبی در واکسن های هاری جدید تولید شده بر روی کشت سلول های جانوری بسیار نادر هستند. عوارض ملایم و محدود این واکسن شامل کهیر، درد مفاصل و تب هستند. البته این موارد معمولا در جزوه داخل واکسن ها نوشته شده است.

## □ واکسن های هاری انسانی و دامی

### الف. قابلیت دسترسی

واکسن های کشت سلولی (CCVs) هاری در همه کشورهای صنعتی در دسترس هستند، هرچند که گاهی محدودیت های عرضه گزارش شده است. در کشورهای در حال توسعه، دسترسی به CCV ممکن است محدود به نواحی کلانشهری باشد. این واکسن ها اغلب در مناطق حاشیه ای ذخیره نیستند و برای افرادی که در این نواحی زندگی می کنند نیز مقرون به صرفه نمی باشند. ناتوانی خرید واکسن هاری در جوامع فقیر سبب می شود که هاری مانند گذشته بیماری فقرا باشد. در مناطقی که هاری منتقله از سگ بومی است و هیچ برنامه کنترلی وجود ندارد، واکسن هاری انسانی تنها دفاع درمقابل هاری است. در نواحی که واکسن توسط دولت ها بصورت رایگان توزیع نمی شود، خانواده ها معمولاً باید اموال ارزشمندی مانند دام هایشان را که از نظر غذایی به آن وابسته اند را بفروشند که بهای واکسن را پرداخت کنند. بعلاوه، والدینی که چندین بچه گازگرفته دارند، ممکن است لازم باشد تصمیم بگیرند که کدام بچه باید واکسن را دریافت کند چون توان مالی تامین PEP برای همه آنها را ندارند.

در بسیاری از کشورها بویژه در آسیا، اجرای PEP همراه با مدیریت گزش حیوان در افراد گزیده شده توسط حیوانات مشکوک یا مبتلا به هاری صورت می گیرد. مدیریت حیوان گزیدگی همزمان با ایجاد نخستین انستیتو پاستورها و تولید واکسن های بافت عصبی (NTVs) پایه ریزی شد. در طی چند دهه ساخت واکسن بافت عصبی در انستیتو پاستور ها آموزش داده می شد و در اختیار دولت ها برای تولید و استفاده در کنترل هاری قرار داده می شد. امروزه در بسیاری از کشورها اینواکسن جای خود را به CCV داده است. متأسفانه در کشورهایی که هنوز ساخت این واکسن ادامه می یابد، مصرف آن محدود به افرادی است که قادر به پرداخت بهای واکسن با کیفیت تر و ایمن تر کشت سلولی نیستند. سه نوع واکسن بافت مغزی در جهان ساخته می شود: واکسن فرمی<sup>1</sup> در اتیوپی، واکسن سیمپل<sup>2</sup> در کشورهای مغولستان، میانمار، و پاکستان و واکسن مغز نوزاد موش (SMBV) که در آرژانتین، بولیوی، اکوادور، السالوادور، هندوراس، پرو، اوروگوئه و الجزایر تولید و تجویز می شود. سازمان جهانی بهداشت بیش از یک دهه قبل توقف تولید واکسن مغزی و جایگزینی آن با واکسن کشت سلولی موثرتر و ایمن تر را توصیه نموده است. زمانی که قرار شد دولت در این امر سرمایه گذاری کند یا بیماران هزینه پرداخت نمایند، این موضوع سبب مسائلی در ادامه خدمات درمانی ایجاد کرد. همین موضوع سبب کندی روند جایگزینی واکسن سلولی با واکسن بافت عصبی شد. تعدادی از کشورهای آسیایی تولید واکسن سلولی را

<sup>1</sup> Fermi

<sup>2</sup> Semple



آغاز کردند و تاسیس کارخانجات داخلی تاثیر مثبتی روی قیمت و دسترسی به واکسن و جایگزینی واکسن بافت عصبی با واکسن سلولی گذاشت.

## ب. تولید واکسن

فرایند ساخت همه واکسن ها از جمله واکسن هاری دامی و انسانی مشابه است. سازمان جهانی بهداشت توصیه های استاندارد برای تولید واکسن هاری منتشر کرده است. نهایتاً، مسئولیت دولت های ملی است که تایید، مجوز، و دیده بانی واکسن های هاری انسانی و دامی و همچنین تجهیزات آن را در کشورشان انجام دهند.

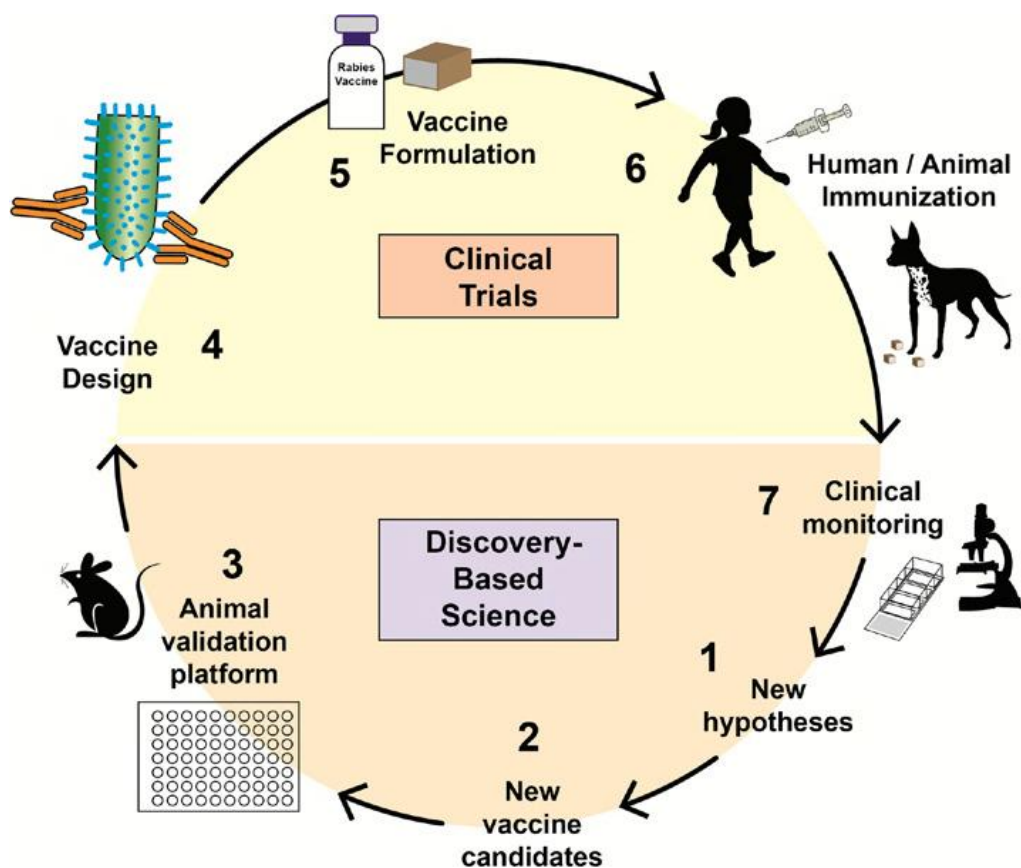
واکسن های غیر فعال هاری که حاوی ذره کامل ویروسی هستند بسیار ایمنی زا بوده و بطور رایج در درمان قبل و بعد از مواجهه مورد استفاده قرار می گیرند. کیفیت و اندازه پاسخ ایمنی بعد از واکسیناسیون بستگی زیادی به بی نقصی آنتی ژن های ویروسی دارد. بویژه گلیکوپروتئین ویروس در این خصوص حائز اهمیت است که باید در یک فرم تکرار شونده در سطح غشای ویروس حضور داشته باشد. فقط واکسنهایی برای ایمنسازی انبوه حیوانات توصیه می شود که خالص، ایمنی زا، بی خطر، و ارزان باشند و قادر به ایجاد ایمنی پایدار و درازمدت باشند. بنابراین ساخت واکسن مقرون به صرفه مستلزم انتخاب فرایند های بالادستی و پایین دستی تولید و همچنین افزودن ادجوانت به فورمولاسیون است به نحوی که افزایش چندانی روی قیمت واکسن نگذارد. نظر به اینکه کشورهای کم درآمد با مشکلات بهداشتی متعددی مواجه هستند، افزایش دسترسی به واکسن در مناطق جغرافیایی که بشدت نیاز به آنها هست تنها با وجود واکسن های مقرون به صرفه قابل تامین می باشند. در نتیجه، امکان پوشش وسیع تر واکسیناسیون و ایجاد ایمنی جمعی<sup>1</sup> بیشتر فراهم می شود. واکسن های هاری حیوانی در طیف وسیعی از انواع غیرفعال با منشاء بافت عصبی، کشت سلولی و همچنین انواع تضعیف شده و یا نو ترکیب قرار می گیرند. مواردی که بر اساس نوع واکسن متفاوتند شامل رده سلولی مورد استفاده، سویه ویروس مورد استفاده، سیستم کشت سلول، فرایند های پایین دستی، روش های فورمولاسیون، و آزمایش تعیین توان ایمنی زایی واکسن هستند.

تولید واکسن های مدرن هاری:

واکسن های نسل جدید در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) ساخته می شوند. این موضوع باعث عدم نیاز به مبتلا کردن حیوانات زنده به هاری میشود.

---

<sup>1</sup> herd immunity



در سال ۱۹۵۸ برای اولین بار ویروس هاری به سلول کلیه هامستر BHK اداپته شد که منجر به پیرفت قابل ملاحظه ای در روش های کشت سلولی شد. رشد ویروس در کشت سلول باعث تسهیل تولید واکسن های هاری کشته شده و همچنین تضعیف شده انسانی و دامی در مقیاس بالا شد. پیشرفت فناوری های ساخت واکسن در چند دهه گذشته منجر به افزایش تولید واکسن های هاری دارای ادجوان برای ایمن سازی حیوانات شده است. روش های کشت سلول امکان تولید استاندارد، ایمن، موثر، اقتصادی، و مقیاس بالای واکسن را فراهم می کند. همه واکسن های هاری برای مصارف انسانی کشته شده و غیر فعال هستند لکن هر دو نوع واکسن کشته شده و تضعیف شده یا نوترکیب برای استفاده در حیوانات ساخته می شوند. علاوه بر این، واکسن های هاری از نقطه نظر سویه ویروس و رده سلولی که در آن تکثیر می شوند تفاوت دارند. در واکسن های جدید، کلیه اجزا و فرایند ها دیده بانی و مشخص شده است و چنانچه ارزان باشد پوشش ایمن سازی بیشتری میسر خواهد بود. رویکرد به سوی انتقال و یا دریافت دانش تولید واکسن های جدید کشت سلولی برای واکسن های کشته شده در کشور های در حال توسعه روبه افزایش است. فرآیند ساخت واکسن های کشت سلولی شامل مراحل پیچیده ای از مرحله انتخاب سلول و سویه ویروسی تا کشت در بیورآکتورها و مراحل پایین دستی تولید است (شکل). افزایش محصول بدون افزایش قیمت واکسن وابسته به مراحل بالادستی پیشرفته تولید برای بهینه سازی حجم برداشت محصول و بهبود مراحل پایین دستی تولید برای برطرف کردن ناخالصی ها و بازیافت محصول نهایی است.

## □ سویه های ویروسی و سلولهای مورد استفاده در ساخت واکسن هاری

یکی از مواردی که بین واکسن های تجاری متفاوت هستند سویه ویروسی مورد استفاده در ساخت واکسن است. انواع متعددی از این سویه ها در ساخت واکسن هاری کشته شده مورد استفاده قرار می گیرند که عبارتند از:

Challenge Virus Standard (CVS), Flury LEP, Flury HEP, Kelev, Evelyn Rokitniki Abelseth (ERA), Vnukovo-32, Street Alabama Dufferin (SAD), Pasteur Virus (PV), Pitmann Moore (PM)

وجه اشتراک همه این سویه ها این است که می توانند در مقابل اعضای ژنوتیپ ۱ ویروس هاری ایجاد ایمنی نمایند. هرچند که ممکن است از نظر میزان تکثیر در فرایند ساخت واکسن متفاوت باشند.

توسعه فن آوری کشت سلول دوره نوینی در ساخت واکسن هاری ایجاد کرد. استفاده از رده های سلولی برای تولی ویروس ها تاثیر مهمی در کیفیت واکسن های تولید شده گذاشت. سوبسترا های سلولی مانند سلول های اولیه ( fetal bovine kidney, hamster kidney, dog kidney, piglet kidney, chick embryo) و غیره) و سلول های دیپلوئید برای ساخت واکسن هاری قابل استفاده هستند. لکن استفاده از رده سلول های ماندگار<sup>۱</sup> برتری های مهمی نسبت به دو نوع سلول ذکر شده دارد. که از آن جمله می توان به ایجاد بانک های سلولی و بذر سلولی توسط این نوع از سلول ها و همچنین سهولت کار و کاهش بهای ساخت واکسن اشاره کرد.

فرایند کشت سلول همچنین فن آوری مناسبی برای تولید در مقیاس بالا با قیمت مناسب است. سیستم های مختلف ایستا (مانند فلاسک های کشت) و بطری های گردان و بیورآکتورها از جمله روش های کشت برای تکثیر سلول های معلق و چسبنده هستند. تولید واکسن بر روی سلول های چسبنده مستلزم استفاده از ریزحامل (Microcarrier) ها است. این فناوری برای تولی واکسن های حیوانی پرهزینه است. در این ارتباط، برای تولید واکسن هاری برای مصارف حیوانی از سلول های معلق مانند سلول BHK-21 استفاده شده است.

## □ واکسن های ترکیبی و نسل جدید

واکسن های ترکیبی با هدف ایمن سازی برعلیه چند عامل عفونی، ایمن سازی بر علیه چند گونه یا سویه یک بیماری، و یا به منظور برآورده کردن هر دو هدف ساخته می شوند. بدین ترتیب یکی از مزایای این واکسن ها کاهش دفعات تزریق واکسن در فرایند ایمن سازی برعلیه بیماری های مختلف است. همچنین این نوع واکسن ها باعث بدلیل صرفه جویی در زمان، دفعات مراجعه، هزینه های نگهداری، توزیع و تزریق واکسن، و نیز راحتی

<sup>1</sup> continuous

بیشتر در افراد دریافت کننده، سبب بهبود و تاثیر بیشتر پوشش واکسیناسیون می شوند. البته این نوع از واکسن ها ممکن است نقاط ضعف خاص خود را نیز داشته باشند از آن جمله می توان به تداخلات ایمنولوژیک، و عوارض نامطلوب مانند واکنش های آلرژیک اشاره نمود. بعلاوه، بدلیل امکان عدم سازگاری بیولوژیک یا شیمیایی بین مواد و آنتی ژن های درون واکسن های ترکیبی، ساخت این واکسن ها نیازمند مطالعات و آزمایشات گسترده بوده و بسادگی میسر نمی باشد.

تجویز واکسن برای اسان و حیوانات اهلی کار چندان دشواری نیست ولی در مواردی که دسترسی به سوژه مورد نظر بسادگی امکان پذیر نیست از مشکلات خاصی برخوردار است. در دهه ۶۰ میلادی، بررسی ها نشان داد که مسئله وجود هاری در حیات وحش به دلایل متعددی نیازمند راه حل موثر می باشد. پیشرفت تکنولوژیک و وجود سویه های مناسب ویروسی از جمله ERA سبب شد تا نهایتاً اولین بررسی میدانی با ارائه ویروس درون سر مرغ (بعنوان طعمه برای حیوانات حیات وحش) در سوئیس صورت گیرد. متعاقباً در کشور آلمان این روش بصورت طعمه های صنعتی مورد توجه حیوانات حیات وحش با استفاده از ویروس SAD B19 بهبود پیدا کرد. بسیاری از کشورهای اروپا نیز از این کار پیروی کردند و چند سال بعد با استفاده از آنتی بادی های منوکلونال موفق به انتخاب یک سویه جهش یافته از این ویروس (بنام SAG2) شدند که بیماریزایی آن بسیار کاهش یافته بود<sup>1</sup> و بی خطری آن برای گونه های حیوانی هدف، از جمله سگ، بهبود یافته بود. در پایان قرن بیستم در بخش بزرگی از غرب اروپا، و جنوب ایالت اونتاریو در کانادا، حیوانات حیات وحش با استفاده از این واکسن عاری از هاری شده بودند.

از آنجا که بیماری هاری بالاترین درصد مرگ مبتلایان را دارد، ایمنی زیستی آن یکی از بزرگترین نگرانی ها در مورد ساخت واکسن آن بوده است. به همین دلیل رویکرد محققین و سازندگان واکسن به سوی ساخت انواعی از واکسن هاری با خلوص و اثربخشی بیشتر و مقرون به صرفه تر بوده است. در همین راستا، پروتئین های مربوط به ویروس هاری در انواعی از سیستم های میکروارگانیسمی از جمله باکتری، مخمر، باکیولوویروس، هرپس ویروس، پارامیکسو ویروس، و ویروس های گیاهی بیان و تولید شده اند. در شمار زیادی از این مثال ها، گلیکوپروتئین ویروس هاری به عنوان عامل ایجاد ایمنی گزارش شده به نحوی که در طی مطالعه و آزمایش توانسته است حیوان ایمن شده را در مقابل دوز کشنده ویروس چالش محافظت نماید. با وجود این، تنها مواردی که بر پایه poxvirus یا adenovirus بوده اند موفق به طی مراحل تکمیلی تا تولید انبوه و آزمایشات بالینی حیوانی شده اند.

---

<sup>1</sup> highly attenuated

## □ واکسن‌های مورد تایید سازمان بهداشت جهانی

### الف. واکسن سلولی دیپلوئید انسانی<sup>۱</sup>

واکسن HDCV از کشت ویروس هاری، بر روی محیط کشت سلولهای دیپلوئید انسانی تهیه شده که توسط اولترافیلتراسیون غلیظ شده و با بتا پروپیولاکتون غیر فعال شده است.

این واکسن به صورت تک دوزی تهیه شده و توسط آب مقطر استریل رقیق می شود تا به ۱ میلی لیتر برسد. و عضلانی تجویز می شود. یک دوز واکسن حاوی کمتر از ۱۵۰ میکروگرم سولفات نئومایسین، کمتر از ۱۰۰ میلی گرم آلومین و ۲۰ میکروگرم فنل قرمز است. این واکسن مواد نگهدارنده یا ثابت کننده ندارد.

### ب. واکسن سلولی جنینی جوجه خالص شده<sup>۲</sup>

واکسن از کشت ویروس هاری بر روی محیط کشت فیروبلاست جوجه تهیه می شود. ویروس با بتا پروپیولاکتون و طی مراحل سانتریفوژ در ساکروز تغلیظ شده و غیرفعال می شود. این واکسن برای تجویز داخل عضلانی به صورت ویال تک دوزی لیوفیلیزه تهیه شده است. واکسن مجدداً داخل ویال با مایع استریل رقیق می شود و حجم نهایی به یک میلی لیتر در زمان تجویز می رسد. یک دوز تهیه شده آن کمتر از ۱۲ میلی گرم پلی گین (چک شود)، کمتر از ۰/۳ میلی گرم آلومین سرم انسانی و یک میلی گرم گلوتامیت پتاسیم (چک شود) و ۰/۳ میلی گرم سدیم دارد و هیچگونه ماده نگهدارنده ای ندارد.

## □ ایمونوگلوبولین انسانی اختصاصی ضد هاری

در گذشته برای درمان افراد گزیده شده توسط حیوانات هار از سرم هاری با منشا اسبی استفاده می شد. در سال ۱۹۹۰ در تایلند مطالعه ای بر روی ۴۱۹ نفری که به بصورت جدی در معرض ویروس هاری بودند، انجام شد. برای درمان این افراد سرم ضد هاری با منشا اسبی به میزان ۴۰ واحد بین المللی به ازای هر کیلوگرم در اطراف زخم ها به صورت داخل عضلانی همراه با تزریق واکسن هاری تجویز شد. ۱۵ نفر از بیماران واکنشهای ایمنی شدیدی به سرم تزریق شده را نشان دادند. این مطالعه پیشنهاد داد که علی رغم محدودیت در منابع تامین ایمونوگلوبولین انسانی؛ ایمونوگلوبولین ضد هاری انسانی باید جایگزین سرم ضد هاری با منشا اسبی شود (۱). مطالعه ای در سال ۲۰۱۱ بر روی  $F(ab')_2$  اسبی به منظور توسعه دادن پروسه تخلیص و هضم آنزیمی آن انجام شد. به دلیل این که تزریق  $F(ab')_2$  ضد هاری برای هار گزیدگان ایمن تر و قابل تحمل تر از آنتی بادی

<sup>1</sup> Human Diploid Cell Vaccine HDCV

<sup>2</sup> Purified Cell Embryonic Chicken Vaccine PCEC

کامل ضد هاری است (به دلیل نداشتن بخش FC آنتی بادی ، سیستم کمپلمان را فعال نمی کند) برخی محققین تجویز  $F(ab')_2$  اسبی را پیشنهاد می کنند. فرآیند تجزیه آنزیمی IgG با چالشهای زیادی همراه است :  $F(ab')_2$  ناشی از تجزیه آنزیمی فعالیت کمتری دارد. برای بررسی این موضوع آنالیز ساختار و فعالیت قطعه  $F(ab')_2$  انجام گرفت. ابتدا IgG توسط کروماتوگرافی با ستون پروتئین G استرپتوکوک جدا گشت سپس  $F(ab')_2$  روی آن اثر داده شد و تخلیص بیشتر با پروتئین A انجام گرفت . نویسندگان این مقاله اظهار داشته اند که تخلیص، فرآیند هضم آنزیمی را تسهیل و زمان هضم را کاهش می دهد و تاثیری بر ساختار و پتانسی  $F(ab')_2$  ندارد . در فرآیند پیشنهادی جدید تولید  $F(ab')_2$ ، رسوب نمکی وجود ندارد و تولید سریعتر انجام می شود در حالی که اجرای روشهای قبلی برای مقیاسهای بالا تحت شرایط استریل مشکل و راندمان محصولات پایین است و وقت زیادی نیز صرف می شود. (۲).

امروزه از ایمونوگلوبولین ضد هاری با منشا انسانی در کشور ما و سایر کشورهای جهان برای درمان هرگزیدگان استفاده می شود.

ایمونوگلوبولین (آنتی بادی) انسانی اختصاصی ضد هاری<sup>۱</sup> برای مواردی که ویروس در خون دیده می شود کاربرد دارد و در آغاز پیشگیری علیه هاری فقط برای یک بار استفاده می شود . ایمونوگلوبولین انسانی اختصاصی ضد هاری برای افرادی که قبلاً " علیه هاری واکسینه نشده اند و آنتی بادی علیه ویروس هاری در بدن آنها وجود ندارد، تزریق می شود تا زمانی که پس از تزریق واکسن هاری بدن بیمار بتواند با تولید و ترشح آنتی بادی خنثی کننده پاسخ مناسبی به ویروس دهد. اگر در شروع واکسیناسیون (روز صفر) ایمونوگلوبولین انسانی اختصاصی ضد هاری تجویز نشود، می توان تزریق آن را تا هفت روز پس از شروع واکسیناسیون استفاده کرد. اگر تاخیر زمانی بیش از ۷ روز باشد، تجویز ایمونوگلوبولین انسانی دیگر انجام نخواهد شد زیرا فرض بر این است که پاسخ مناسب به ویروس با ترشح آنتی بادی توسط بدن خود فرد در اثر تزریق واکسن ، ایجاد شده است. مقدار پیشنهادی ایمونوگلوبولین انسانی اختصاصی ضد هاری ۲۰ واحد بین المللی به ازای هر کیلوگرم است ( ml ۰/۱۳۳ به ازای هر کیلوگرم). این فرمول برای همه گروه های سنی از جمله کودکان صدق می کند. به دلیل اینکه ایمونوگلوبولین انسانی می تواند پاسخ تولید شده در سیستم ایمنی بدن (ایمنی فعال) را اندکی تضعیف کند، تجویز آن بیش از مقدار گفته شده توصیه نمی شود. ایمونوگلوبولین انسانی اختصاصی ضد هاری در اطراف و داخل زخم ناشی از گزش حیوان هار تزریق می گردد، اگر پس از تزریق در زخم باز هم مقداری از ایمونوگلوبولین باقی ماند، باید به صورت عضلانی در محل دیگری غیر از محل تزریق واکسن تجویز شود .

<sup>1</sup> Human rabies immune globulin /HRIG

ایمونوگلوبولین انسانی نباید توسط همان سرنگی که برای تزریق واکسن هاری استفاده شده است تزریق شود یا در همان محل آناتومیکی که اولین واکسن هاری تزریق شده است، تزریق شود. به هر حال سایر دُزهای واکسن (پنج دُز کامل) را می توان در همان محل آناتومیکی که ایمونوگلوبولین انسانی تجویز شده است، تزریق نمود.

طی چند سال اخیر شرکت پژوهش و پالایش خون طی فراخوان هایی افراد داوطلب سالمی را که قبلاً توسط حیوان هار گزیده نشده بودند و یا تزریق واکسن هاری و ایمونوگلوبولین انسانی اختصاصی ضد هاری نداشتند، در یک برنامه منظم واکسیناسیون قرار داد و بعد از گذشت دوره زمانی مشخص؛ از آنها حجم معینی خون گرفت. سرم خون این داوطلبان جدا شد و برای انجام آزمایشات تکمیلی به شرکت Biotest آلمان ارسال شد تا از نظر وجود عوامل عفونی و فاکتورهای مضر بررسی شده و تیتراژ آنتی بادیهای خنثی کننده ویروس هاری آن سنجیده شود. نمونه های آماده ارسال به بازار این سازمان برای بررسی دوباره و تعیین تیتراژ آنتی بادیهای خنثی کننده ویروس هاری به آزمایشگاه سرولوژی مرکز تحقیقات و فرانس هاری در انستیتو پاستور ایران ارسال شده و آزمایش RFFIT روی آنها انجام می شود (۳). البته کاربرد آنتی بادی (ایمونوگلوبولین) انسانی ضد هاری به علت ترشح اندک در انسان؛ دشواری های تولید و تخلیص، و هزینه های زیاد با محدودیت روبرو است. البته WHO اعتقاد دارد در آینده از آنتی بادی های مونوکلونال و سینتتیک ( که شامل بخشی با قابلیت اتصال به آنتی ژن می شود) به جای ایمونوگلوبولین انسانی اختصاصی ضد هاری استفاده خواهد شد. از این آنتی بادی ها می توان به نانو بادی ها و آنتی بادیهای تک زنجیره ای اشاره کرد که هنوز در مراحل تحقیقاتی قرار دارند و کار آزمایشی بالینی آنها شروع نشده است.

#### □ ایمونوگلوبولین هاری مورد تایید سازمان جهانی بهداشت

دو نوع HRIG وجود دارد، Hyper Rab<sup>TM</sup> S/D و Imogam Rabies-HT، شامل IgG غلیظ شده با استفاده از اتانول سرد از پلاسماهای اهداکنندگان انسانی که بر علیه بیماری ایمن شده اند، به دست آمده است.

هر دو نوع ایمونو گلوبولین انسانی ضد هاری دارای ۱۵۰ واحد در میلی لیتر می باشند. و در ویال های ۳۰۰ واحد در ۲ میلی لیتر و ۱۵۰۰ واحد در ۱۰ میلی لیتر تهیه شده است.

دوز پیشنهادی ایمونو گلوبولین انسانی ضد هاری ۲۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن ( ۰/۱۳۳ میلی لیتر بر کیلوگرم) است. هر دو نوع ایمونو گلوبولین انسانی ضد هاری بسیار موثرند.

ایمونو گلوبولین انسانی ضد هاری از اهداکنندگان ایمن شده تهیه شده است. هیچ شواهدی از انتقال عوامل بیماریزا بعد از تجویز ایمونو گلوبولین انسانی ضد هاری در دسترس نمی باشد.

## □ تاثیر و ایمنی زایی فراورده های بیولوژیک بر علیه هاری

### الف. تاثیر پروفیلاکسی پس از مواجهه: مطالعات بر روی انسان

در سه مطالعه کوهورت گذشته نگر اختلاف بین مرگ ناشی از هاری در بین کسانی که در تماس بوده اند (تماس مورد قطعی یا مشکوک به هاری حیوانی)، نشان داد کسانی که با واکسن های با فرمول های قدیمی تر واکسینه شده اند در مقایسه با افرادی که پیشگیری پس از مواجهه را دریافت نکرده اند اختلاف وجود دارد.

در یک مطالعه در هندوستان در سال ۱۹۲۳، از ۲۱۷۴ نفر که احتمالاً با حیوان هار گزیده شده اند اطلاعات زیر بدست آمد. ۲/۹ درصد از افرادی که با واکسن هاری بافت عصبی (NTV) به طریق زیر جلدی به مدت ۱۴ روز واکسینه شده اند فوت کرده اند، در حالی که ۶/۲ درصد افراد غیر واکسینه فوت کردند.

مطالعه دیگری در طی سال های ۱۹۴۶-۱۹۵۱ بر روی افراد هار گزیده نشان داد که ۸/۳ درصد از افراد واکسینه شده فوت کرده اند در مقابل ۴۳/۲ درصد از افراد غیر واکسینه در اثر هاری مرده اند.

در سومین مطالعه در تایلند در سال ۱۹۸۷، هیچ مرگی از ۷۲۳ نفر حیوان گزیده با سگ (۶۶۱ نفر از این افراد با سگ های هار قطعی گزیده شده اند) که یکی از سه نوع واکسن را دریافت کرده اند گزارش نشده است.

در یک مطالعه توصیفی، در رابطه با ۱۰ کودک کمتر از ۱۲ سال و ۳۲ بزرگسال که پس از مواجهه با حیوانات اهلی مشکوک و قطعی مبتلا به هاری، ایمینوگلوبولین انسانی و ۵ دوز واکسن HDC دریافت کرده اند و ۵ سال تحت نظر بوده اند هیچ مورد مبتلا به هاری مشاهده نشده است.

در مطالعه دیگری در مورد ۴۵ نفر که به شدت دچار گزیدگی با حیوانات هار قرار گرفته اند پس از تجویز ایمینوگلوبولین انسانی و ۵ تزریق عضلانی واکسن HDCV، هیچگونه گزارشی مبنی بر مرگ ناشی از هاری در طی ۱۲-۶ ماه پس از مواجهه وجود نداشته است.

در مطالعه دیگری، در ۴۵ نفری که دچار مواجهه با مورد مثبت هاری حیوانی شده اند موردی از هاری انسانی طی ۱۲ ماه پیگیری با دریافت HRIG و ۶ تزریق PCECV گزارش نشده است.

در سایر نتایج مطالعات در رابطه با کسانی که مواجهه های متفاوتی در برخورد با هاری حیوانی داشته اند و ۶ دوز عضلانی PCECV با یا بدون HRIG نیز دریافت کرده اند، گزارشی از مرگ ناشی از هاری طی پیگیری ۱۵-۱۲ ماهه وجود نداشته است. نتایج چندین مطالعه نشان دهنده تاثیر تجویز اینترادرمال (ID) واکسن های کشت سلولی هاری با یا بدون ایمینوگلوبولین انسانی یا اسبی در پیشگیری از هاری در افراد مواجهه وجود دارد.



دو مطالعه نقش تجویز RIG همراه با واکسن را در پیشگیری پس از مواجهه نشان داد. اولین مطالعه کیفیت نتایج سرولوژیک در ۲۹ نفر را که به شدت توسط یک گرگ هار دچار گزش شده اند را نشان داد. اهمیت تجویز سرم ضد هاری در بالا بردن سریع آنتی بادی در بیماران و پیشگیری از هاری را نشان می دهد. از جمله ۵ بیمار درمان شده با ۲ تزریق سرم ضد هاری و NTV برای ۲۱ روز تحت نظر بوده و همگی طی ۵ روز اول سطح آنتی بادی ضد ویروس مناسب داشته و همه زنده مانده اند.

از میان ۷ بیماری که با یک دوز آنتی سرم همراه NTV درمان شده اند در طی ۵ روز اول همگی آنتی بادی قابل مشاهده داشته اند، اما ۴ نفر از ۶ نفر طی ۲۱ روز، سطح آنتی بادی نامناسب داشتند. یکی از ۷ نفر سطح سرمی قابل توجهی طی ۷ روز نداشت و از هاری فوت کرد. از میان ۵ نفری که با NTV بدون آنتی سرم درمان شده اند هیچکدام سطح آنتی بادی مناسب قبل از روز نوزدهم نداشتند و سه نفر از هاری فوت کردند.

در مطالعه دوم، از ۲۷ نفر که در چین که دچار حیوان گزیدگی با حیوان هار شدند و با واکسن ضد هاری سلول کلیه هامستر (PHKC) و ایمینوگلوبولین با منشاء اسبی تحت درمان قرار گرفتند، هیچکدام فوت نکردند. برعکس سه فردی که مورد گزش قرار گرفتند و با (PHKC) به تنهایی درمان شده بودند فوت کردند.

## □ عوارض واکسن های ضد هاری و فرآورده های بیولوژیک

### الف. واکسن تهیه شده از سلول های دیپلوئید انسانی

واکنش های موضعی شامل درد ناحیه تزریق، قرمزی، تورم و بی حسی در بین ۸۹/۵-۶۰٪ دریافت کنندگان واکسن HDCV گزارش شده است بیشتر واکنش های موضعی خفیف بوده و خود به خود در طی چند روز بهبود یافته اند. درد موضعی محل تزریق بیشتر از سایر عوارض در بین ۷۷-۲۱٪ از واکسینه ها گزارش شده است. عوارض منتشر خفیف شامل تب، سردرد، سرگیجه و علائم گوارشی در بین ۵۵/۶-۶/۸٪ از دریافت کنندگان واکسن مشاهده شده است. واکنش های افزایش حساسیت عمومی در ۶٪ از افرادی که تزریق یادآور واکسن با HDCV پس از دوره پیشگیری اولیه ضد هاری دریافت کرده اند مشاهده شده است. ۳٪ در روز اول دریافت بوستر و ۳٪، ۶ تا ۱۴ روز بعد از دریافت تزریق های بعدی یادآور اتفاق می افتد.

در یک مطالعه دیگر واکنش افزایش حساسیت شامل کهیر، راش پورپوریک و آنژیوادم در ۵/۶٪ (۱۱ از ۹۹) دانش آموز سن ۱۳-۵ ساله که پروفیلاکسی پیش از مواجهه با HDCV عضلانی دریافت کرده اند، گزارش شده است. آنژیوادم در ۱/۲٪ از دانش آموزان یک سال بعد از واکسیناسیون اولیه، بعد از تجویز دزهای بوستر HDCV مشاهده شد. این نتایج طی ۴۶ ماه برای عوارض ناخواسته طی واکسیناسیون با HDCV بدست آمده است.

در طی سال های ۱۹۸۴-۱۹۸۰، CDC آمریکا گزارش هایی از ۱۰۸ عارضه آلرژی (شامل کهیر تا شوک آنافیلاکسی) ضمن انجام واکسیناسیون با HDCV (۱۱ در ده هزار واکسینه شده) داشته است. این موارد شامل ۹ مورد مشاهده شده تیپ ۱ افزایش حساسیت فوری (۱ در ده هزارمورد)، ۸۷ مورد از تیپ ۳ افزایش حساسیتی (۹ در ده هزار مورد) و ۱۲ مورد از افزایش حساسیت نوع متوسط بوده است. همه ۹ مورد از واکنش های حساسیت فوری مشاهده شده، در ضمن انجام واکسیناسیون پیش و پس از مواجهه رخ داده است. بیش از ۹۳٪ از انواع واکنش های نوع ۳ افزایش حساسیتی در طی تزریق یادآور مشاهده شده است.

واکنش های حساسیتی منتشر مربوط به تولید بتا پروپیولاکتون و IgE به دلیل مواجهه با آلومین انسانی موجود در HDCV می باشد. هیچ مرگی در نتیجه این واکنش ها گزارش نشده است.

در چهار مطالعه تحقیقاتی، در پروفیلاکسی پس از مواجهه با HDCV و HRIG هیچ عارضه شدیدی مشاهده نشده است. واکنش های موضعی مشابه بودند و درد محل تزریق در ۹۲-۷٪ از واکسینه شدگان گزارش شد. مطالعات در مورد تکرار عوارض عمومی ناشی از واکسیناسیون هاری به دلیل تعداد نمونه ها محدود است. در دو مطالعه دیگر که عوارض جانبی توسط خود افراد واکسینه جمع آوری شده است و همچنین با آنان مصاحبه کرده است در هر ملاقات عوارض عمومی در ۱۰۰-۷۶٪ از واکسینه شدگان گزارش شده بود. به هر حال هیچکدام از عوارض منتشر گزارش شده به نظر نمی رسد جدی باشد.

بندرت گزارش موردی از عوارض ناخواسته عصبی در طی واکسیناسیون هاری گزارش شده است. اما در هیچکدام از این موارد دلیل ایجاد عوارض مشخص نشده است. چهار مورد، عوارض عصبی مشابه سندرم گیلن باره، یک مورد از سندرم حاد عصبی مثل تشنج در پس از تجویز HDCV و HRIG گزارش شده است. برخی بیماری های سیستم عصبی مرکزی و محیطی گذرا با واکسن HDCV مرتبط بوده است.

## ب. PCECV

واکنش های موضعی شامل درد در ناحیه تزریق، قرمزی، تورم و بی حسی در بین ۵۷-۱۱٪ از واکسینه شده ها گزارش شده است. درد موضعی در محل تزریق، شایع ترین واکنش موضعی است که در ۲ تا ۲۳٪ از واکسینه شده ها گزارش شده است. واکنش های منتشر کمتر شایع اند و در ۳۱-۰٪ از واکسینه شده ها گزارش شده است. در یک مطالعه تحقیقاتی در ۲۷۱ کودک در هند که پروفیلاکسی پس از مواجهه به طور عضلانی PCECV بدون HRIG دریافت کرده اند، ۷٪ از بچه ها واکنش های خفیف تا متوسط بالینی را تجربه کرده اند. بیشتر واکنش های گزارش شده، درد موضعی بعد از اولین یا دومین تزریق (۴٪) داشته اند. در مطالعه دیگری شواهد واکنش های بالینی در ۲۹ نفر با تجویز ۶ تزریق از PCECV با (n=4) یا بدون HRIG دیده شده است.

هیچگونه عارضه جدی در طی یا بعد از پیشگیری مشاهده نشده است. در یک گزارش موردی، عارضه مشابه سندرم گیلن باره بعد از واکسیناسیون PCECV در هند را گزارش کرده اند.

یک مطالعه گذشته نگر ناشی از عوارض واکسیناسیون ناشی از PCECV در ایالات متحده با استفاده در طی سال های ۲۰۰۵-۱۹۹۷ نشان داد، از تقریباً ۱/۱ میلیون دز PCECV تجویز شده، ۳۳۶ مورد عارضه طی تجویز (۳۰ اتفاق در ۱۰۰ هزار دز و ۳ اتفاق جدی در ۱۰۰ هزار دز) رخ داده است. مرگ ناشی از هاری ضمن تجویز PCECV گزارش نشده است.

### ج. HRIG

در یک مطالعه بالینی که با حضور ۱۶ داوطلب در دو گروه انجام شد، گروه اول HRIG و گروه دوم HRIG حرارت دیده به عنوان دارونما دریافت کردند، عوارض موضعی شامل ۱۰۰٪ در گروهی اول و ۷۵٪ در گروه دوم، درد و تورم ۱۰۰٪ در گروه اول و ۵۰٪ در گروه دوم، قرمزی ۶۳٪ در گروه اول و ۲۵٪ در گروه دوم و بی حسی ۵۰٪ در گروه اول و ۳۱٪ در گروه دوم. واکنش منتشر در ۷۵٪ در گروه اول و ۸۱٪ در گروه دوم گزارش شده است. سردرد بیشترین واکنش شایع منتشر است (۵۰٪ گروه اول و ۶۹٪ گروه دوم، قسمت اعظم عوارض موضعی و منتشر خفیف بودند و هیچگونه اختلاف معنی داری بین دو گروه در ایجاد عوارض وجود. هیچگونه عوارض شدیدی، شامل واکنش های افزایش حساسیتی فوری یا بیماری های immune-complex گزارش نشده است.

### □ تاثیر پیشگیری پس از مواجهه: مطالعات حیوانی

طی ۴ دهه گذشته، نتایج مطالعات گونه هایی را در نمونه های حیوانی نشان می دهد که واکسن کشت سلولی برای درمان پیشگیری از هاری استفاده کرده اند. برای مثال، پروفیلاکسی پس از مواجهه در ۱۹۷۱ در میمون های رسوس واکسن کشت بافتی تغلیظ شده به تنهایی یا در ترکیب با سرم ضد هاری هومولوگ انجام شد. شواهد نشان می دهد تجویز یک دوز از واکسن کشت بافتی بعد از مواجهه با ویروس هاری ایجاد ایمنی مناسب برعلیه هاری ایجاد می کند (هفت تا از هشت حیوان).

علاوه بر این شواهدی از استفاده سرم ضد هاری هومولوگوس یا هتروولوگوس به تنهایی برای ایجاد ایمنی کافی وجود ندارد (میزان مرگ و میر ۸۸٪-۶۳٪)، در آزمایشات صورت گرفته استفاده از واکسن کشت سلولی خالص و تغلیظ شده برای پروفیلاکسی پس از مواجهه موثر گزارش شده است.

در یک مطالعه در سال ۱۹۸۱ ایجاد ایمنی ناکافی برعلیه ویروس هاری در بزهایی که ERA با یا بدون دریافت سرم ضد هاری گزارش شده است. شواهد نشان داده است در گله های بز و نمونه های دیگر دامی اولویت تهیه

واکسن کشت بافتی بیشتر از واکسن با منشاء مغزی است. شواهدی در یک مطالعه در سال ۱۹۸۱ ایجاد ایمنی نامناسب بر علیه ویروس هاری در بزهایی که ERA با یا بدون آنتی بادی ضد هاری دریافت کرده اند را مشخص نموده است. مشابه آن در گوسفندان نیز دیده می شود، واکسن به تنهایی ایمنی نا مناسبی ایجاد می کند اما استفاده از واکسن پلی کلونال IgG بهترین نتیجه را دارد.

یک بررسی در سال ۱۹۸۹ با تجویز پروفیلاکسی پس از مواجهه در سگ ها شواهد مشابهی را نشان داد. ترکیب سرم و واکسن تقریباً ایمنی کاملی را در مقایسه با حیواناتی که فقط واکسن دریافت کرده اند و درمان مناسبی نداشته اند نشان می دهد.

تحقیقات انجام درمان و پیشگیری هاری به انجام مداخلات بر روی ویروس هاری قدیمی متمرکز شده است. گرچه ویروس های هاری جدید یک فوریت تلقی می شوند ( شامل ۴ لیسا ویروس از خفاش ها KHUV، SRKV، WCBV، ARAV) تاثیر ترکیب ایمونو گلوبولین و واکسن پس از مواجهه با این چهار نوع ویروس در یک نوع هامستر سوریه ای برای مصارف تجاری و یا تجربی mAb مورد استفاده قرار گرفت. قاعده ی پروفیلاکسی پس از مواجهه بر علیه چهار نوع ویروس جدید خفاش، ایمنی مناسبی ایجاد نمی کند یا ایمنی ضعیفی ایجاد می کند. عموماً، ایجاد ایمنی مناسب به اختلاف ژنتیک بین انواع ویروس های جدید جدا شده و قدیمی ویروس هاری بستگی دارد که غیر قابل استفاده بودن مدل های حیوانی را دربرآورد قدرت اثر لیسوویروس های جدید بر انسان یا حیوانات اهلی را نشان می دهد.

#### □ ایمنی زایی پیشگیری پس از مواجهه

برای دسترسی به توانایی پروفیلاکسی پس از مواجهه در ایجاد آنتی بادی مناسب در انسان، مطالعات مجدداً مرور شد و شواهد پاسخهای ایمنی به پروفیلاکسی پس از مواجهه هاری بررسی شدند. ۴ مطالعه از پاسخ های آنتی بادی به پروفیلاکسی پس از مواجهه با ۵ دوز از HDCV با یا بدون استفاده از HRIG تشخیص داده شدند.

مطالعه ای برای اینکه پاسخ های ایمنی پس از مواجهه یا تحریک پاسخ های ایمنی پس از مواجهه با ۵ دوز از واکسن PCEV دارای مجوز به همراه HRIG وجود ندارد. گزارش یک مطالعه پاسخ های ایمنی، به ۶ دوز تزریق عضلانی از فرمول دیگر PCECV که با یا بدون HRIG تجویز شده است را مرور کرده است.

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی به همه افراد HRIG و ۵ دوز HDCV تجویز شد، سطح آنتی بادی ضد ویروس هاری ۴۲ روز بعد از آغاز پروفیلاکسی به بیشتر مساوی ۰/۵ واحد بر میلی لیتر افزایش یافت.

در سال ۱۹۹۹ مطالعات موردی از میان ۴۰ نفر با سابقه مواجهه با حیوان مشکوک به هاری، همه کسانی که ۵ دوز عضلانی HDCV با یا بدون HRIG دریافت کرده اند، میزان سطح سرمی آنتی بادی آنها از سطح قبلی

افزایش نشان می دهد و یا تغییرات سرمی بعد از ۵ دوز واکسیناسیون ( GMT=6.22 واحد / میلی لیتر) مشاهده می شود. علاوه بر این افزایش قابل توجه میزان آنتی بادی در افرادی که HDCV و HRIG تجویز شده بود ( GMT=12.3 واحد / میلی لیتر) بیشتر از گروهی که HDCV به تنهایی تجویز شده است ( GMT=80.5, P=0.0043, SE=1.6 واحد/ میلی لیتر) مشاهده شده است.

مطالعه کارآزمایی کور دوطرفه، در آزمایشات پس از مواجهه در ۲۴۲ داوطلب سالم نشان داد در افرادی که به آنها HRIG و ۵ دوز عضلانی HDCV یا واکسن vero-cell خالص شده هاری تجویز شد، همگی میزان آنتی بادی ضد ویروس هاری آنها بیشتر از ۰/۵ واحد / میلی لیتر است. و در روزهای ۱۴ و ۴۲ در همین سطح باقی می ماند.

افرادی که به آنها HDCV تجویز شد GMTs بالاتری در روزهای ۱۴ و ۴۲ نسبت به کسانی که CPRV دریافت کردند داشته اند. در یک مطالعه توصیفی مقایسه سطح آنتی بادی سرمی ضد هاری در سرم بچه ها با بزرگسالانی که پروفیلاکسی پس از مواجهه دریافت کرده اند مقایسه شد. ۲۵ بزرگسال و ۸ کودک در روز ۱۴ سطح آنتی بادی بیشتر مساوی ۰/۵ واحد/ میلی لیتر داشتند. بعلاوه اختلافی در میزان آنتی بادی مشاهده شده بین بزرگسالان و کودکان وجود ندارد و همه افراد تا ۵ سال پس از پیگیری زنده مانده اند.

۸ مطالعه با توجه به استفاده ایمن از فرآورده های بیولوژیک در واکسیناسیون پس از مواجهه و ۸ مطالعه با توجه به ایمنی واکسیناسیون پیش از مواجهه اثر بخشی آن ها را مشخص نموده اند. سه مطالعه عوارضی را در هر دو گروه پیش و پس از مواجهه گزارش می کند. در مرور مطالعات تاریخچه ای مشخص گردید که در یک مطالعه ایمنی PCECV بدون HRIG برای پروفیلاکسی پس از مواجهه در کودکان مورد تایید است.

## □ منابع

1-Wilde H, Chutivongse S. Equine rabies immune globulin: a product with an undeserved poor reputation. The American journal of tropical medicine and hygiene. 1990 Feb;42(2):175-8.

2-4- Kittipongwarakarn S, Hawe A, Tantipolphan R, Limsuwun K, Khomvilai S, Puttipipatkachorn S, Jiskoot W. New method to produce equine antirabies immunoglobulin F (ab') 2 fragments from crude plasma in high quality and yield. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2011 Jun 30;78(2):189-95.

3-Smith JS, Yager PA, Baer GM. A rapid tissue culture test for determining rabies-neutralizing antibody. In: Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H, Editors. 4th ed. WHO. Switzerland: Lab Techniques in Rabies; 1996. p: 354-57.

4 -CDC-medical care :human rabies immunoglobulin -rabies  
[url:http://www.cdc.gov/rabies/medical\\_care/hrig.html](http://www.cdc.gov/rabies/medical_care/hrig.html)

## بخش ۱۳:

### نقش حیوانات در انتقال هاری

#### □ حیوانات وحشی

خفاش ها : خفاش های وحشی در ۴۹ ناحیه اقلیمی وجود دارند ، خفاش ها در دنیای وحش مخازن مهمی برای انتقال هاری به انسان می باشند. انتقال ویروس هاری توسط خفاش ها یک نقش مهمی در بسیاری از کشورهای دنیا دارد. اطلاعات آزمایشگاهی نظریه ای را ایجاد میکند که ویروس هاری در خفاش با خفاش های *haired silver – (lasionycteris noctivagns)* و *estan pipis trellas* ، *(pipis trellas subflavus)* مرتبط است. ویژگیهای بیولوژیکی دارند که احتمال دارد بعد از تلقیح سطحی به سلول های اپیدرمال شانس بیشتری برای ایجاد عفونت ایجاد کنند.

تماس انسان و حیوان اهلی با خفاش ها باید کاهش یابد و خفاش ها نباید در دسترس افراد آموزش ندیده و غیر واکسینه قرار گیرند یا تحت عنوان حیوان خانگی نگهداری شود.

هر گونه تماس با خفاش نیاز به انجام اقدامات درمان پیشگیری پس از تماس دارد.

راکون ها ، راسو ها و روباه ها حیوانات گوشتخواری هستند که می توانند بالقوه آلوده به ویروس هاری باشند از طرف دیگر تفسیر علائم بالینی در حیوانات وحشی قابل اعتماد نیست، کلیه گزش ها در حیوانات وحشی قابل خطرناک است بنابراین کلیه گزش ها در حیات وحش بایستی آلوده به ویروس هاری در نظر گرفته شود .

پروفیلاکسی پس از تماس باید به سرعت پس از جراحی توسط پستانداران حیات وحش آغاز شود اگر حیوان برای تشخیص در دسترس باشد و امکان دسترسی به تست های تشخیصی آزمایشگاهی موجود باشد و جواب تست آزمایشگاهی بافت مغزی منفی گزارش شود ادامه واکسیناسیون قطع می شود.

حیوان وحشی گوشتخواری که برای انجام تستهای تشخیصی در دسترس است باید طی یک مرک باترحم در کمترین زمان ممکن برای تشخیص نمونه مغزارسال شود . (بدون اینکه سر حیوان از بین برده شود )

موارد ابتلا به هاری در گرگها، شغال ها، موش خرما، خرس، کفتار، گربه وحشی، سمور، راکون، پلنگ، یوز پلنگ و بسیاری پستانداران وحشی دیگر گزارش شده است لذا هر گونه جراحی توسط این حیوانات بایستی پیشگیری پس از حیوانگزیدگی انجام شود حتی در مواردی که فردی در خواب مورد گزش قرار گرفته است بایستی پیشگیری پس از حیوانگزیدگی برای آن ها انجام شود.

جوندگان مخازن ویروس هاری نیستند. جوندگان کوچک (مثل سنجاب، موش خرما، موش، همستر، خوکچه هندی و موش صحرائی) بندرت به ویروس هاری آلوده اند و انتقال بیماری هاری توسط آنها به انسان مشاهده نشده است.

طی سالهای ۹۶-۱۹۹۰، در نواحی از کشور امریکا هاری در راکون ها مشاهده شد. ۹۳٪ از ۳۷۱ مورد هاری که توسط CDC از جوندگان گزارش شده راکون بوده است.

حیوانات وحشی و هیبرید های وحشی نباید تحت عنوان حیوانات خانگی نگهداری شده یا در دسترس عموم باشند. انسان هایی که با حیوانات وحشی در پارک های حیات وحش و موسسات تحقیقاتی در زمینه حیوانات وحشی سرو کار دارند باید در زمینه پیشگیری آموزش دیده و واکسیناسیون قبل از مواجهه انجام شود. تماس مجدد با موارد حیوان گزیدگی به تزریق یادآور پس از واکسیناسیون به جای انجام مرگ با ترحم و یا تشخیص حیوان مرتبط با فعالیت های شغلی نیاز دارد.

#### □ سگ های اهلی، گربه ها و موش های خرما

تا زمانی که مطمئن نباشیم سگ یا گربه اهلی متناوبا واکسیناسیون هاری برای آن ها انجام شده است هر گونه جراحت توسط آن ها بایستی هار گزیده قلمداد شود و پیشگیری پس از حیوانگزیدگی برای آن ها صورت گیرد. با توجه به برنامه حذف هاری در حیوانات صاحب دار امید است بتوان سابقه واکسیناسیون در حیوانات صاحب دار را پیگیری کرد.

واکسیناسیون گربه های در مقایسه با دیگر حیوانات اهلی ممکن است کمتر باشد، زیرا قوانین کمتری در ارتباط با واکسیناسیون گربه ها وجود دارد. کمبود قوانین مربوط به قلاده گذاری گربه ها و رفتار شبانه گربه ها، گربه ها را به عنوان کانون بزرگ خطر تماس با راکون ها، راسوها، و خفاش ها و بخصوص در کشور ما روباه ها و شغال ها قرارداد است. در کشورهای در حال توسعه، سگ ها هنوز به عنوان مخزن اصلی، ناقل هاری و افزایش خطر ایجاد هاری در کشور باقی مانده اند. در صورت گزش یا خراشیدگی توسط سگ ها، گربه ها، موش های خرمایی اهلی، اقدامات پیشگیری پس از مواجهه در فرد گزیده باید بلافاصله انجام شود. همه سگ ها، گربه ها و موش های اهلی تحت عنوان حیوانات خانگی بایستی بر علیه هاری واکسینه شوند. اگر این حیوانات واکسینه نباشند و فردی را مورد گزش قرار دهند باید به مدت ۱۰ روز بعد از گزش تحت نظر قرار بگیرند تا خطر گزش برای فرد حیوان گزیده قابل بررسی باشد. هرگونه علائم بیماری در حیوان، طی دوره تحت نظر قبل از رهایی باید توسط دامپزشک بررسی شود و گزارش فوری به مقامات بهداشتی منطقه صورت گیرد. اگر علائم هاری بروز کرد حیوان بایستی با مرگ با ترحم از بین برده شود، نمونه برداری مناسب انجام یا سرش از بدن جدا شده و برای انتقال به آزمایشگاه در دمای یخچال حمل شود.



سایر حیوانات اهلی: ابتلا سایر دام ها شامل گاو، گوساله، الاغ، قاطر، شتر، گوسفند و بز به هاری وجود دارد لذا در صورت هر گونه جراحی توسط آن ها لازم است اقدامات پیشگیری پس از تماس برای همه موارد انجام شود و چون طول مدت بروز علایم در آن ها با سگ و گربه متفاوت است لذا واکسیناسیون در این افراد ۵ نوبتی انجام خواهد شد.

## بخش ۱۴:

### نظام مراقبت

#### □ تعاریف و طبقه بندی هاری انسانی

براساس آخرین مصوبه کمیته کشوری هاری و مطابق با توصیه های سازمان جهانی بهداشت، طبقه بندی موارد انسان مبتلا به هاری و انسان در تماس با هاری در انواع مشکوک، محتمل و قطعی به شرح ذیل است:

۱ - **مورد مشکوک**: مورد سازگار با توصیف بالینی شامل ظهور ناگهانی علائم عصبی به شکل هیجانی از قبیل تحریک پذیری، تشنج، ترس از آب، ترس از نور، افزایش ترشح بزاق، اختلال در بلع و تنفس و یا شکل فلجی، (بی سروصدا) (که بیمار به سرعت وارد کما شده و طی ۱۰-۷ روز فوت می کند).

۲ - **مورد محتمل**: وجود علائم مرحله مشکوک به اضافه سابقه تماس با حیوان مشکوک به هاری.

۳ - **مورد قطعی**: وجود علائم مرحله مشکوک به اضافه تشخیص آزمایشگاهی اختصاصی.

خطر بیماری هاری برای کارکنان درمانی در تماس با بیماران بیشتر از سایر بیماری های ویروسی باکتریال نیست. کارکنان درمانی باید به استاندارد های مربوطه که توسط کمیته کنترل عفونت بیمارستان برایشان تعریف شده است توجه کنند. کارکنان باید ماسک، دستکش، عینک به ویژه در طی انتوباسیون و ساکشن استفاده کنند. پروفیلاکسی پس از مواجهه فقط وقتی مورد نیاز است که بیمار فرد دیگری را مورد گزش قرار دهد، یا هنگامی که بزاق یا سایر ترشحات آلوده کننده بیمار مثل بافت عصبی در تماس با زخم باز یا مخاط قرار گیرد.

#### □ مدیریت و گزارش عوارض واکسن و سرم ضد هاری

پس از شروع پیشگیری از هاری، پیشگیری نباید به دلیل عوارض موضعی یا سیستمیک خفیف به دلیل واکسن هاری، متوقف شود. معمولاً این واکنش ها با دارو های ضد التهاب، آنتی هیستامین و دارو های تب بر کنترل می شود. هنگامی فردی با سابقه حساسیت به واکسیناسیون هاری به واکسیناسیون مجدد هاری نیاز داشته باشد، واکسیناسیون در این موارد بایستی در بیمارستان انجام و درمان تجربی مثل پیش درمانی با آنتی هیستامین باید در نظر گرفته شود. اپی نفرین باید به منظور درمان واکنش های شبیه آنافیلاکسی در دسترس باشد و فرد باید فوری به دقت بعد از انجام واکسیناسیون تحت نظر قرار گیرد. عوارض شدید منتشر، آنافیلاکتیک و فلج عصبی در طی یا بعد از تجویز واکسن های هاری نادرند. قبل از قطع واکسیناسیون هاری خطر ابتلا به بیماری هاری در این افراد باید به دقت در نظر گرفته شود. راهنمایی های لازم برای کنترل

عوارض ناخواسته خطرناک برای افرادی که واکسن هاری دریافت کرده اند را می توان از مرکز مدیریت بیماری های واگیر دریافت کرد.

کلیه عوارض بالینی که طی واکسیناسیون هاری اتفاق می افتد باید به مرکز مدیریت بیماری های واگیر گزارش شود حتی اگر ارتباط قطعی با واکسیناسیون وجود نداشته باشد.

## □ کنترل و پیشگیری هاری در ایران

با توجه به اقدامات چشمگیر شبکه های بهداشتی درمانی، دانشگاه های علوم پزشکی و مرکز مدیریت بیماری های واگیر در تجهیز و راه اندازی مراکز درمان پیشگیری هاری موضوع حذف هاری از سال ۱۳۹۴ به طور جدی در سطح کشوری مطرح گردید و اعضا کمیته کشوری هاری با حکم معاون محترم وقت وزارت بهداشت، شامل نمایندگان سازمان حفاظت محیط زیست، سازمان دامپزشکی کشور، وزارت کشور، و اساتید دانشگاه های علوم پزشکی و دانشکده دامپزشکی تهران تشکیل جلسه دادند و مقرر گردید هر یک از ارگان های ذیربط حذف هاری را در زیر مجموعه خود بر اساس شرح وظیفه آن ارگان جدی بگیرند که شامل موارد زیر می باشد:

حذف هاری در انسان، مرکز مدیریت بیماری های واگیر

حذف هاری در حیوانات اهلی، سازمان دامپزشکی کشور

حذف هاری در حیوانات ولگرد، سازمان شهرداری ها و دهیاری های کشور

حذف هاری در وحوش، سازمان حفاظت از محیط زیست

با توجه به اهمیت بیماری هاری، و موضوع حذف هاری و مشکلات و تنگناهایی که در راه حذف بیماری هاری در سطح کشور وجود دارد، برنامه کشوری پیشگیری از حیوان گزیدگی و حذف هاری در انسان، تدوین و با اجرای برنامه در معاونت های بهداشتی دانشگاه و دانشکده های علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی و ایجاد هماهنگی و جلب همکاری مسئولان سایر بخش ها و جلب مشارکت مردم و تلاش کارکنان بخش بهداشت و درمان در سطوح مختلف شبکه در امر حذف هاری به عنوان یکی از معضلات بهداشتی کشور قدم های مؤثری برداشته شود.

## الف) فعالیت های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

این فعالیت ها در سطوح کشوری، استانی و دانشگاهی، سطوح محیطی: مراکز سلامت و خانه های بهداشت انجام می شود. فعالیت های سطح کشوری شامل:

۱- تقویت و گسترش هماهنگی بین بخشی با سازمان ها و نهادهای مرتبط در سطح کشور (طرح موضوع در جلسه شورای سلامت امنیت غذایی کشور)،

۲- تهیه دستورالعمل و برنامه کشوری از طرف مرکز مدیریت بیماری های واگیر

۳- تدوین برنامه استراتژیک حذف هاری در انسان

۴- ایجاد نظام مراقبت و گزارش دهی، تعاریف و دستورالعمل مربوط به هاری و بهبود نظام گزارش دهی و بازآموزی کارکنان دانشگاه ها در این زمینه توسط مرکز مدیریت بیماری های واگیر

۵- آموزش کادر فنی بهداشت و درمان و مردم توسط مرکز مدیریت بیماری های واگیر با همکاری انستیتو پاستور ایران مشتمل بر:

- کارشناسان مسئول پیشگیری و مبارزه با بیماری ها و پزشک اپیدمیولوژیست مراکز بهداشت دانشگاه ها و دانشکده های علوم پزشکی

- آموزش کارکنان فنی آزمایشگاهی شاغل در آزمایشگاه های تشخیص هاری

- آموزش مردم در زمینه اهمیت بیماری، راه های سرایت و راه های پیشگیری از ابتلا به بیماری و نقش مهم درمان پیشگیری فوری آسیب دیدگان در جلوگیری از ابتلا به هاری و به روش های مختلف، از جمله صدا و سیما و سایر وسایل ارتباط جمعی

۶- تهیه و توزیع مطالب کمک آموزشی و مواد و تجهیزات مختلف، ( شامل پوسترهای آموزشی، پمفلت و...)

۷- تهیه و توزیع واکسن و سرم ضد هاری انسانی

۸- نظارت بر اجرای برنامه های مبارزه با هاری در دانشگاه های علوم پزشکی کشور و ارائه پس خوراند مناسب

۹- تشکیل کمیته فنی حذف هاری و استفاده از نظرات اعضا به منظور تهیه، تدوین و بازنگری دستورالعمل ها و پروتکل های کشوری

فعالیت های سطح دانشگاهی شامل:

ریاست دانشگاه به عنوان دبیر شورای سلامت و امنیت غذا در منطقه تحت پوشش بوده و معاونت بهداشتی دانشگاه مسئولیت اجرایی برنامه را به عهده دارد

- ۱- تقویت و گسترش هماهنگی بین بخشی با سازمان های مختلف در استان و جلب حمایت مسئولین استانی از طریق اولویت دادن به موضوع حذف هاری در شورای سلامت و امنیت غذای استان
  - ۲- تدوین برنامه عملیاتی به منظور حذف هاری انسانی در منطقه تحت پوشش با مشارکت اداره کل دامپزشکی و استانداری
  - ۳- پیگیری فوری موارد مشکوک به هاری
  - ۴- بازدید مشترک و هماهنگ بین اداره کل دامپزشکی و مرکز بهداشت استان از منطقه هایی که بیماری در دام و یا انسان گزارش شده است و گزارش بازدید به مرکز مدیریت بیماری های واگیر
  - ۵- برقراری نظام مراقبت انسفالیت
  - ۶- نظارت، مراقبت و ارزشیابی اجرای برنامه در شهرستان های تابعه تهیه پس خوراند به سطوح محیطی بهبود نظام مراقبت و گزارش دهی از طریق بازآموزی کارکنان مراکز بهداشت شهرستان ها و نظارت بر تکمیل صحیح فرم های کامپیوتری توسط مراکز درمان پیشگیری هاری
  - ۸- تبادل اطلاعات با اداره کل دامپزشکی استان و نظارت بر پیگیری به موقع موارد تماس دامی توسط شهرستان ها
  - ۹- پیگیری و تامین و توزیع واکسن و سرم ضد هاری و کزاز و سایر تجهیزات و وسایل مراکز درمان پیشگیری هاری در سطح شهرستان های تابعه
  - ۱۰- حمایت در تجهیز و راه اندازی مراکز درمان پیشگیری هاری
  - ۱۱- نظارت بر واکسیناسیون موارد پیشگیری پس از مواجهه و پیشگیری قبل از مواجهه
  - ۱۲- آموزش کارکنان شاغل در بخش درمان پیشگیری شهرستان ها
  - ۱۳- تهیه متون آموزشی به منظور پیشگیری از گزش در جامعه و مراجعه فوری پس از حیوان گزیدگی
  - ۱۴- هماهنگی و همکاری با اداره کل دامپزشکی در مورد واکسیناسیون حیوانات صاحب دار و دام ها
- فعالیت های سطح شهرستان شامل:

مدیر شبکه بهداشت و درمان به عنوان مسئول برنامه های مراقبت های بهداشتی درمانی در نظام شبکه در شهرستان بوده و رییس مرکز بهداشت مسئولیت اجرایی برنامه را در سطح شهرستان بر عهده دارد و از طریق گروه مبارزه با بیماری ها موارد زیر برای اجرای برنامه مدنظر قرار می گیرد:

۱- گزارش فوری (تلفنی) موارد مشکوک به هاری به ستاد پیگیری بیماری های مستقر در مرکز بهداشت استان (گروه مبارزه با بیماری ها)

۲- تدوین برنامه عملیاتی به منظور حذف هاری انسانی در منطقه تحت پوشش با مشارکت شبکه دامپزشکی

۳- ثبت فوری online موارد مشکوک به هاری

۴- بازدید مشترک و هماهنگ بین شبکه دامپزشکی و مرکز بهداشت شهرستان از مناطق گزارش شده هاری حیوانی و انسانی

۵- اجرای برنامه ای آموزشی و بازآموزی جهت بخش دولتی و خصوصی برای گروه های پزشکی ، کارشناسی، کاردانی و بهورزان

۶- آموزش اختصاصی برای گروه های در معرض شامل پسرپچه ها، دامداران، دامپزشکان، محیط بانان و ... به منظور رعایت احتیاطات لازم به منظور عدم ایجاد جراحت و گزش توسط پستانداران و مراجع فوری در صورت ایجاد جراحت توسط آن ها

۷- آموزش جامعه به منظور شرایط و قوانین مربوط به نگهداری سگ ها و سایر حیوانات خانگی با همکاری شبکه دامپزشکی و شهرداری و فرمانداری و قوه قضاییه و خودداری از ریختن زباله ها و پس مانده های غذایی در اطراف منازل

۸- هماهنگی با شهرداری و دهیاری ها به منظور جمع آوری به موقع زباله ها و کمک به معدوم کردن سگ های ولگرد و کنترل هاری در آنها

۹- تجهیز مراکز درمان پیشگیری هاری به خصوص اینترنت و در صورت لزوم راه اندازی مراکز درمان پیشگیری هاری جدید

۱۰- نظارت بر مصرف واکسن و سرم توسط مراکز درمان پیشگیری هاری و وضعیت زنجیره سرما

۱۱- پیگیری فعال موارد غیبت از واکسیناسیون در مراکز درمان پیشگیری هاری

۱۲- هماهنگی و همکاری با شبکه دامپزشکی در واکسیناسیون حیوانات صاحب دار و دام ها

فعالیت های مراکز درمان پیشگیری هاری:

۱- فعالیت ۲۴ ساعته مراکز درمان پیشگیری لازم و ضروری است و رییس شبکه شهرستان بایستی به طور مقتضی نسبت به پرداخت اضافه کار به شاغلین در ساعات غیراداری اقدام نماید

۱- گزارش کمبودهای و تجهیزات به مرکز بهداشت شهرستان

۲- درخواست واکسن مورد نیاز

۳- آموزش جامعه تحت پوشش به منظور مراجعه فوری پس از حیوان گزیدگی

۴- ثبت مورد حیوان گزیده

۵- ارجاع مجروح در صورت لزوم به پزشک

۶- انجام درمان پیشگیری پس از مواجهه

۷- ثبت مورد حیوان گزیده

۸- آموزش مورد حیوان گزیده و خانواده او در مورد اهمیت هاری و لزوم درمان پیشگیری و تجویز سرم ضد هاری و تکمیل واکسیناسیون

۹- واکسیناسیون کزاز در صورت لزوم

۱۰- گزارش موارد ارجاع داده شده به پزشک به مرکز بهداشت شهرستان

۱۱- پیگیری تلفنی موارد غیبت در طی واکسیناسیون

۱۲- گزارش موارد غیبت در روز دوم به مرکز بهداشت شهرستان

۱۳- هماهنگی و همکاری با شبکه دامپزشکی در واکسیناسیون حیوانات صاحب دار و دام ها

۱۴- پیگیری موارد تماس با دام ها مبتلا

۱۵- گزارش فعالیت ها به مرکز بهداشت شهرستان

تجهیزات مرکز درمان پیشگیری هاری

## □ فعالیت مراکز سلامت و مراکز بهداشتی درمانی

۱ - آموزش اختصاصی برای گروه های در معرض خطر شامل پسر بچه ها، دامداران، دامپزشکان، محیط بانان و .... به منظور رعایت احتیاطات لازم به منظور عدم ایجاد جراحت و گزش توسط پستانداران و مراجع فوری در صورت ایجاد جراحت توسط آن ها

۲- آموزش جامعه به منظور شرایط و قوانین مربوط به نگهداری سگ ها و سایر حیوانات خانگی با همکاری شبکه دامپزشکی و شهرداری و فرمانداری و قوه قضاییه و خودداری از ریختن زباله ها و پس مانده های غذاییدر اطراف منازل

۳- آموزش جامعه به منظور مراجعه فوری پس از حیوان گزیدگی

۴- شستشوی محل جراحت با آب و صابون و آموزش موارد حیوان گزیده و ارجاع فوری آن ها به مرکز درمان پیشگیری هاری

۵- آموزش بهورز و نظارت و پیگیری فعالیت های آن ها

۶- پیگیری موارد غیبت از واکسیناسیون در مراکز درمان پیشگیری هاری

۷ - هماهنگی و همکاری با شبکه دامپزشکی در واکسیناسیون حیوانات صاحب دار و دام ها

۸ - پیگیری موارد تماس با دام های مبتلا

۹- گزارش فعالیت ها به مرکز بهداشت شهرستان

## □ فعالیت خانه های بهداشت

۱- آموزش اختصاصی برای گروه های در معرض خطر شامل پسر بچه ها، دامداران، دامپزشکان، محیط بانان و .... به منظور رعایت احتیاطات لازم به منظور عدم ایجاد جراحت و گزش توسط پستانداران و مراجع فوری در صورت ایجاد جراحت توسط آن ها

۲- آموزش جامعه به منظور شرایط و قوانین مربوط به نگهداری سگ ها و سایر حیوانات خانگی با همکاری شبکه دامپزشکی و شهرداری و فرمانداری و قوه قضاییه و خودداری از ریختن زباله ها و پس مانده های غذاییدر اطراف منازل

۳- آموزش جامعه به منظور مراجعه فوری پس از حیوان گزیدگی



۴- شستشوی محل جراحت با آب و صابون و آموزش موارد حیوان گزیده و ارجاع فوری آن ها به مرکز درمان پیشگیری هاری

۵- پیگیری موارد غیبت از واکسیناسیون در مراکز درمان پیشگیری هاری

۶- هماهنگی و همکاری با شبکه دامپزشکی در واکسیناسیون حیوانات صاحب دار و دام ها

۷- گزارش فعالیت ها به مرکز بهداشتی درمانی

## □ وظایف سایر نهادها و سازمان ها

### وزارت کشور (پیوست ۱):

۱ - تشکیل ستاد حذف هاری در حیوانات ولگرد (سگ و گربه) تهیه طرح و برنامه مربوطه و ابلاغ به استانداری ها توسط وزارت کشور.

۲ - پیگیری و تأکید وزارت کشور جهت جمع آوری و دفن صحیح زباله توسط استانداری ها، فرمانداری ها و شهرداری ها به منظور کاهش جمعیت حیوان های زیانبار و مبارزه با آن ها

### سازمان دامپزشکی:

۱ - در اولویت قرار دادن حذف هاری در حیوانات صاحب دار

۲ - برنامه ریزی و تدوین برنامه های آموزشی به منظور آموزش نیروهای فنی و کارشناسان شاغل در دامپزشکی استان ها و مردم، به خصوص دامداران و روستاییان و تهیه مطالب آموزشی.

۳ - هماهنگی با شبکه های بهداشتی درمانی

۴ - گزارش فوری موارد هاری حیوانی به شبکه های بهداشتی درمانی

۵ - پیگیری موارد حیوانی گزارش شده از مراکز بهداشتی درمانی و نمونه گیری از آن ها

۶ - شناسایی حیوانات صاحب دار و پوشش حد اقل ۷۵٪ واکسیناسیون سگ ها و گربه های صاحب دار

۷ - تهیه و توزیع واکسن ضد هاری حیوانی به مقدار مناسب

۸ - قلاده گذاری و شناسنامه دار کردن، ایجاد امکانات مورد نیاز جهت شناسایی و انجام واکسیناسیون سگ های صاحب دار

- ۹ - تهیه و توزیع کیت نمونه برداری و نمونه گیری از حیوان های مشکوک به هاری
- ۱۰ - آموزش کارکنان فنی شاغل در شبکه های دامپزشکی و مردم ، به خصوص گروه های در معرض خطر از جمله کشاورزان، دامداران و ...
- ۱۱ - نسبت به نگهداری و تهیه بانک اطلاعاتی سگ های صاحب دار در روستاها و شهرها اقدام نماید.
- ۱۲ - اقدامات انجام شده و گزارش عملکرد اقدامات و بانک اطلاعات سگ های صاحبدار هر شش ماه یک بار به کارگروه استانی و ستاد مرکزی ارسال گردد.

#### **انستیتو پاستور:**

- ۱ - مشارکت در برنامه های آموزشی
- ۲ - استفاده از تکنیک های پیشرفته تشخیصی
- ۳ - بررسی نمونه های حیوانی و انسانی مشکوک و مبتلا به انسفالیت
- ۴ - انجام تحقیقات کاربردی
- ۵ - تهیه واکسن ضد هاری حیوانی با کیفیت و کمیت مناسب

#### **سازمان حفاظت محیط زیست:**

- ۱- تدوین برنامه حذف هاری در وحوش
- ۲- حمایت مراکز تحقیقاتی به منظور تولید واکسن خوراکی در وحوش
- ۳- هماهنگی با سازمان دامپزشکی و مرکز مدیریت بیماری ها به منظور حذف هاری در کشور ۴- گزارش موارد احتمالی مبتلا به هاری در وحوش

#### **آموزش و پرورش:**

- ۱ - آموزش به دانش آموزان در زمینه هاری در سطوح مختلف تحصیلی
- ۲ - هماهنگی در اجرای برنامه آموزشی جهت دانش آموزان با وزارت درمان بهداشت و آموزش پزشکی

## نحوه ثبت موارد حیوان گزیده فرم ورود اطلاعات انفرادی موارد درمان پیشگیری هاری در سیستم پورتال مرکز مدیریت بیماریهای واگیر وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی

جهت ورود به سیستم پورتال از آدرس <http://www.health.gov.ir/mfdc/zoonosis> پس از وارد شدن به سایت نام کاربری و رمز عبور (کد مرکز مدیریت) مرکز درمان پیشگیری هاری را ثبت نموده و به این طریق وارد سیستم شده و فرم ورود اطلاعات انفرادی موارد حیوان گزیده یا مورد تماس با مورد مشکوک انسانی و حیوانی مبتلا به هاری یا موارد پیشگیری قبل از تماس قابل رویت می باشد این فرم بصورت آنلاین بوده و بلافاصله پس از ثبت اطلاعات موارد و ذخیره شدن در سیستم پورتال، در استان شهرستان، دانشگاه و مرکز مدیریت بیماریها قابل مشاهده میباشد لذا ثبت دقیق، بموقع، و صحیح موارد نشان دهنده توانایی کارشناس مرکز درمان پیشگیری هاری و اقدامات آموزشی و نظارتی صورت گرفته توسط مرکز بهداشت شهرستان و مرکز بهداشت دانشگاه می باشد

### اطلاعات جغرافیایی گزارش دهنده

در قسمت اطلاعات جغرافیایی گزارش دهنده به صورت خودکار نام استان، دانشگاه، شهرستان و نام مرکز درمان پیشگیری هاری گزارش دهنده ثبت میگردد.

- سال گزارش پیش فرض ۹۵ می باشد که برای سالهای بعد باید تصحیح شود.

- ماه گزارش بصورت عددی از ۱ تا ۱۲ انتخاب میشود

### اطلاعات شخصی مراجعه کننده

**علت مراجعه به مرکز:** ۱- حیوان گزیدگی (فردی که توسط حیوان چه علف خوار و یا گوشت خوار مورد گزش واقع شود) در صورت انتخاب منوی حیوان گزیدگی منوهای (اطلاعات وقوع حادثه، اطلاعات اختصاصی حیوان مهاجم، اطلاعات وضعیت جراحات شخص حیوان گزیده، اطلاعات معالجات مقدماتی شخص حیوان گزیده باز خواهد شد)

### ۲- تماس با حیوان مشکوک به هاری ۳- تماس با بیمار مبتلا به هاری ۴- پیشگیری قبل از تماس

(افراد در معرض خطر هاری مثل پرسنل کلینیک دامپزشکی و پرسنل مراکز درمان پیشگیری هاری و ....) در صورتیکه علت مراجعه پیشگیری قبل از تماس و یا، تماس با حیوان مشکوک به هاری و تماس با بیمار مبتلا به هاری باشد محل حادثه باز نمی شود

### **محل حادثه:** ۱- محل سکونت، کار ۲- در سفر، برگشت به محل سکونت (منظور از در سفر برگشت به محل

سکونت موردی است که در شهرستان دیگری مورد گزش قرار گرفته و در شهرستان محل سکونت جهت ادامه درمان پیشگیری هاری مراجعه میکند). ۳- در سفر، مهمان (منظور از در سفر، مهمان موردی است که محل

سکونت او در شهرستان دیگری است ولی جهت درمان پیشگیری هاری ویا دریافت نوبت های بعدی به این مرکز مراجعه می کند).

شماره ردیف دفتری مراجعه کننده: به ترتیب مواردی است که از ابتدای سال مراجعه واولین خدمات درمان پیشگیری را دریافت میکنند به ترتیب از اولین روز فروردین الی ۲۹ اسفندمی باشد.

نام:

نام خانوادگی:

نام پدر:

کد ملی:

سن به سال: برای مجروحان زیر ۱۲ ماه سن صفر، و برای بالای ۱۲ ماه یکسال منظور می گردد، و حد اکثر سن حیوانگزیده ۱۰۰ سال در نظر گرفته شده است.

جنس: مرد - زن ، برای تمام سنین به صورت مرد وزن انتخاب شده است

شغل: آتش نشان، آزاد، پرسنل بهداشت، تکنسین دامپزشکی، جنگلبان، چوبدار(کسی که خرید و فروش دام میکند)، چوپان، خانه دار، دامپزشک، دامدار، دمدار کشاورز، دانشجو، راننده، رفتگر، شکارچی، کارگر، کارمند، کشاورز، کودک(کمتر از ۶ سال، قبلا از مدرسه، محصل(از ابتدایی تا پایان دبیرستان)، محیطبان(مامور یا نگهبان محیط زیست)، میرشکار، نظامی(سرباز- پرسنل نظامی رسمی و غیررسمی وزمینی هوایی و دریایی ارتش و سپاه- نیروی انتظامی)، سایر(در صورتی که شغل فرد یکی از فوق نمی باشد سایر را انتخاب نمایید)

ملیت: ایرانی، عراقی، افغانی، پاکستانی، سایر

وزن به کیلو گرم:

تلفن منزل:

تلفن همراه:

تلفن محل کار یا تحصیل: بدلیل اهمیت پیگیری نوبت های بعدی واکسیناسیون در هنگام ثبت دقت فرمایید که تلفن ها بطور دقیق ثبت شود

منطقه سکونت: شهری، روستایی، عشایری، حاشیه شهر، منطقه شهرداری(در کلان شهر ها)

استان محل سکونت: استان را از طریق باز کردن منوی انتخاب (استان مورد نظر را ثبت می کنیم)

دانشگاه محل سکونت: با انتخاب استان منوی دانشگاههای آن باز شده ودانشگاه مورد نظر را ثبت می کنیم

شهرستان محل سکونت: با انتخاب دانشگاه مورد نظر منوی شهرستانهای آن باز شده وشهرستان مورد نظر را

ثبت می کنیم

آدرس محل سکونت: در صورت تاخیر جهت پیگیری نوبت های بعدی واکسن هاری

آدرس محل کار: در صورت تاخیر جهت پیگیری نوبت های بعدی واکسن هاری

## اطلاعات وقوع حادثه

سال: درمنوی انتخاب سال های ۹۵ الی ۱۱۰ نوشته شده است

ماه: درمنوی انتخاب به تفکیک تا ۱۲ ماه نوشته شده است

روز: درمنوی انتخاب به تفکیک تا ۳۱ روز نوشته شده است

ساعت: در منوی انتخاب ساعت به بصورت ۲۴ ساعت نوشته شده است

منطقه: در منوی انتخاب شهری، روستایی، عشایری، حاشیه شهر، خارج از مناطق مسکونی (بیابان ، کوهستان

، جنگل) نوشته شده و گزینه مورد نظر را ثبت می کنیم

آدرس: آدرس مکانی که فرد مورد حمله و گزش و یا تماس با بیمار هار و یا حیوان هار قرار گرفته شده است نوشته شود

علت واقعه: درمنوی انتخاب علت ها بصورت دفاع در مقابل حمله حیوان، اذیت کردن حیوان، مراقبت از

حیوان، حمله ناگهانی حیوان، غذا دادن، بازی با حیوان، در هنگام شکار، باز دید از باغ وحش، هنگام خواب،

تماس با حیوان مشکوک به هاری بدون گزش، تماس با بیمار مبتلا به هاری، سایر موارد،

گزش صاحب حیوان: در منوی انتخاب بصورت بلی و خیر نوشته شده است

## اطلاعات اختصاصی حیوان مهاجم

حیوان مهاجم: در منوی انتخاب نام اکثر حیوانات از جمله سگ، گربه، گاو، گوسفند، بز، شتر، اسب، الاغ، شغال، روباه، گراز، خرس، خرگوش، پلنگ، موش خرما، موش صحرائی و خانگی، همستر، راسو، میمون، خفاش، نوشته شده

### نوع حیوان: وحشی، اهلی

وحشی: حیوانی که زیستگاه آن خارج از محدوده زندگی انسان باشد، از بین وحشی و اهلی یکی انتخاب شود، و در صورت انتخاب اهلی ولگرد و صاحبدار انتخاب نمی شود. واز بین تحت نظر، متواری، و کشته شده نیز یکی انتخاب گردد

اهلی: حیوانی که زیستگاه آن در محدوده زندگی انسان بوده (ولگرد و دست آموز) می باشد

وضعیت حیوان : ولگرد، صاحبدار، تحت نظر، متواری، کشته شده

ولگرد: در صورت انتخاب ولگرد دیگر صاحبدار انتخاب نمیشود

تحت نظر: در صورت انتخاب تحت نظردیگر متواری انتخاب نمیشود (ضمناً" برای حیوان تحت نظر در صورتی

که سگ باشد اگر به مدت ۱۰ روز تحت نظربود و علائم هاری از خود نشان نداد و یا از بین نرفت نیازی به ادامه

واکسیناسیون نوبت های چهار و پنج نمی باشد و در منوی انتخاب، گزینه بدون علامت و یا بروز علائم و مرگ را

باید ثبت نمود

متواری: حیوانی که از سرنوشت آن اطلاعی در دست نمی باشد

کشته شده: در صورت کشته شدن حیوان لازم است توسط دامپزشکی از مغز حیوان نمونه برداری و تحت شرایط حفاظت فردی، وایمنی نمونه، و شرایط رعایت زنجیره سرد، در اولین فرصت به انستیتو پاستور ایران ارسال گردد.

سابقه واکسیناسیون حیوان: در صورت صاحب دار بودن حیوان درمنوی انتخاب، یکی از گزینه های - دارد، ندارد، نامشخص، را میتوان ثبت نمود

انجام نمونه برداری از حیوان: در صورت کشته شدن حیوان وانجام نمونه برداری درمنوی مربوطه گزینه های

تاریخ نمونه برداری از حیوان مشکوک: از روی تقویم موجود درمنوی، تاریخ نمونه برداری را ثبت می کنیم

نتیجه آزمایش نمونه: درمنوی انتخاب، یکی از گزینه های مثبت، منفی، انجام ندها را ثبت می کنیم

آدرس ومشخصات صاحب حیوان: جهت ارسال نمونه به انستیتوپاستور باید آدرس ومشخصات صاحب حیوان ثبت شود

### اطلاعات وضعیت جراحات شخص حیوان گزیده

عضو آسیب دیده: گزینه های - سر، صورت، گردن، سینه شکم، پشت، اندام فوقانی(دستها)، اندام تحتانی(پاها)، را میتوان در صورت آسیب دیگری هر کدام از اعضا آنرا انتخاب نمود

تعداد جراحات: در منوی انتخاب نمایید، بصورت ۱، ۲، ۳، وبیشتر نیز نوشته شده است

نحوه آسیب: بصورت باکس های جداگانه که با انتخاب میشوند خراشیدگی، سوراخ شدگی، له شدگی، شکستگی استخوان، ورود ترشحات به مخاط(لیسیدن و ...) در صورت لزوم چند گزینه انتخاب شود

## اطلاعات معالجات مقدماتی شخص حیوان گزیده

شستشو با آب و صابون: با آب پرفشار به مدت ۱۵ الی ۲۰ دقیقه

ضد عفونی: بالکل اتانول ۷۰ درجه یا بتادین انجام شود

### تجویز آنتی بیوتیک:

نوع آنتی بیوتیک: در منوی انتخاب، سه نوع آنتی بیوتیک نوشته شده کوآموکسی کلاو، سفالکسین،

تتراسیکلین، سایر

در صورت تجویز آنتی بیوتیک نوع آنرا از منو انتخاب نمایید.

### سرم تراپی ضد هاری

در صورت خونریزی جراحت، زیاد بودن تعداد جراحات بخصوص در سر و صورت و خراشیدگی توسط گربه، نیاز به تزریق سرم ضد هاری میباشد و با به ازای هر کیلوگرم ۲۰ واحد سرم تزریق میشود، در صورت انتخاب سرم تراپی موارد زیر باز میشود.

- تاریخ انجام: از روی تقویم موجود در منوی، تاریخ تزریق سرم را ثبت می کنیم

- محل تزریق: عضلانی، اطراف ضایعه، هردو (سرم بایستی اطراف زخم و داخل زخم و همچنین در عضله عضو مقابل واکسن زده شده تزریق شود)

- زمان تزریق سرم: کمتر از ۱۲ ساعت بعد از گزش، ۱۲ الی ۴۸ ساعت بعد از گزش، بیشتر از ۴۸ ساعت بعد از گزش

- شماره سریال: جهت تعیین نوع سرم به سبب احتمال ایجاد عارضه لازم است شماره سریا ثبت شود

- مقدار تزریق: نوع انسانی به ازای هر کیلوگرم ۲۰ واحد و اگر سرم از نوع حیوانی باشد به ازای هر کیلوگرم ۴۰ واحد تزریق می شود

- عارضه: نوع عوارض احتمالی ثبت شود

سابقه واکسیناسیون قبلی هاری: در صورت  $\sqrt{}$  زدن سابقه واکسیناسیون قبلی هاری، منوهای زیر ظاهر

میشود

تعداد نوبت واکسیناسیون قبلی هاری، سال واکسیناسیون قبلی هاری، فاصله زمانی بین واکسیناسیون قبلی هاری تا کنون

- تعداد نوبت واکسیناسیون قبلی هاری: شامل پیشگیری قبل از تماس (۳ نوبت)، برای این افراد به شرط

نداشتن مشکل سیستم ایمنی و کمتر از چهار سال ۲ نوبت روز صفر و ۳ تزریق میشود

۳ نوبتی: برای این افراد به شرط نداشتن مشکل سیستم ایمنی و کمتر از چهار سال ۲ نوبت روز صفر و ۳ تزریق میشود

۱ نوبتی: برای این افراد به شرط نداشتن مشکل سیستم ایمنی و کمتر از چهار سال ۲ نوبت روز صفر و ۳ تزریق میشود

نامشخص: برای افرادی که واکسن ضد هاری دریافت کرده اند ولی فاصله زمانی و همچنین تعداد نوبت های آن رانمی داند

- سال واکسیناسیون قبلی هاری: از سال ۱۳۷۰ الی ۱۳۹۳ قابل انتخاب می باشد

- فاصله زمانی بین واکسیناسیون قبلی هاری تا کنون: چهار سال کمتر و بیش از چهار سال

**نوع و نوبتهای واکسیناسیون فعلی:** شامل دو نوبتی، سه نوبتی، پنج نوبتی، عدم واکسیناسیون دو نوبتی: فردی است که کمتر از ۴ سال قبل واکسیناسیون قبل از تماس یا پنجو نوبتی گرفته و مجدداً "گزیده شده است

سه نوبتی: مربوط به افرادی است که واکسیناسیون قبل از تماس دریافت می کند

پنج نوبتی: درمورد افرادی است که جدیداً "مورد گزش قرار گرفته اند

عدم واکسیناسیون: درمورد افرادی است که پس از تزریق ۵ نوبتی کمتر از یکماه مجدداً "مورد گزش قرار می گیرد

**واکسن نوبت اول (صفر):** پس از انتخاب نوع واکسیناسیون فعلی، پنجره واکسن نوبت اول باز میشود و شامل

تاریخ تزریق، نوع واکسن هاری، شماره سریال، زمان تاخیر، عارضه واکسن، نام واکسیناتور میباشد

تاریخ تزریق: روز صفر از روی تقویم انتخاب می شود

نوع واکسن هاری: VERO - PCEC

شماره سریال:

زمان تاخیر: کمتر از ۴۸ ساعت، از ۴۸ ساعت الی ۷۲ ساعت، از ۴ تا ۱۰ روز، از ۱۱ تا ۲۰ روز، از ۲۱ تا ۴۰ روز، از ۴۰ روز به بالا انتخاب می شود

عارضه واکسن: در صورت بروز عارضه از تزریق واکسن نوبت صفر نوع عارضه نوشته شود

نام واکسیناتور: نام کارشناس که خدمات درمان پیشگیری هاری را در مورد فرد مجروح انجام داده نوشته شود

تاریخ پیشنهادی واکسن نوبت دو (روز ۳): در صورت ثبت تاریخ روز صفر، به صورت اتوماتیک تاریخ روز ۳

(نوبت ۲) درج خواهد شد

**واکسن نوبت دوم (روز ۳):** در صورت انتخاب واکسیناسیون نوبت دوم (روز ۳)

کد مرکز تزریق کننده واکسن ۳: بصورت پیش فرض کد مرکز نوبت اول می آید و اگر مرکزی دیگری باشد

میتوان آنرا پاک کرد و کد مرکز مورد نظر (نوبت ۲ روز ۳) را نوشت

نام مرکز تزریق کننده واکسن ۳: پس از درج کد مرکز تزریق کننده واکسن ۳ بصورت اتوماتیک نام مرکز تزریق

کننده واکسن ۳ می آید

تاریخ تزریق: روز سه از روی تقویم انتخاب می شود

نوع واکسن هاری: VERO - PCEC

شماره سریال:

زمان تاخیر: کمتر از ۴۸ ساعت، از ۴۸ ساعت الی ۷۲ ساعت، از ۴ تا ۱۰ روز، از ۱۱ تا ۲۰ روز، از ۲۱ تا ۴۰ روز، از ۴۰

روز به بالا انتخاب می شود



عارضه واکسن: در صورت بروز عارضه از تزریق واکسن نوبت سه نوع عارضه نوشته شود  
نام واکسیناتور: نام کارشناسی که واکسن نوبت دوم تزریق نموده است نوشته شود  
تاریخ پیشنهادی واکسن نوبت دو (روز ۳): در صورت ثبت تاریخ روز سه، به صورت اتوماتیک تاریخ  
روز ۷ (نوبت ۳) درج خواهد شد

واکسن نوبت سه (روز ۷): مثل واکسن نوبت دو (روز ۳) عمل می شود  
واکسن نوبت چهار (روز ۱۴): مثل واکسن نوبت دو (روز ۳) عمل می شود  
واکسن نوبت پنج (روز ۲۸): مثل واکسن نوبت دو (روز ۳) عمل می شود  
سابقه تزریق واکسن توام یا کزاز: طبق دستور العمل برنامه واکسیناسیون کزاز کشوری واکسن کزاز تزریق  
شده است بلی.. خیر..

انجام پیگیری اول موارد غیبت از درمان ۱: تاریخ پیگیری، نام پیگیری کننده  
تاریخ پیگیری اول: از روی تقویم موجود درمنوی ثبت می کنیم  
نام و نام خانوادگی پیگیری کننده: .....

انجام پیگیری دوم موارد غیبت از درمان ۲: تاریخ پیگیری، نام پیگیری کننده  
تاریخ پیگیری دوم: از روی تقویم موجود درمنوی ثبت می کنیم  
نام و نام خانوادگی پیگیری کننده: .....

وضعیت فرد مجروح: پانسمان، بخیه، عفونت محل جراحی، عاقبت فرد حیوان گزیده، تاریخ فوت،  
علت فوت، هماهنگی با دامپزشکی و حفاظت محیط زیست، نام تکمیل کننده فرم  
پانسمان: بعد از شستشوی کامل و ضد عفونی در صورت پانسمان گزینه پانسمان انتخاب گردد  
بخیه: حتی المقدور از بخیه زدن ضایعه خوداری گردد و پس از ۱۰ روز بانظر پزشک متخصص انجام شود  
عفونت محل جراحی: در صورت ایجاد عفونت در محل ضایعه گزینه عفونت انتخاب گردد.  
عاقبت فرد حیوان گزیده: در حال درمان (چنانچه فرد در حال درمان باشد گزینه علت فوت باز نخواهد  
شد)، بهبودی (چنانچه فرد بهبود یافته باشد گزینه علت فوت باز نخواهد شد)، فوت (.....)  
تاریخ فوت: از روی تقوی انتخاب می گردد

علت فوت: خونریزی شدید (.....)، عفونت شدید (.....)، هاری (.....)، سایر (....)  
اگر فرد حیوان گزیده به دلیلی غیر از هاری فوت نماید گزینه علت فوت باز نخواهد شد  
هماهنگی با دامپزشکی و حفاظت محیط زیست: بلی - خیر (....)

نام تکمیل کننده فرم:

در صورت مسافر بودن مجروح:

چنانچه فرد حیوان گزیده در حال مسافرت به شهرستانهای دیگر بجز شهرستان محل سکونت خود و یا  
شهرستان محل گزش بوده و می بایست واکسنهای نوبتهای بعدی را در شهرستان محل مسافرت تزریق نماید  
همکاران بایست اطلاعات شهرستان محل مسافرت در تاریخ نوبت واکسن درج نمایند.

نام شهرستان محل مسافرت: از گزینه انتخاب نمایید

مرکز درمان هاری محل مسافرت: در صورت انتخاب شهرستان \* به صورت خودکار نام مرکز مشخص میشود

اگر مورد حیوان گزیده تکراری در این سال می باشد: اگر فرد حیوان گزیده برای بار دوم ویاسوم مورد

گزش واقع میشود مشخص گردد

کد رهگیری فرد مراجعه کننده: بر اساس شماره ردیف دفتری و نام کاربری و سال گزارش کد رهگیری به

صورت خودکار ثبت می گردد

ذخیره اطلاعات وبستن فرم: پس از کامل کردن اطلاعات داخل فرمت فوق در هر نوبت مراجعه و کامل نمودن

هر قسمت آن ذخیره اطلاعات وبستن فرم را انتخاب نمایید.

فرم ورود اطاعات موارد حیوان گزیده با همکاری: آقایان دکتر محمد رضا شیرزادی و دکتر محمد زینلی

شماره: ۱,۰,۰,۳۳۲ و جمشید پورمظفری و سرکار خانمها حاج رسولیها، حکمت جو و محرابی

ساخت و تنظیم: آقای فرزاد کاوه زیر نظر: آقایان دکتر محمد مهدی گویا، دکتر محمود نبوی

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

فرم بررسی انفرادی دانشگاه / دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی  
 ..... سال  
 بیماری حیوان گزیدگی ..... شهرستان ..... مرکز بهداشت .....  
 روزانه .....

اطلاعات جغرافیای گزارش دهنده

کد مرکز مدیریت ..... استان ..... دانشگاه ..... شهرستان ..... نام مرکز درمان پیشگیری ..... سال گزارش .....  
 مگزارش .....

اطلاعات شخصی مراجعه کننده

علت مراجعه به مرکز : حیوان گزیدگی  تماس با حیوان هار  تماس با بیمار مبتلا به هاری  پیشگیری قبل  
 از تماس

محل حادثه : در محل سکونت و کار  در سفر، برگشت به محل سکونت  در سفر، مهمان  شماره ردیف دفتری  
 مراجعه کننده .....

نام : ..... نام خانوادگی : ..... نام پدر : ..... کد ملی ..... سن به سال : ..... جنس :  
 مرد  زن

شغل : کودک  محصل  نظامی  خانه‌دار  راننده  کارگر  کارمند  کشاورز  دامدار   
 کشاورز و دامدار  سایر مشاغل  بیکار  ملیت : ایرانی  افغانی  پاکستانی  عراقی  سایر

وزن به کیلو گرم :  تلفن منزل :  تلفن همراه :  تلفن محل کار یا تحصیل :   
 منطقه سکونت : شهری  روستایی  عشایری  حاشیه شهری

استان محل سکونت : ..... دانشگاه محل سکونت : ..... شهرستان محل سکونت :  
 .....

آدرس محل سکونت : ..... آدرس محل کار : .....

اطلاعات وقوع حادثه

سال  ماه  روز  ساعت  منطقه : شهر  حاشیه شهر  روستا  آدرس : .....

علت واقعه : دفاع در مقابله حمله حیوان  اذیت کردن حیوان  مراقبت از حیوان  حمله ناگهانی حیوان  غذادادن حیوان   
 بازی با حیوان  در هنگام شکار  بازدید از باغ وحش  هنگام خواب  تماس با حیوان هار  تماس با بیمار مبتلا به  
 هاری  سایر  گزش صاحب حیوان : بلی  خیر

اطلاعات اختصاصی حیوان مهاجم

حیوان مهاجم : سگ  گربه  گرگ  گاو  گوسفند  بز  شتر  اسب  الاغ  شغال  روباه  گراز  خرس

خرگوش  پلنگ  موش خرما  موش صحرائی خانگی  همستر  راسو  میمون  خفاش  وحشی   
 اهلی  ولگرد  صاحب دار  تحت نظر  متواری  کشته شده   
 نتیجه پیگیری سگ و گربه تحت نظر ۱۰ روز: بدون علامت  بروز علائم و مرگ  سابقه واکسیناسیون حیوان:  
 دارد  ندارد  نامشخص

### انجام نمونه برداری از حیوان

تاریخ نمونه برداری از حیوان مشکوک: .....  
 منفی  انجام نداده

### اطلاعات وضعیت جراحات شخص حیوان گزیده

عضو آسیب دیده: سر  صورت  گردن  سینه و شکم  پشت  اندام فوقانی  اندام تحتانی  تعداد جراحات: ۱   
 ۲  ۳  بیشتر از ۳   
 نحوه آسیب: خراشیدگی  سوراخ شدگی  کنده شدگی  له شدگی  شکستگی استخوان  ورود ترشحات به مخاط  
 (لیسیدن و ....)

### اطلاعات معالجات مقدماتی شخص حیوان گزیده

شستشو با آب و صابون  ضد عفونی  تجویز آنتی بیوتیک  نوع آنتی بیوتیک: کوآموکسی  کلاو سفالکسین   
 تتراسایکلین

### سرم تراپی ضد هاری

تاریخ انجام: ..... محل تزریق: عضلانی  اطراف ضایعه  هردو  زمان تزریق سرم: کمتر از ۱۲ ساعت  
 بعد از گزش  ۱۲ تا ۷۲ ساعت بعد از گزش  ۴ تا ۷ روز بعد از گزش  شماره سریال:  
 ..... مقدار تزریق: ..... عارضه: .....

### سابقه واکسیناسیون قبلی هاری

تعداد نوبت واکسیناسیون قبلی: پیشگیری قبل از تماس (۳ نوبت)  سه نوبتی  پنج نوبتی  نامشخص  سال  
 واکسیناسیون قبلی .....  
 فاصله زمانی بین واکسیناسیون قبلی تا کنون: چهار سال و کمتر  بیش از چهار سال

نوع و نوبتهای واکسیناسیون فعلی

سه نوبتی  پنج نوبتی  عدم واکسیناسیون

انجام واکسیناسیون روز ۳  انجام واکسیناسیون روز ۷  انجام واکسیناسیون روز ۱۴  انجام واکسیناسیون روز ۲۸

واکسن نوبت اول (صفر)

نوع واکسیناسیون ۳ نوبتی فعلی: تاریخ تزریق ..... نوع واکسن هاری:  pcec  vero  شماره سریال واکسن: .....

زمان تاخیر: کمتر از ۴۸ ساعت  از ۴۸ الی ۷۲ ساعت  از ۴ الی ۱۰ روز  از ۱۱ الی ۲۰ روز  از ۲۱ الی ۴۰ روز  از ۴۰ روز به بالا

عارضه واکسن ..... نام واکسیناتور ..... تاریخ پیشنهادی واکسن روز ۳ .....

نوع واکسیناسیون ۵ نوبتی فعلی: تاریخ تزریق ..... نوع واکسن هاری:  pcec  vero  شماره سریال واکسن: .....

زمان تاخیر: کمتر از ۴۸ ساعت  از ۴۸ الی ۷۲ ساعت  از ۴ الی ۱۰ روز  از ۱۱ الی ۲۰ روز  از ۲۱ الی ۴۰ روز  از ۴۰ روز به بالا

عارضه واکسن ..... نام واکسیناتور ..... تاریخ پیشنهادی واکسن روز ۳ .....

واکسن نوبت دوم (روز ۳)

کد مرکز تزریق کننده واکسن ۳: ..... نام مرکز تزریق کننده واکسن ۳: .....

تاریخ تزریق ..... نوع واکسن هاری:  pcec  vero  شماره سریال واکسن: .....

زمان تاخیر: کمتر از ۴۸ ساعت  از ۴۸ الی ۷۲ ساعت  از ۴ الی ۱۰ روز  از ۱۱ الی ۲۰ روز  از ۲۱ الی ۴۰ روز  از ۴۰ روز به بالا

عارضه واکسن ..... نام واکسیناتور ..... تاریخ پیشنهادی واکسن روز ۳ .....

واکسن نوبت سوم (روز ۷)

کد مرکز تزریق کننده واکسن ۷: ..... نام مرکز تزریق کننده واکسن ۷: .....

تاریخ تزریق: ..... نوع واکسن هاری:  pcec  vero  شماره سریال واکسن: .....

زمان تاخیر: کمتر از ۴۸ ساعت  از ۴۸ الی ۷۲ ساعت  از ۴ الی ۱۰ روز  از ۱۱ الی ۲۰ روز  از ۲۱ الی ۴۰ روز  از ۴۰ روز به بالا

عارضه واکسن ..... نام واکسیناتور ..... تاریخ پیشنهادی واکسن روز ۷ .....

واکسن نوبت چهارم (۱۴)

کد مرکز تزریق کننده واکسن ۱۴: ..... نام مرکز تزریق کننده واکسن ۱۴: .....

تاریخ تزریق: ..... نوع واکسن هاری:  pcec  vero  شماره سریال واکسن: .....

زمان تاخیر: کمتر از ۴۸ ساعت  از ۴۸ الی ۷۲ ساعت  از ۴ الی ۱۰ روز  از ۱۱ الی ۲۰ روز  از ۲۱ الی ۴۰ روز  از ۴۰ روز به بالا

عارضه واکسن ..... نام واکسیناتور ..... تاریخ پیشنهادی واکسن روز ۱۴ .....

واکسن نوبت پنجم (۲۸)

کد مرکز تزریق کننده واکسن ۲۸: ..... نام مرکز تزریق کننده واکسن ۲۸: .....

تاریخ تزریق: ..... نوع واکسن هاری:  pcec  vero  شماره سریال واکسن: .....

انجام پیگیری اول موارد غیبت از درمان ۱

انجام پیگیری اول موارد غیبت از درمان ۱: تاریخ پیگیری اول ..... نام و نام خانوادگی فرد پیگیری کننده .....

انجام پیگیری دوم موارد غیبت از درمان ۲

انجام پیگیری دوم موارد غیبت از درمان ۲: تاریخ پیگیری اول ..... نام و نام خانوادگی فرد پیگیری کننده .....

وضعیت نهایی

پانسمان  بخیه   
عفونت محل جراحی عاقبت فرد حیوان گزیده: بهبودی  فوت

علت فوت: خونریزی شدید  عفونت شدید  هاری  سایر

هماهنگی با دام پزشکی و حفاظت محیط زیست: بله  خیر  نام تکمیل کننده فرم: .....

وضعیت مسافر

نام شهرستان محل مسافرت: ..... مرکز درمان هاری محل مسافرت: .....

## پیوست ۱

### برنامه ملی برای کنترل هاری سگ ها:

ستاد مرکزی کنترل جمعیت حیوانات ناقل بیماری به انسان : این ستاد با ریاست سازمان شهرداری ها و دهیاری های کشور و عضویت دستگاه ها و سازمان های مرتبط به منظور کنترل جمعیت حیوانات ناقل بیماری به انسان در سطح ملی تشکیل گردیده است.

**شیوه نامه:** شیوه نامه نظارت بر نحوه نگهداری سگ های گله و نگهبان

### ماده ۴: شرح وظایف

بر اساس مفاد این شیوه نامه وظایف واحدها و دستگاه های ذیربط به شرح ذیل می باشند:

کارگروه استان کنترل جمعیت حیوانات ناقل بیماری به انسان موظف است نسبت به برنامه ریزی بستر سوازی و هماهنگی لازم برای تحقق اهداف شیوه نامه اقدام نماید

سازمان دامپزشکی کشور باتوجه به شرح وظایف قانونی خود موظف است:

۱ - نسبت به واکسیناسیون و شناسنامه دار کردن سگ های صاحب دار طبق برنامه مشخص و مدون اقدام نماید

۲ - نسبت به نگهداری و تهیه بانک اطلاعاتی سگ های صاحب دار در روستاها و شهرها بر اساس فرم پیوست شیوه نامه اقدام نموده و گزارش عملکرد اقدامات و بانک اطلاعات سگ های صاحبدار هر شش ماه یک بار به کارگروه استانی و ستاد مرکزی ارسال گردد.

**\*تبصره ۱:** ضوابط اجرایی این ماده توسط سازمان دامپزشکی کشور حداکثر پس از گذشت 6 ماه از ابلاغ و شیوه نامه، تهیه و به زیرمجموعه ذیربط ابلاغ می گردد.

**\*تبصره ۲:** شهرداری ها، بخشداری ها، دهیاری ها و خانه های بهداشت شهری و روستای ی موظفند در چارچوب وظایف قانونی، همکاری های لازم را با سازمان دامپزشکی کشور در خصوص اجرای برنامه های فوق بعمل آورند.

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی کشور و سازمان دامپزشکی همکاری های لازم را در خصوص ارائه آموزش های موردنیاز به افراد جامعه و صاحبان سگ ها در مناطق شهری و روستایی بعمل آورند.

شهرداری ها، بخشداری ها و دهیاری ها موظف به اطلاع رسانی عمومی و معرفی طرح از طریق صدور فراخوان، نصب پلاکارد، توزیع بروشور در خانه های بهداشت، بخشداریها، دهیاریها، مدارس و.. می باشند.

## ماده ۵ : وظایف صاحب سگ

پس از تکمیل فرم مسئولیت پذیری توسط صاحب سگ، صاحب سگ موظف به رعایت موارد ذیل خواهد بود:

صاحب سگ در رابطه با کلیه امور مرتبط با بهداشت و نگهداری حیوان مسئول است.

صاحب سگ موظف به تامین غذا، لانه و کلیه احتیاجات حیوان خود است.

رهاسازی سگ بدون حضور صاحب درمعا بر و محیط های مسکونی و اماکن عمومی ممنوع است.

صاحب سگ ملزم به رعایت موازین شرعی ، پیگیری واکسیناسیون، قلابه گذاری، ثبت شناسنامه و درمان های دوره ای حیوان است.

صاحب سگ موظف است سگ های مازاد بر نیاز خود را به محل نگهداری حیوانات بدون صاحب تحویل و از رهاسازی در محیط پرهیز نماید.

**\*تبصره ۱:** در صورت عدم رعایت هر یک از موارد فوق، مطابق مواد قانون مجازات اسلامی با صاحب سگ برخورد خواهد شد.

**\*تبصره ۲:** در صورتی که بر اثر هرگونه سهل انگاری صاحب سگ نسبت به موارد فوق ، سگ در معا بر و مکان هوای عمومی رها شده یا موجب بروز حادثه ای برای افراد گردد، حیوان به عنوان نیمه ولگرد شناخته شده و واحد زنده گیری سگ های می تواند بر اساس مفاد دستورالعمل کشوری اقدام نماید . ضمناً پرداخت غرامت بروز هر گونه حادثه بر عهده صاحب سگ می باشد.

**\*تبصره ۳ :** کارگروه استانی کنترل جمعیت حیوانات ناقل بیماری به انسان موظف است نسبت به جمع آوری اطلاعات و اطلاع رسانی در خصوص محل های نگهداری حیوانات بدون موضوع ماده 1 دستورالعمل کنترل جمعیت سگهای ولگرد به روش زنده گیری ابلاغی سال 87 ) به عموم مردم و صاحبان سگ های مازاد اقدام نماید.



## ماده ۷: به روز رسانی

این شیوه نامه توسط ستاد مرکزی کنترل جمعیت حیوانات ناقل بیماری به انسان قابل اصلاح و به روز رسانی است.

## ماده ۸: نظارت بر اجرای شیوه نامه

نظارت بر حسن اجرای این شیوه نامه در شهرها و روستاهای کشور برعهده کارگروه استانی کنترل جمعیت حیوانات ناقل بیماری به انسان و نظارت عالی بر عهده ستاد مرکزی است.

## ماده ۹:

این شیوه نامه در ۹ ماده و پنج تبصره در تاریخ ۹۲/۱۰/۳۰ طی نامه ۲۵۵۲۳ برای کلیه کارگروه های استانی کنترل

جمعیت حیوانات ناقل بیماری به انسان ارسال و از تاریخ ارسال لازم الاجرا می باشد.

## مبارزه و مراقبت بیماری هاری حیوانی در ایران :

از نظر همه گیری شناسی بیماری به دو شکل عمده در نظر گرفته میشود:

۱ - هاری شهری : در این نوع سگ نقش اصلی را بعهده دارد.

۲ - هاری وحشی : کلیه پستانداران گوشتخوار وحشی ( گرگ ، روباه ، شغال و .... ) و خفاشهای خونخوار و حشره خوار در این نوع بیماری میتوانند ایفای نقش نمایند.

۳ - گرچه بعضاً بینابین این دو را نیز بعنوان حالت سوم ( مرحله انتقالی ) در نظر می گیرند لیکن عمده ترین وضعیت بیماری همان دو فرم توضیح داده شده در بالا میباشد.

عامل بیماری ویروسی از خانواده رابدو ویریده ، جنس لیسوویروس بوده که با تهاجم به دستگاه اعصاب مرکزی حیوانات خونگرم (پستانداران) منجر به بروز علائم خاص بیماری و در نهایت مرگ جاندار میگردد.

از زمان آلودگی حیوان با ویروس عامل بیماری تا بروز علائم بالینی ممکن است بین ۲ هفته تا چند ماه طول بکشد و بسته به محل مورد هجوم ویروس و آلودگی ایجاد شده علائمی متفاوت مشاهده می گردد که عمدتاً با تغییر ناگهانی رفتار حیوان توأم خواهد بود بدین صورت که حیوان رفتار متضاد با رفتار قبلی خود بروز می دهد لذا این اصل را می بایست همواره به خاطر داشت ،

هرگونه تغییر رفتار ناگهانی در حیوانات ( بویژه حیات وحش ) را می بایست به هاری نسبت داد مگر آنکه  
خلافش ثابت شود

بر اساس مطالب فوق ، دو فرم بالینی برای بیماری ( عمدتا در سگ ) متصور می شوند :

نخست، هاری آرام :

بیشتر حیوانات مبتلاء به این فرم به گوشه ای پناه برده و فلجی از ناحیه اندام های حرکتی شروع شده و به فلج دستگاه تنفسی و مرگ منجر می شود .

دوم ، هاری خشمگین :

در این فرم ، حیوان رفتاری همانند پریشانی ، اضطراب و حالت توحش داشته و به کلیه اشیاء اطراف خود حمله نموده و آنها را گاز می گیرد . حیوان بدون هدف محل زندگی خود را ترک نموده و به هر حیوان و شیء بر سر راهش حمله نموده و از عواملی همانند آتش و سر و صدا ترسی نداشته و بی مهابا حمله ور می شود( حیوانات معمولا از این دسته عوامل گریزانند ) و در صورت عدم کشته شدن در نهایت حیوان بواسطه فلجی و مرگ تلف خواهد گردید .

نکته مهم آنکه در هر دو شکل بیماری حیوان مبتلاء قادر به بلع آب و غذا نمی باشد .

راه انتقال بیماری :

عمده ترین راه انتقال بیماری ( ویروس ) از طریق گزش و یا خراش توسط حیوانات آلوده و مبتلا بوده که بواسطه حضور ویروس در بزاق این جانداران ، به ابتلاء حیوان مورد گزش منجر خواهد شد.

اگر چه عمده ترین راه انتقال همانگونه که در بالا ذکر شد از طریق گزش بوده لیکن روشهای دیگر نظیر تنفسی، خوراکی، انتقال جنینی و پیوند اعضاء آلوده (در انسان) نیز مشاهده و سبب انتقال بیماری گردیده اند.

اساس مبارزه با هاری بر سه اصل استوار است :

۱. کنترل هاری در حیات وحش

۲. کنترل جمعیت حیوانات گوشتخوار بدون مالک و بویژه سگ

۳. کنترل و پیشگیری از بیماری در جمعیت گوشتخواران اهلی

بر اساس قوانین موجود متولی موارد ۱ و ۲ فوق الذکر به ترتیب به سازمان حفاظت از محیط زیست و وزارت کشور ( سازمان شهرداری ها با یاری نیروی انتظامی ) بوده و متولی آخرین مورد ، سازمان دامپزشکی کشور می باشد که البته در موارد ۱ و ۲ نیز به عنوان همکار فنی همواره اعلام آمادگی خود را اعلام داشته و خواهد داشت .

این دستورالعمل به استناد ماده ۲۱ قانون سازمان دامپزشکی کشور و آیین نامه مذکور به عنوان بخشی از مراحل اولیه دست یابی به اهداف تعیین شده در قانون برای اجرای برنامه کنترل هاری در دام ها تدوین و ابلاغ می شود.

### سیاست مبارزه با هاری در کشور

هدف نهائی تعیین شده در برنامه مبارزه با هاری ، حذف موارد هاری انسانی از طریق حذف هاری در حیوانات اهلی و وحشی است. نظر به حیطة وظیفه مندی سازمان دامپزشکی کشور این مهم با اولویت :

۱. انجام واکسیناسیون منظم ، بر علیه بیماری در جمعیت دام های حساس بویژه جمعیت گوشتخواران اهلی صاحبدار و مطابق با پیش بینی بعمل آمده در برنامه سالیانه به طوری که حداقل ۷۵٪ آن ها را پوشش دهد

۲. برقراری سیستم مراقبت و شناسائی مناطق مختلف از نظر بروز هاری شهری و وحشی شامل بر :

- شناسائی دام های بیمار و یا مشکوک به بیماری و امحاء این دسته از دام ها همراه با پرداخت غرامت به مالکان مربوطه

- نمونه برداری از موارد مشکوک با رعایت کامل شرایط بهداشتی پیشگیری

- اقدامات بهداشتی ، قرنطینه ای

- اطلاع رسانی لازم با واحدهای توضیح داده شده در بخش مفاهیم

- نظارت بهداشتی بر کشتارگاهها و معاینات لازم دام ها قبل از کشتار و جداسازی و معدوم نمودن دام های واجد علائم عصبی مشکوک

۱ - انجام واکسیناسیون منظم ، بر علیه بیماری در جمعیت دام های حساس بویژه جمعیت گوشتخواران اهلی صاحبدار و مطابق با پیش بینی بعمل آمده در برنامه سالیانه

در برنامه واکسیناسیون گوشتخواران اهلی، اساس پیشگیری و کنترل هاری بر کنترل بیماری در حیوانات استوار است، که این مهم خود در سه بخش عمده ذیل قابل پیگیری و مطرح شدن می‌باشد:

الف - کنترل بیماری در حیات وحش

ب - کنترل جمعیت سگ های بدون صاحب

ج - کنترل بیماری در جمعیت سگ های صاحبدار

لیکن نظر به حیطة وظیفه مندی سازمان دامپزشکی کشور در چارچوب قانون، سومین بخش در زمره وظیفه مندی سازمان محسوب می‌گردد.

### "کنترل بیماری در حیات وحش"

در وضع موجود بر اساس قانون، کلیه امور مربوط به حیات وحش بر عهده سازمان حفاظت از محیط زیست بوده و مبارزه با هاری در این دسته از حیوانات انحصاراً از طریق این سازمان انجام خواهد پذیرفت. بدیهی است سازمان دامپزشکی کشور کمافی السابق آمادگی کلیه همکاری های فنی علمی را در این راستا اعلام می‌دارد. همانگونه که قبلاً ذکر گردید یکی از منابع تامین اطلاعات سیستم مراقبت، اطلاعات اخذ شده از ادارات تابعه سازمان حفاظت از محیط زیست بوده که در مقابل می‌بایست کلیه موارد بروز هاری دامی با منشاء حیات وحش و یا عوامل مشکوک به آن (عوامل گزنده ناشناخته) به واحدهای تابعه این سازمان جهت انجام اقدامات لازم منعکس گردد.

### "کنترل جمعیت سگ های بدون صاحب"

متولی این امر وزارت کشور بوده که از طریق سازمان شهرداری ها و همکاری نیروی انتظامی در حال انجام می‌باشد. دستورالعمل مربوطه که طی نامه شماره ۵۸۹۱۰ مورخه ۱۳۸۷/۱۱/۲۰ ریاست محترم، سازمان شهرداری ها و دهیاری های کشور و ستاد مرکزی کنترل جمعیت حیوانات ناقل بیماری به انسان، که در این خصوص به معاونین محترم امور عمرانی استانداری ها ابلاغ گردیده است. همکاری سازمان دامپزشکی کشور، مطابق با شرح وظایف تعیین شده در دستورالعمل بوده که به همکاری فنی و علمی محدود می‌گردد.

### "کنترل بیماری در جمعیت دام ها بویژه در جمعیت سگ های صاحبدار"

هدف اصلی کنترل هاری در حیوانات اهلی و وحشی کاهش و یا حذف موارد هاری انسانی است و سازمان دامپزشکی کشور به عنوان متولی امر و توسط ادارات کل دامپزشکی کشور و با محوریت و اساس این بخش از برنامه مبارزه با بیماری، به شرح ذیل اقدام می‌نماید:

قبل از هرگونه توضیح ، این مهم را باید به خاطر داشت و اجراء نمود :

''' تمامی پرسنل دست اندر کار دامپزشکی می بایست بر علیه هاری واکسینه و یا تجدید واکسیناسیون شده و سپس به فعالیت های مبارزه با بیماری همتگمارند '''

سپس این شعار سازمان جهانی بهداشت را باید به خاطر داشت که :

### More Vaccination , Less Destruction

#### واکسیناسیون بیشتر ، امحاء کمتر

عموماً در کشورهایی که با انجام واکسیناسیون منظم ، بیماری هاری در سگ ها کنترل می شود هاری از نوع انسانی نادر است و واکسیناسیون در کاهش یا ریشه کنی هاری فقط هنگامی موافقت آمیز خواهد بود که جمعیتی کافی از جمعیت هدف را بتوان واکسینه کرد.

براساس آمار و قوانین اپیدمیولوژی ارائه شده در کتب مرجع دامپزشکی در صورتیکه ۷۵٪ جمعیت سگ های صاحبدار بر علیه هاری ایمن شوند احتمال بروز و انتقال بیماری در جمعیت این دسته از حیوانات به صفر خواهد رسید. طبق بررسی های به عمل آمده و بطور نسبی به ازاء هر ۱۰۰ راس گوسفند و بز، یک تا دو قلاده سگ صاحبدار ( بسته به منطقه مورد نظر ) تخمین زده می شود.

با در نظر گرفتن وضع موجود و بروز بیماری در تقریباً تمامی استان های کشور ، نحوه پوشش واکسیناسیون در جمعیت سگ های صاحبدار می بایست به ترتیب ذیل انجام گردد:

اول ، پوشش واکسیناسیون در جمعیت سگ های گله و نگهبان:

کلیه اکیپ های مایه کوب هم زمان با انجام هر گونه مایه کوبی ، می بایست نسبت به واکسیناسیون جمعیت سگ های صاحبدار واحد اپیدمیولوژیک مربوطه اقدام نمایند به گونه ای که هر سگ صاحبدار طی یک سال ، یک بار مورد واکسیناسیون قرار گیرد.

دوم ، کانون های هاری در مقطع زمانی بروز بیماری:

جمعیت سگ های صاحبدار واحد اپیدمیولوژیکی که هاری در آن بروز نموده می بایست در حد اقل زمان ممکنه ( در صورتیکه موانع طبیعی موجود نباشد حداکثر ۴۸ ساعت پس از بروز بیماری ) تحت پوشش واکسیناسیون توام با قلاذه گذاری و صدور برگه های بهداشتی مربوطه ، قرار گیرند . پوشش واکسیناسیون می بایست به گونه ای باشد که حتی المقدور ۱۰۰ درصد جمعیت سگ های صاحبدار این دسته از واحدهای اپیدمیولوژیک مورد واکسیناسیون قرار گیرند .

شایان ذکر است در صورت بروز هاری در کانونی که واجد جمعیت تک سمیان نیز می باشد این دسته از دام ها نیز می بایست با اطلاع و موافقت دفتر بهداشت و مدیریت بیماری های دامی، مورد واکسیناسیون قرار گیرند .

سوم ، واحد های اپیدمیولوژیک اطراف کانون بروز هاری :

پس از اتمام واکسیناسیون کانون بروز ، می بایست سعی بر افزایش سطح پوشش واکسیناسیون در واحد های اپیدمیولوژیک اطراف آن را از نظر دورنداشت بدین صورت که کانون به عنوان مرکز و واحد های اطراف در محدوده شعاع دایره پوشش واکسیناسیون قرار خواهند گرفت .

شعاع دایره بسته به منطقه و حیوان گزنده متغیر بوده و از ۳ تا ۳۰ کیلومتر متغیر خواهد بود . ( مناطق درگیر با هاری وحشی و حیوان گزنده ای همانند گرگ تا شعاع ۳۰ کیلومتر و در مناطق درگیر با حیات وحش از نوع شغال و روباه ۳ کیلومتر ، شعاع پوشش واکسیناسیون در کانون های ناشی از گزش سگ صاحبدار ، سگ ولگرد و یا عامل ناشناخته ، بسته به نظر دکتر دامپزشک منطقه و مابین این دو محدوده می بایست تعیین شود )

چهارم : واحدهای اپیدمیولوژیک درگیر با بیماری در سال های قبل :

در صورت تکمیل پوشش واکسیناسیون در کانون و واحدهای اپیدمیولوژیک اطراف آن ، کانون های سال قبل نیز می بایست پس از گذشت یک سال از زمان بروز هاری و واکسیناسیون قبلی مجددا مورد واکسیناسیون قرار گیرند .

پنجم ، مناطق به تشخیص دکتر دامپزشک منطقه :

اعمال برخی تغییرات منجر به آماده سازی زمینه بروز هاری می شود همانند : اعلام منطقه حفاظت شده و یا قرق و در نتیجه افزایش تراکم حیات وحش در واحد سطح ، تغیر در سیستم جمع آوری و امحاء زباله ، مشاهده حیوانات غیر متعارف با بوم منطقه ( دخیل در انتقال هاری ) و ... در اینگونه موارد به تشخیص کارشناس

مربوطه می بایست جمعیت سگ های صاحبدار واحد های اپیدمیولوژیک و یا اطراف مناطق ذکر شده مورد پوشش واکسیناسیون قرار گیرند .

**\*\* نکته مهم آنکه هرگونه واکسیناسیون در دام های غیر گوشتخوار منوط به اخذ مجوز دفتر بهداشت و مدیریت بیماری های دامی می باشد\*\***

نظر به ارائه واکسیناسیون متعاقب گزش در علفخواران، در برخی کتب مرجع دامپزشکی و همچنین رفع محدودیت های موجود ، توصیه می گردد در صورت برخورد با موارد هارگزیده که زمانی کمتر از ۴۸ ساعت از گزش آنها گذشته باشد و بنابر صلاحدید کارشناس صاحبنظر شبکه دامپزشکی امکان حفظ و نگهداری دقیق دام به مدت ۳ ماه وجود داشته باشد ، می بایست دام علاوه بر دریافت اولین نوبت واکسن در کمتر از ۴۸ ساعت متعاقب گزش در زمان های ۲۱ روزگی و ۵۶ روزگی نیز واکسن یادآور دریافت نموده و به مدت ۳ ماه تحت مراقبت قرار گیرد. این مهم در خصوص دام هایی از قبیل : سگ، گربه ، گاو و تک سمیان قابل انجام می باشد. مجددا تاکید می گردد که اولویت اول در برخورد با حیوانات هارگزیده و خصوصا گوشتخواران غیر واکسینه، معدوم نمودن این دسته از حیوانات است و در صورت اقدام به واکسیناسیون متعاقب گزش، می بایست بصورت سختگیرانه ای این دسته از حیوانات را جدا و قرنطینه نمود.

در رابطه با سگ ها و گربه های صرفاً خانگی و سایر حیوانات حساس در سطح شهرها ، عملیات واکسیناسیون توسط بخش خصوصی و با ارسال گزارش آن به ادارات کل دامپزشکی استان مربوطه صورت می پذیرد که در این ارتباط بخش های خصوصی می توانند از طریق قانونی از مراکز مربوطه به تهیه واکسن لازم ( با رعایت دستورالعمل های مربوطه ) اقدام نمایند.

نحوه استفاده از واکسن های مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده خواهد بود .

دوم :

برقراری سیستم مراقبت و شناسائی مناطق مختلف از نظر بروز هاری شهری و وحشی

سیستم مراقبت و شناسائی مناطق مختلف از نظر بروز هاری شهری و وحشی بصورت غیرفعال اجرا می گردد .  
داده های این شبکه از طرق زیر تامین می گردند :

- گزارشات موارد وقوع بیماری که به تناسب بیماری مشمول مورد هاریا مشکوک به هاری می باشد.

- گزارش نتایج آزمایش نمونه های اخذ شده .

- گزارش موارد هاری انسانی و حیوانی از طریق وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی ( انستیتو پاستور ایران ، شعبات آن و دانشکده های علوم پزشکی ) .

- گزارش سازمان حفاظت محیط زیست.

ادارات کل و شبکه های دامپزشکی تابعه ، به محض دریافت گزارش مبنی بر بروز هاری و یا گزش در دام های اهلی حساس به بیماری توسط حیوانات هار یا مشکوک به هاری موظفند نسبت به فعالیت هائی به شرح ذیل در راستای حذف دام اقدام نمایند :

در صورت بروز علائم هاری در دام ، حیوان می بایست با اطلاع و در حضور مالک و یا نماینده وی، معدوم و پس از انجام نمونه برداری مربوطه و کسب اطلاعات و اقدامات لازم جهت تقویم بهاء نمودن و تنظیم صورتجلسه مربوطه (فرم پیوست)، لاشه دفن بهداشتی و یا امحاء گردد. نمونه اخذ شده مطابق با دستورالعمل موجود بر روی سطح داخلی بسته طراحی شده جهت ارسال نمونه و حداکثر طی ۲۴ ساعت می بایست به آزمایشگاه مرجع ارسال گردد. چنانچه صاحب دام مانع از اجرای عملیات حذف دام در مهلت های تعیین شده گردد، می بایست با هماهنگی نیروی انتظامی نسبت به حذف دام های بیمار اقدام نموده و با صاحب آن برابر مفاد ماده (۶) قانون رفتار نماید.

در صورت گزیده شدن توسط حیوان مشکوک و یا نامشخص، و عدم قطعیت هار بودن حیوان گزنده، حیوان گزیده شده به عنوان هارگزیده تلقی شده و بسته به نظر دکتر دامپزشک مسئول در شبکه، حذف و یا قرنطینه خواهند گردید. بدیهی است در صورت سابقه بروز بیماری در محل اولویت با حذف این دسته از دام ها بوده و غرامت برابر با دام هار برآورد و تخصیص داده شود.

بنابر تشخیص دکتر دامپزشک شبکه دامپزشکی محل مبنی بر عدم امکان حذف این دسته از دام ها و امکان قرنطینه نمودن آنها می بایست نسبت به قرنطینه نمودن آن ها بشرح زیر اقدام نمایند:

الف - در صورتی که دام گزیده شده قبلاً بر علیه بیماری واکسن دریافت کرده باشد و از زمان واکسیناسیون آن بیش از طول دوره ایمنی حاصل از واکسن مطابق با اعلام شرکت سازنده نگذشته باشد، مجدداً دام مذکور مایه کوبی و بمدت ۴۵ روز در قرنطینه نگهداری شود .

ب - در صورتیکه حیوان واکسن دریافت نکرده باشد ، مدت قرنطینه برای حیوانات مختلف به مدت ۶ ماه می باشد .

در ماه پنجم که حیوان در قرنطینه است باید نسبت به واکسیناسیون آن علیه بیماری هاری اقدام نمود . در مدتی که حیوانات مشکوک به هاری در قرنطینه نگهداری می شوند ، مصرف شیر آن ها ممنوع است . در طول



مدت قرنطینه ، صاحبان دام های قرنطینه شده به هیچ وجه مجاز به معاوضه یا فروش این حیوانات نبوده و نمی‌توانند آن‌ها را از محل قرنطینه خارج نمایند و یا در محوطه‌ها ، چراگاه‌ها ، علفزارها ببرند ، مگر در مواقعی که خروج آن‌ها توسط شبکه مجاز اعلام شود . در صورت بروز و مشاهده اولین علائم دال بر بیماری در دام قرنطینه شده ، دام مزبور با در نظر گرفتن شرایط مناسب زیر نظر شبکه ، معدوم و پس از نمونه برداری امحاء خواهد شد.

چنانچه قرنطینه نشخوارکنندگان و تک سمی های اهلی پس از گزش امکان پذیر نباشد و یا با تشخیص شبکه، نگهداری این قبیل دام‌ها برای سلامت مردم خطر داشته باشد، به شرح زیر اقدام می‌گردد:

الف - ذبح دام: چنانچه دام حلال گوشت بوده و در فاصله زمانی حداکثر ۴۸ ساعت پس از هارگزیدگی درکشتارگاههای مجاز و با نظارت دکتر دامپزشک ذبح گردد ، اعضای مجروح شده و خراش دیده و همچنین سر و طناب نخاعی و امعاء و احشاء ضبط و معدوم شده و بقیه لاشه پس از بازرسی گوشت قابل مصرف می‌باشد . گوشت این قبیل دام‌ها باید کاملاً پخته و سپس مصرف شود .

ب - معدوم نمودن دام : در صورتیکه دام حلال گوشت نبوده و یا از زمان گاز گرفتگی بیش از ۴۸ ساعت گذشته باشد ، دام معدوم و لاشه آن زیر نظر شبکه ، امحاء بهداشتی می‌گردد .

در صورتیکه دکتر دامپزشک شبکه، بنابر دلایل بهداشتی و مخاطرات احتمالی تشخیص دهد که نزدیک شدن به دام مبتلاء واجد علائم بالینی، خطرآفرین خواهد بود ، میتوان از طریق طلب همکاری از نیروی انتظامی و باشلیک به نواحی حساس دام به جز سر حیوان ، اقدام به معدوم سازی نمود.

(کلیه اشیاء و محل‌هایی که با آب دهان حیوان‌ها و یا مشکوک به هاری آلوده باشد ، بایستی توسط ادارات دامپزشکی و باتوجه به وضعیت آن‌ها معدوم و یا ضدعفونی شده و پس مانده خوراک حیوان نیز معدوم گردد. مالک و یا مالکان دام‌های هار و یا مشکوک به هاری ملزم به همکاری لازم در این خصوص می‌باشند).

## □ اطلاع‌رسانی و آموزش

کلیه موارد بروز هاری و یا مشکوک به هاری می‌بایست به واحد‌های تابعه وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی ، واحد‌های تابعه سازمان حفاظت از محیط زیست و ستاد کنترل جمعیت حیوانات ناقل بیماری به انسان ( جمع آوری سگ‌های ولگرد ) بصورت مکتوب جهت استحضار و اقدام لازم ارسال گردد .

آموزش و ارتقاء سطح آگاهی افراد در معرض خطر می‌بایست با ظرافت خاصی و بدور از هرگونه اضطراب و ایجاد وحشت صورت پذیرد چرا که دهشت ناشی از حتی نام هاری به گونه‌ای است که بعضاً منجر به مشکلاتی روانی

برای افراد خواهد گردید . لذا در صورت انتشار برگه های اطلاع رسانی عمومی می بایست اطلاع رسانی بدون اضطراب مد نظر قرار داده شود .

در نتیجه انجام اقدامات لازم ، به هنگام مراجعه به شبکه های دامپزشکی و بررسی روند مبارزه با بیماری ، می بایست مستندات به شرح ذیل موجود و ارائه گردد:

اول: گزارش آنی بروز و تشخیص کانون هاری و یا مشکوک به هاری با ذکر تاریخ دقیق و حتی ذکر ساعت بازدید اولیه به شبکه بهداشت و تقاضای انجام اقدامات مقتضی ( ایمن سازی افراد در معرض خطر و... ) که با انعکاس گزارش تایید تشخیص هاری و یا عدم تایید آن این روند کامل خواهد گردید.

دوم: گزارش بروز و تشخیص کانون هاری و یا مشکوک به هاری با ذکر تاریخ دقیق و حتی ذکر ساعت بازدید اولیه به فرمانداری و تقاضای انجام اقدامات مقتضی ( هماهنگی لازم با دستگاه های ذیربط و فعال سازی ستاد اتلاف سگ های بدون مالک و ... ) که با انعکاس گزارش تایید تشخیص هاری و یا عدم تایید آن این روند کامل خواهد گردید.

سوم: گزارش بروز و تشخیص کانون هاری و یا مشکوک به هاری با ذکر تاریخ دقیق و حتی ذکر ساعت بازدید اولیه به اداره حفاظت محیط زیست مربوطه و تقاضای انجام اقدامات مقتضی ( هماهنگی لازم با دستگاه های ذیربط و فعال سازی مراقبت های لازم و ... ) که با انعکاس گزارش تایید تشخیص هاری و یا عدم تایید آن این روند کامل خواهد گردید.

چهارم: گزارش اقدامات آموزشی و ارتقاء سطح آگاهی افراد در معرض خطر در منطقه بروز بیماری. لازم به ذکر است در صورت اقدام به تهیه و ارائه اطلاعات بصورت پمفلت و یا پوستر ، توصیه می گردد هماهنگی اولیه با دفتر بهداشت و مدیریت بیماری های دامی و کارشناس مربوطه انجام و سپس اقدام لازم انجام گردد.

پنجم: گزارش آمار و اطلاعات در خصوص ایمن سازی گوشتخواران صاحبدار در کانون و شعاع عملیاتی مربوطه، صورتجلسات امحاء و ضدعفونی بهداشتی مکان نگهداری و دفن دام بیمار

ششم: اسناد و مدارک تنظیمی جهت تخصیص غرامت مربوطه

ضمیمه ۱:

### دستورالعمل ساخت محلول Phosphate buffered salin PH 7.6 with 50% glycerol

هدف از ایجاد: تشریح روش/ نحوه ساخت محلول Phosphate buffered salin PH 7.6 with 50% glycerol مورد نیاز برای دیدن لام و یا پلیت های رنگ آمیزی شده در زیر میکروسکوپ فلوروسنت.

دامنه کاربرد: دامنه کاربرد این دستورالعمل برای کارشناسان شاغل در آزمایشگاه کشوری تشخیص هاری و سایر واحدهای تابعه بخش تحقیقات و مرکز رفرانس هاری WHO است. به علاوه این دستورالعمل می تواند در کلیه آزمایشگاه هایی که از روش های کشت سلولی استفاده می کنند کاربرد خواهد داشت.

#### تعاریف:

(۱) بافر فسفات سالین-گلیسرول همان Phosphate buffered salin PH 7.6 with 50% glycerol است.

(۲) بافر فسفات سالین همان Phosphate buffered salin (PBS) است.

(۳) گلیسرول همان گلیسرین یا پروپان تریول ( $C_3H_8O_3$ ) است.

#### شرح اصلی:

این دستورالعمل برای تهیه ۱۰۰ میلی لیتر محلول Phosphate buffered salin PH 7.6 with 50% glycerol برای مصارف سالیانه تدوین شده است.

(۱) کارشناس مسوول بایستی حداقل ۵۰ میلی لیتر بافر فسفات سالین تهیه نماید. سپس PH بافر را به دقت روی 7.6 تنظیم کند. کارشناس مسوول باید ذخیره ماهیانه بافر فسفات سالین - گلیسرین را با مخلوط کردن یک حجم بافر فسفات سالین ۵۰ میلی لیتر با یک حج گلیسرول تهیه کند.

## پیوست شماره ۲

### ۱ ماده ۵۰۱ قانون مجازات اسلامی

هرگاه کسی به روی شخصی سح بکشد یا حیوانی مانند سگ را به سوی او برانگیزد یا هر کار دیگری که موجب هراس او می گردد مانند فریاد

کشیدن یا انفجار صوتی انجا دهد و بر اثر ایو ارلاب، شیخ بمیرد یا مصدوا گردد حسب مورد بر اساس تعاریف انواع جنایات به قصاص یا دیه محکوم میشود.

### ۲ ماده ۵۲۲ قانون مجازات اسلامی

متصرف هر حیوانی که از احتمال حمله آن آگاه است باید آن را حفظ نماید و اگر در اثر تقصیر او، حیوان مزبور به دیگری صدمه وارد سازد، ضامو

است. ولی اگر از احتمال حمله حیوان آگاه نبوده و لادا آگاهی ناشی از تقصیر او نباشد، ضامو نیست.

تبصره ۵ نگهداری حیوانی که شیخ توانایی حفظ آن را ندارد، تقصیر محسوب می شود.

تبصره ۲ نگهداری هر وسیله یا شیء خطرناکی که دیگران را در معرض آسیب قرار دهد و شیخ قادر به حفظ و جلوگیری از آسیب رسانی آن نباشد،

مشمول حکم تبصره ۵ (ایو ماده است).

### ۳ ماده ۵۲۳ قانون مجازات اسلامی

هرگاه شخصی با اذن کسی که حق اذن دارد، وارد منزل یا محلی که در تصرف اوست، گردد و از ناحیه حیوان یا شیئی که در آن مکان است صدمه

و خسارت ببیند، اذن دهنده ضامو است، خواه آن شیء یا حیوان قبل از اذن در آن محل بوده یا بعداً در آن قرار گرفته باشد و خواه اذن دهنده نسبت

به آسیب رسانی آن لالم داشته باشد خواه نداشته باشد.

تبصره در مواردی که آسیب مستند به مصدوا باشد مانند آنکه واردشونده بداند حیوان مزبور خطرناک است و اذن دهنده از آن آگاه نیست و یا قادر-  
به رفع خطر نمی باشد، ضمان منتفی است.

#### **ماده ۵۲۵ قانون مجازات اسلامی**

هرگاه شخصی لاملی انجا دهد که موجب تحریک یا وحشت حیوان گردد ضامو جنایت‌هایی است که حیوان در اثر تحریک یا وحشت وارد می کند  
مگر آنکه لامل مزبور مصداق دفاع مشروع باشد.

#### **ماده ۵۱۲ قانون مجازات اسلامی**

هرگاه شخصی در محل‌هایی که توقف در آنها مجاز نیست، توقف نماید یا شیء و یا حیوانی را در ایو قبیل محلها  
مستقر سازد یا هیز لغزندهای در آن  
قرار دهد و دیگری بدون توجه به آنها در اثر برخورد یا لغزش مصدوا شود یا فوت کند یا خسارت مالی ببیند،  
شخص متوقف یا کسی که آن شیء یا  
حیوان را مستقر نموده یا راه را لغزنده کرده است، ضامو دیه و سایر خسارات میباشد مگر آنکه لابر با وسعت راه  
و محل لامداً با آن برخورد کند که  
در ایو صورت نه فقط خسارت به او تعلق نمی گیرد بلکه لاهده دار خسارت وارده نیز می شود.

#### **ماده ۱ قانون مسئولیت مدنی**

هر کس بدون مجوز قانونی لامداً یا در نتیجه بی احتیاطی به جان یا س متی یا مال یا آزادی یا حیثیت و  
شهرت تجارتی یا به هر حق دیگر که به  
موجب قانون برای افراد ایجاد گردیده لطمه ای وارد نماید که موجب ضرر مادی یا معنوی دیگری شود، مسئول  
جبران خسارات ناشی از لامل خود  
می باشد.

#### **ماده ۲ قانون مسئولیت مدنی**

در موردی که لامل وارد کننده زیان موجب خسارت مادی یا معنوی زیان دیده باشد، دادگاه پس از رسیدگی و ثبوت امر او را به جبران خسارات مزبور

محکوم نماید و هنان ه لامل وارد کننده زیان موجب یکی از خسارات مزبور باشد دادگاه او را به جبران همان نوع خساراتی که وارد نموده محکوم خواهد نمود.

### **۸ ماده ۵ قانون مسئولیت مدنی**

اگر در اثر آسیبی که به بدن یا س متی کسی وارد شده در بدن او نقصی پیدا شود یا قوه کار زیان دیده کمیو گردد و یا از بیو برود و یا موجب

افزایش مخارج زندگانی او بشود وارد کننده زیان مسئول جبران کلیه خسارات مزبور است.

۱	I	مقدمه
۳	II	کنترل بیمای هاری در سگ
۶	III	اهداف
۷	۱.	اقدامات موجود برای کنترل بیماری هاری در سگ
۹	۲.	نقش ها و مسئولیتها
۹	الف -	سازمانهای دخیل در برنامه کنترل بیماری هاری
۱۳	ب -	مسئولیتها و گروه های مسئول در برنامه کنترل هاری در سگ ها
۱۶	۳.	زیر ساخت، چهارچوب قانونی، هزینه ها و تامین بودجه
۱۸	۴.	برنامه ریزی ارتباطی
۲۲	۵.	فعالیتهای عملیاتی
۲۵	۶.	حرکت گام به گام به سمت حذف بیماری هاری
۲۷	۷.	خلاصه رویکرد گام به گام حذف هاری
۲۸	۸.	لیست سازمان های بین المللی
۲۹	۹.	منابع

هاری یک بیماری قابل انتقال از حیوان به انسان است که از دیدگاه سازمان جهانی بهداشت در جهان توجه کافی به آن نمی شود. متأسفانه به دلیل نقصان در گزارش دهی بیماری و چشم پوشی برخی متولیان امر، بار مالی دقیق هاری تاکنون در جهان مشخص نشده است. انتقال این بیماری در اغلب موارد از طریق تماس زخم یا خراش با بزاق حیوان هار و یا مواجهه مستقیم با گزش حیوان هار صورت می گیرد.<sup>۱</sup> برابر آمار موجود در ایران و سایر کشورهای جهان، سگ عامل اصلی مواجهه با هاری و مرگ و میر ناشی از آن است.<sup>۱</sup> بیش از ۹۵٪ تلفات هاری در آسیا و آفریقا رخ میدهد. در این مناطق، ارتباط تنگاتنگی بین بیماری و محرومیت جوامع وجود دارد. این موضوع به نوبه خود تاثیر منفی بر روند دستیابی کشورها به اهداف توسعه هزاره ( Millennium Development Goals) در ارتباط با فقر زدایی نیز می گذارد. هاری ناشی از سگ به سادگی با واکسیناسیون قابل پیشگیری بوده، موثرترین عامل بر کاهش تلفات انسانی نیز هست. مشروط بر اینکه کنترل بیماری در سگ به روش های کارآمد و قابل ارزیابی انجام شود. توصیه های بین المللی بر پایه تجربیات کشورهای جهان در این زمینه وجود دارد که می توان به آن ها استناد کرد و به تعدادی از آن ها در پایان این نوشته اشاره شده است. گام های مهمی نیز توسط سازمان های بین المللی (WHO و OIE، FAO) برداشته شده و بیانیه مشترکی مبنی بر اولویت برخورد با این بیماری تا حذف آن در انسان و کنترل بیماری در حیوانات صادر شده است.<sup>۱،۱۱</sup> سازمان های ذکر شده تاکید بر کنترل بیماری با رویکرد بهداشت یکپارچه انسانی و دامی برای کنترل هاری دارند. این سازمان ها برنامه های فراگیر برای ظرفیت سازی و تقویت سیستم های بهداشت عمومی ملی و خدمات دامی در کشورها آغاز کرده اند<sup>iv، v، vi</sup>. مع ذلک، اجرای برنامه های پیشگیری و کنترل هاری در دست مسئولین اجرایی کشوری است که ناگزیر به مدیریت آن همراه با انبوه سایر بیماری های دامی و انسانی کشور و نیز مقابله با چالش های مربوط به برنامه ریزی های اداری و بین بخشی مربوطه هستند. حذف هاری ناشی از سگ کاملاً امکان پذیر است چراکه با واکسیناسیون ۱۰۰٪ قابل پیشگیری است و نظر به اینکه مداخله بخش های مدیریت بهداشت دامی و انسانی را می طلبد، مبنای خوبی برای یکپارچه سازی بهداشت و اجرای مفهوم One Health در کشور است. نظر به اینکه از بین بردن هاری انسانی در راستای منافع جهانی است، لذا راهکارها و دستورالعمل های تایید شده برای حذف هاری در دسترس وجود دارد. وجود منابع ارتباطی (سازمان های بین المللی، سایت های اینترنتی)، مطالب آموزشی و نیز مراسم روز جهانی هاری به عنوان ابزارهای توانمند حمایتی در این ارتباط قابل دسترسی هستند<sup>vii، viii، ix، x</sup>. از جمله چالش های فرا روی متولیان اجرای این برنامه مدیریت منابع مالی است. مثلاً این که اغلب بار مالی و عملیاتی در برنامه کنترل هاری به عهده بخش دامی است در حالیکه منافع آن متوجه کل سیستم بهداشتی است. نکته ای که مانع تخصیص منابع در بخش مذکور می شود این است که در ایران بدلیل ارزش پایین اجتماعی سگ، علیرغم این که عامل



مهمی در انتقال بیماری به احشام و حتی به انسان است، به واکسیناسیون آن اولویت داده نمی شود. باید در نظر داشت که در کشور ما حوزه های مدیریت و کنترل هاری همانند بسیاری کشورهای دیگر دارای چارچوب مستقل و مجزا است و علیرغم اینکه مهمترین زئونوز کشور است لکن اراده یکپارچه کشوری برای حذف این بیماری در کشور شکل نگرفته است (و در مواردی وجود ندارد). در همین ارتباط، وجود ضعف در تبادل اطلاعات بین بخشی و چرخه های ناقص این ارتباطات فیما بین مانع از تصمیم گیری و تخصیص صحیح منابع می شود. لذا نگاه واحد و یکپارچه به موضوع در جهت اجرای یک مدیریت واحد مورد نیاز است.

## ❖ کنترل بیماری هاری در سگ

در این برنامه همه افراد و سازمانهای مرتبط با برنامه های کنترل هاری مخاطب قرار می گیرند. این افراد و سازمان ها شامل موارد ذیل هستند:

- مشاغل مرتبط ( دامپزشکان عمومی و خصوصی و پزشکان)
- صاحبان مناصب مهم در دولت، وزارتخانه ها و شهرداری ها
- سازمانهای غیر دولتی شامل سازمانهای خدمات رفاهی حیوانات
- گروههای میدانی دخیل در فعالیتهای روزانه کنترل هاری (کارکنان حوزه های بهداشت انسان و حیوان و همچنین پرسنل میدانی)

هاری نوعی بیماری ۱۰۰٪ کشنده است که از دوران باستان شناخته شده، مورد وحشت بوده و معمولاً توسط گزش یک حیوان هار ایجاد می شود. بیش از ۹۸٪ از مرگ و میر هاری انسان توسط گزش سگ های هار ایجاد می شود. بیماری هاری در سراسر جهان منتشر است و می تواند تمام پستانداران از جمله انسان را مبتلا کند. ویروس مسئول بیماری هاری سیستم عصبی مرکزی را آلوده کرده و منجر به اختلال در سیستم اعصاب مرکزی می شود که با نشانه های بالینی هولناک و بروز علائم حاد عصبی در حیوانات و انسان مشخص می گردد.

اکثر مرگ و میر بیماری هاری انسانی در سطح جهان ناشی از گزش سگها است. نقصان یا فقدان اطلاعات موثق نشان دهنده بروز واقعی مواجهه و هاری انسانی در بسیاری از کشورها باعث شده که مرگ و میر انسان به طور قابل توجهی کمتر از واقعیت گزارش شود. در نتیجه، اثرات سوء بیماری هاری اغلب توسط سیاستگذاران ناچیز شمرده می شود که در نهایت منجر به فشار ناکافی دولت برای اجرای اقدامات کنترل بیماری می شود. تخمین زده می شود که در جهان حدود 74000 نفر در سال در اثر بیماری هاری ناشی از سگ گزیدگی می میرند، و اکثر این قربانیان در قاره های آسیا، آفریقا و آمریکای لاتین کودکان می باشند<sup>xi</sup>. در بسیاری از مناطق جهان پیشگیری از بیماری هاری در انسان دشوار است چون افرادی که اغلب در معرض بیماری هاری سگ قرار می گیرند (به عنوان مثال، کودکان، فقرا) فاقد منابع لازم برای ممانعت و پرهیز از مواجهه یا درمان پس از مواجهه با حیوان گزیدگی (post exposure prophylaxis, PEP) هستند. دولت ها و سازمان های وابسته اغلب منبع اصلی تامین بودجه مورد نیاز برای پیشگیری از هاری (PEP) هستند. بیماری هاری منتقله توسط سگ هر سال سبب از دست دادن بیش از 1.8 میلیون DALYs (سالهای ازدست رفته زندگی) است که با احتساب هزینه های اقتصادی مستقیم و غیر مستقیم (PEP، تستهای حیوانی، واکسیناسیون سگ، تلفات دام و خسارات

کشاورزی) مجموعاً ۵,۵ میلیارد دلار در سال می شود. تجزیه تحلیل اقتصادی دیگری که شامل سایر هزینه های مرتبط با خطرات و مرگ و میر انسان است نشان میدهد که رقم هزینه کلی 120 میلیارد دلاری برای بیماری هاری سگ می شود.<sup>xii</sup> بیماری هاری بقای گونه های حیات وحش در معرض خطر را نیز تهدید می کند. کنترل بیماری هاری برای جلوگیری از مرگ و میر انسان و همچنین کاهش فشار آن در گونه های جانوری و همچنین در اقتصاد محلی و ملی بسیار مهم است.

خوشبختانه به دلایل روشنی کنترل بیماری هاری در سگ امکانپذیر است و هیچ مانع غیر قابل عبوری برای کنترل بیماری هاری ناشی از سگ وجود ندارد. در حال حاضر مقیاس جهانی و شدت مشکل بیماری هاری در بسیاری موارد عاملی مهم در ایجاد حمایت دولت ها از موضوع شناخته شده است.<sup>xiii</sup> در مناطقی که بیشترین تعداد مرگ و میر بیماری هاری انسانی و حیوان گزیدگی رخ می دهد (آفریقا و آسیا)، سگ اهلی تقریباً مسئول کل موارد حفظ و انتقال بیماری است. برنامه های مداخله ای و اقدامات علیه بیماری هاری بر محور مهار بیماری هاری در سگها متمرکز شده است که به حذف بیماری هاری در سگها و سایر گونه های جانوری، از جمله انسانها و نیز احشام منجر خواهد شد. موفقیت این امر در مناطق خاصی از جهان نشان داده شده است.<sup>xv</sup> و <sup>xvi</sup> و <sup>xvii</sup> و <sup>xviii</sup>

نکته ای که بسیار حائز اهمیت است این است که علیرغم کشندگی ۱۰۰٪، هاری به کمک واکسیناسیون به طور کامل قابل پیشگیری است. واکسنهای موثر و قابل دسترسی و ایمن امروزی ساخته شده برای حیوانات، بیماری هاری را در بسیاری از بخشهای جهان کنترل کرده است. میزان انتقال ویروس هاری در بین سگهای اهلی پایین است که حذف بیماری هاری سگ را ممکن می سازد. علیهذا، زاد و ولد بالای سگ یکی از مشکلات فراروی واکسیناسیون سگ هاست که پوشش دادن کافی واکسیناسیون، نوبت های متعددی از اجرای عملیات واکسیناسیون در فواصل زمانی خاص را طلب می کند.<sup>xix</sup> استراتژی های موثر برای پیشگیری از بیماری هاری در سگها، به ویژه از طریق ایمونیزاسیون، وجود دارد. از طریق افزایش آگاهی نیز بایست مشارکت کافی جامعه را داشت تا بکمک افراد جامعه بیشترین تعداد سگهای شهری و روستایی برای واکسیناسیون در دسترس قرار دهند.<sup>۱۳-۱۷</sup> یکی دیگر از ابزارهای حذف بیماری روش های تشخیصی و مراقبتی است که برای کمک به سنجش میزان کنترل و حذف در دسترس هستند. از آنجا که کاهش مرگ و میر بیماری هاری انسانی از طریق کنترل بیماری هاری و جلوگیری از سگ گزیدگی کم هزینه تر از استفاده از واکسن انسانی می باشد، حذف بیماری هاری در سگها، تقاضا برای واکسن انسانی را در دراز مدت کاهش می دهد، بنابراین همکاری قوی بین بخشهای پزشکی و دامپزشکی می تواند اشتراک در هزینه ها را گسترش دهد.<sup>xx</sup> و <sup>xxi</sup>

برنامه کنترل هاری سگ شامل مراحل مختلفی است که تبیین وضعیت هاری سگ در کشور نخستین قدم از این برنامه است. وضعیت موجود را می بایست به نحو مقتضی توصیف و تبیین نمود. ابتدا باید این نکته را متذکر

شد که هاری از طریق چرخه های عفونت بین حیوانات اهلی و/یا وحشی به بقای خود ادامه می دهد. بیماری هاری در ایران به طور معمول در سگها شایع است اما در گونه های دیگر هم حفظ و نگهداری می شود (منبع: داده های مرکز رفرانس هاری انستیتو پاستور ایران). در هر دو حالت کنترل بیماری هاری در سگها از اهمیت بنیادی برخوردار است چون آنها به خاطر مجاورت با انسان بزرگترین تهدید سلامت انسان محسوب می شوند. هر چند که در برخی نقاط کشور پوشش نظام مراقبت نیاز به تقویت بیشتر دارد. در برخی کشورهای آندمیک جهان اطلاعات کاملی از وضعیت هاری کشور موجود نیست چون اقدامات مراقبتی و نظارتی به میزان کافی و صحیح وجود ندارد. باید توجه داشت که ممکن است در طی اجرای نقشه مبارزه با هاری بیماری هاری طی چند سال وجود نداشته باشد اما در صورت سست شدن اقدامات پایش و مراقبت امکان بروز مجدد وجود دارد.

## ❖ اهداف

بطور کلی، هدف از این پروژه، کنترل بیماری هاری در سگ ها و از بین بردن بیماری هاری سگ از یک منطقه معین در جهت حفاظت دائمی این منطقه از بیماری است. یک برنامه موثر برای کنترل بیماری هاری سگ باید شامل دو فاز باشد، فاز تهاجمی (پروژه حذف) و فاز نگهداری. مراقبت های همه گیر شناختی برای هر دو فاز ضروری است. برای اینکه تلاشهای انجام شده مفید و موثر باشد، پیشگامان پروژه کنترل بیماری هاری می بایست از ابتدای برنامه بر اهمیت فاز نگهداری تاکید کنند.

در مناطقی از کشور ممکن است حیوانات حیات وحش (مانند روباه و شغال) عامل عمده نگهداری و انتشار هاری به سایر حیوانات از جمله چارپایان اهلی و احشام و همچنین سگ باشند که به نوبه خود منجر به هزینه های گزاف PEP و یا خطر مرگ برای انسان می شود. هاری روباه همچنین موجب صدمات مخربی در حیات وحش و به خطر انداختن گونه های حیوانی در حال انقراض می شود. چنانچه شواهد موید وجود هاری در روباه های منطقه باشد، خط مشی های کاملاً جداگانه ای برای کنترل و برخورد با آن لازم است در نظر گرفته شود<sup>۱</sup>. در بخش مربوط به روش ها در این نوشته، دستور العمل مراحل حرکت گام به گام بسوی حذف هاری در سگ پیشنهاد می شود.

## ۱- اقدامات موجود برای کنترل بیماری هاری در سگ:

<sup>۱</sup> - مرکز رفرانس هاری انستیتو پاستور ایران با همکاری مرکز رفرانس هاری انستیتو پاستور پاریس و حمایت مالی سازمان حفاظت محیط زیست پروژه بررسی و تعیین مخازن اصلی ویروس در گوشتخواران کشور را اجرا می نماید.

موثرترین روش برای کنترل بیماری هاری در سگ، اجرای واکسیناسیون سگهای اهلی و مقید کردن آنها با قلاده زدن است. در بیشتر مواقع، واکسیناسیون حداقل ۷۰٪ جمعیت سگها منجر به کنترل بیماری هاری خواهد شد.<sup>xxi i</sup> معذک، در مناطقی که تراکم سگ ها بیشتر باشد پوشش بیشتری نیاز هست. در مقابل، اگر سگ ها بیشتر مقید شده باشند پوشش می تواند کمتر باشد.

اقدام اجرایی حذف یک بیماری زئونوز امری سهل الوصول نیست. بلکه فرایندی چند نظامی (multidisciplinary). لذا در ریشه کنی هاری سگ، لازم است اقدامات قانونی و وضع مقررات برای جلوگیری از تحرک بی رویه سگها و نیز تشویق بیشتر صاحبان سگها در جهت مسئولیت پذیری بیشتر، صورت پذیرد (مثلا دستور قلاده زدن و بستن سگ و همچنین ثبت و شناسنامه دار کردن آن). نظارت بر تردد از مرزها و اقدامات دیگر نظیر وضع قوانین نیز برای جلوگیری از ورود بیماری هاری به مناطق پاک شده فاقد بیماری باید اجرا شود.

واکسیناسیون سگها می بایست با روشهای تکمیلی کنترل جمعیت سگهای صاحبدار و بدون صاحب (ولگرد) مانند آموزش عمومی و قانونگذاری در جهت کنترل تولید مثل سگها و صاحب یابی یا کشتن آرام سگهای ناخواسته توأم باشد.<sup>۱</sup> البته مدیریت جمعیت سگ ها همیشه ضروری نیست و وابسته به این امر است که جمعیت سگ های ولگرد در آن جامعه بصورت یک معضل درآمده باشد. در متون و راهنما های بین المللی منتشره کشتن غیر انسانی و دائم سگهای ولگرد توصیه نمی شود چراکه این کار در جوامع محلی منفور است و سبب نگرانیهای بین المللی نیز در مورد رفاه حیوانی می شود و ممکن است پایه های برنامه را متزلزل و وضعیت را بدتر کند. تولید مثل ناخواسته سگها می تواند با استفاده از روش های پیشگیری از بارداری به طرق شیمیایی، ایزوله کردن ماده ها در زمان فحلیت، عقیم کردن با جراحی، یا جلوگیری از بارداری به طریق ایمونولوژیک (immunocontraception)، انجام شود. مجموعه ای از تمام این روش ها می تواند استفاده شود. تاییدیه های قانونی و مجوز برای استفاده از این عوامل شیمیایی و ایمونولوژیک باید از مراجع ذیصلاح (وزارت بهداشت، وزارت جهاد کشاورزی، وزارت کشور، سازمان حفاظت محیط زیست، و سایر ارگان های ذیربط) اخذ شود.<sup>۲</sup>

هرچند امکان کاهش مرگ و میر انسانی ناشی از هاری با پروفیلاکسی بیماری در انسان و افزایش دسترسی به واکسن و ایمونوگلوبولینهای ضد هاری وجود دارد، لکن اگر این تنها راهبرد اتخاذ شده باشد، هزینه های مالی گزاف و فزاینده خواهند بود<sup>xxi ii</sup>. دلیل این امر این است که واکسنهای هاری انسانی به مراتب (ده ها برابر) گرانتر از واکسنهای هاری حیوانی است و در عین حال منبع بیماری نیز (در جمعیت سگ ها) کماکان باقی خواهد بود. هنگام آغاز برنامه ملی کنترل بیماری هاری در سگ، ارائه کافی بیولوژیکالهای هاری انسانی و

<sup>۱</sup> وزارت کشور و سازمان های ذیل آن تا شهرداری ها پروتوکل های اجرایی در این خصوص دارند که لازم است کارآیی و اثر بخشی آن قابل ارزیابی باشد و هر جا که لازم باشد این روش ها توسط متخصصان امر بطور علمی بهینه شوند.

<sup>۲</sup> شورای راهبردی متشکل از نمایندگان کلیه سازمان های دخیل در مدیریت هاری در کشور باید تشکیل و به تایید بالاترین مقام اجرایی ممکن در کشور برسد به نحوی که خروجی های آن وجاهت قانونی داشته باشد.

آموزش مناسب متخصصان پزشکی برای جلوگیری از مصارف غیر ضروری لازم است. این استراتژی برای جلوگیری از به خطر افتادن افراد و محافظت از کارگران شاغل در فعالیتهای مربوط به برنامه کنترل کمک خواهد کرد. در آغاز برنامه به دلیل گسترش فعالیت و بهبود نظارت، باید انتظار داشت که استفاده از بیولوژیکالهای انسانی افزایش یابد. لکن، متعاقب کاهش بیماری هاری در سگها از طریق اجرای برنامه های موثر واکسیناسیون، کاهش استفاده از بیولوژیکالهای گران انسانی و در نتیجه صرفه جویی قابل توجهی در هزینه های بهداشت عمومی حاصل شده، غایتاً منجر به کاهش مرگ و میر انسانی در کشور می شود.

## ۲- نقش ها و مسئولیتها

### سازمانهای دخیل در برنامه کنترل بیماری هاری

بیماری هاری بر بخشهای مختلف بهداشت انسانی و حیوانی (اهلی و غیر اهلی) اثر می گذارد، بنابراین بخشهای مختلفی مسئولیت کنترل بیماری هاری را عهده دار هستند. سازمانهای شرکت کننده در فعالیتهای کنترل و پیشگیری بیماری هاری و سطح مسئولیت آنها در کشورهای مختلف تفاوت گسترده دارد، لکن مطابق مدارک موجود به نظر می رسد در ایران سازمانهای ذیل و ادارات و دوایر وابسته باید در امر کنترل و ریشه کنی هاری مشارکت و حضور فعال داشته باشند

**سازمان دامپزشکی کشور**، به همراه بیمارستانها، آزمایشگاهها و سرویس های دامپزشکی، و همچنین ادارات دامپزشکی. یکی از مهمترین نقش های عهده سازمان دامپزشکی پایش و تعیین کانون های هاری در کشور (با تکیه بر نتایج آزمایشات مرکز رفرانس هاری انستیتو پاستور ایران)، انجام واکسیناسیون و اجرای قرنطینه های حیوانی است.

**وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی** با انجام خدمات تخصصی در مراکز تحت پوشش خود در دانشگاههای علوم پزشکی و مراکز درمان پیشگیری هاری، علاوه بر ایجاد پوشش وسیعتر در فاز اول عملیات ریشه کنی هاری می تواند نقشی مهم در حساس کردن جامعه و افزایش سطح آگاهی داشته باشد.

**وزارت آموزش و پرورش** می تواند نقشی بسیار مهم و سازنده در اجرای برنامه های افزایش آگاهی در مورد بیماری هاری تا اقصی نقاط کشور ایفا نماید. این وزارت خانه به ویژه با انجام ابتکارات آموزشی که کودکان را هدف قرار می دهد، و همچنین انتشار اطلاعات کنترل و پیشگیری بیماری هاری به عموم مردم نقشی حیاتی داشته باشد.

وزارت امور اقتصادی و دارائی گفته شده که به منظور کمک به دوام برنامه های کنترلی هاری می تواند در ایجاد مکانیسمهای تامین منابع مالی بین وزارتخانه ای مساعدت نماید.

وزارت کشور دارای اختیارات قانونی و نقش بسیار مهمی در کنترل هاری بر اساس دستورالعمل های خود دارد. همچنین توانایی تقویت و حمایت اجرای مقررات عملیات مورد نظر را دارا است.

- مقامات محلی (شورای شهرستان، شورای منطقه، شهرداری ها):

- مقامات محلی معمولاً با اخذ دستورالعمل از مقامات بالاتر (ملی یا دولتی/استانی) با همکاری دامپزشکان بخش خصوصی و سازمانهای غیر دولتی مسئول اجرای فعالیتهای پیشگیری و کنترل بیماری هاری در سطح محلی هستند.

- در بسیاری از کشورها مقامات محلی مسئول توسعه و اجرای قوانین مربوط به سگ ها (ثبت نام، گذاشتن ریز تراشه، واکسیناسیون، قلابه زدن) و مدیریت جمعیت سگ ها (گرفتن و قرنطینه کردن، واکسیناسیون، تیمار، صاحب یابی یا معدوم سازی، عقیم سازی) می باشند.

وزارت دادگستری قادر است حمایت خوبی از نظر کمکهای حقوقی و مشاوره قوانین و مقررات مربوط به استراتژی کنترل بیماری هاری را ارائه دهد.

وزارت کار در برخی کشورها (مانند هلند) وزارت کار مسئول سلامتی و ایمنی مشاغل در معرض خطر عفونت هاری می باشد.

وزارت دفاع و پشتیبانی نیروهای مسلح ماهیتاً می تواند نقش بسیار کمک کننده ایفا نموده و در عین حال ذینفع باشد.

شورای بین وزارتخانه ای یا شورای اجرایی یک ساختار هماهنگ کننده است که باید برای ایجاد هماهنگی بین فعالیت های مجزای هر وزارتخانه با تقسیم وظایف مشخص ایجاد شود.

- شورای بین وزارتی باید مسئول سازماندهی اجرای اجزای مختلف برنامه ملی کنترل و پیشگیری هاری باشد. همکاریهای بین وزارتی شرط لاینفک موفقیت اجرای بسیاری از جوانب برنامه ملی کنترل بیماری هاری است.

- در شرایط استثنایی (مثلاً کانون عامل بیماری هاری در حیات وحش)، باید کمیسیون های تخصصی متشکل از نمایندگان وزارتخانه های ذیربط (مانند وزارت کشاورزی و سازمان محیط زیست) ایجاد شود.

**موسسات علمی و سازمانهای غیر دولتی** از قبیل موسسات دانشگاهی و پژوهشی (دانشکده دامپزشکی و پزشکی، انستیتو پاستور) اغلب دارای زیرساختها و تخصص لازم به منظور انجام تحقیقات عملیاتی و انتشار نتایج هستند همچنین قادر به ارائه مشاوره فنی برای طراحی و اجرای استراتژی های کنترل بیماری هاری و نیز ارائه آموزش به متخصصین سلامت انسان و حیوان می باشند. انتشارات علمی یا گزارشاتی که توسط اینچنین موسساتی ایجاد می شود می تواند برای معتبر سازی فعالیتهای کنترل بیماری هاری مورد استفاده قرار گیرد. سازمانهای غیر دولتی محلی، ملی و بین المللی می تواند نقش کمکی مهمی در دستیابی به منابع، افزایش سطح آگاهی افراد، آموزش عامه در مورد مسئولیت نگهداری از حیوانات خانگی، و مدیریت جمعیت سگ ها و نیز طراحی و اجرای برنامه های کنترل بیماری هاری ایفا کند.

**بخش خصوصی**، دامپزشکان بخش خصوصی و پزشکان نقشی کلیدی در ارائه مشاوره به صاحبان سگ و قربانیان گزش سگ بر عهده دارند. این افراد نقشی فعال در نظارت و اجرای برنامه کنترل بیماری هاری دارند. دامپزشکان بخش خصوصی قادرند نقشی مهم در واکسیناسیون سگهای صاحبدار و آموزش به صاحبان سگ و خانواده های آنها داشته باشند.

**نهاد های قانونی دامپزشکی و پزشکی** اغلب در خلال اجرای طرح به آموزش مداوم متخصصین ذیربط می پردازند و ممکن است علاقمند به انتشار اطلاعات و یا سازماندهی آموزشهای خاص در مورد کنترل بیماری هاری باشند. در برخی از کشورها، در مورد توسعه برنامه های ملی کنترل بیماری هاری با نهادهای قانونی رایزنی انجام می شود.

**رسانه ها** می توانند در صورت وقوع یک کانون یا شیوع بیماری در یک منطقه، کمک ارزشمندی برای اطلاع رسانی به مردم ارائه دهند. همچنین می توانند ضمن تعامل با کارشناسان و مسئولین در بالا بردن سطح آگاهی مردم کمک رسانی کنند. صحت تمام اطلاعات منتشر شده باید به توسط مسئولین بهداشت عمومی و دامپزشکی تایید گردند.

**نهادهای بین المللی شامل سازمان های پزشکی و دامپزشکی** هستند که راهنمایی هایی در خصوص چگونگی تهیه و نگهداری بیولوژیکال های مناسب این عملیات را ارائه میدهند. بعلاوه، این نهاد ها قادر به تقویت برنامه های ملی و منطقه ای کنترل هاری هستند. فهرستی از این سازمان ها و نهادها در صفحه ۲۸ آورده شده است. واحد های فنی سازمان های منطقه ای نیز می توانند در ایجاد برنامه های کنترل هاری در کشورهای عضو کمک نمایند.



## مسئولیتها و سازمانهای مسئول در برنامه کنترل هاری سگ

جدول ذیل به اختصار اهم وظایف و مسئولیت ها در سازمان های ذیربط را بیان می کند:

فعالیت	وظایف	سازمانهای مسئول
آموزش جامعه	حساس سازی جامعه	غالباً نهاد های تخصصی MoH. لکن MoE، MoA و NGOs نیز می توانند در این وظیفه نقش داشته باشند.
	آموزش کلاسی	غالباً MoE با همکاری سایر وزارتخانه ها
	مربیان اجتماعی	MoE در همکاری با دیگر وزارتخانه ها
	مروجین بهداشت	MoH
	راهنمایی جامعه	غالباً MoH، اما MoE، MoA و NGOs نیز می توانند نقش داشته باشند.
	رسانه ها	وزارتخانه های مختلف
ارائه آموزش حرفه ای به:	پزشکان و دیگر کارکنان حوزه سلامت	MoH، دانشکده ها و انجمن های پزشکی. مسئولین آموزش بهداشت شغلی و ایمنی وزارتخانه مربوطه
	دامپزشکان و کارکنان حوزه بهداشت دامی	بخش های خدمات دامپزشکی، دواپرز، دانشکده ها، انجمن ها، کمپانی های دارویی و برنامه های یادگیری برای تمام عمر. آموزش بهداشت حرفه ای و مسئولیت ایمنی وزارتخانه مربوطه یا وزارت کار.
	واکسینه کنندگان و کسانیکه با حیوانات سروکار دارند	مراکز خدمات دامپزشکی و دانشکده ها.
	اپیدمیولوژیست ها	وزارتخانه مربوط (کشاورزی و بهداشت) و نیز دانشکده ها، موسسات پژوهشی و سازمانهای بین المللی.
	مدیران آزمایشگاههای مرجع و تکنیسین های آزمایشگاه	آزمایشگاههای رفرنس کشوری، دانشکده ها، مراکز همکار با WHO یا همکار با برنامه های Twinning آزمایشگاههای OIE.
	معلمان	MoE
	نهاد های مجری قانون (و پرسنل مربوطه)	وزارت دفاع، مقامات محلی.
	کارکنان حوزه حیات وحش	معاونت منابع طبیعی (سازمان حفاظت محیط زیست)، دانشکده ها، موسسات پژوهشی و سازمانهای بین المللی.
	پایش و	موارد بیماری هاری انسانی و حیوانی (تایید شده)

<p>مراقبت هاری</p>	<p>آزمایشگاهی و بالینی)</p> <p>اطلاعات حیوان گزیدگی (سگ و دیگر حیوانات) و میزان مواد بیولوژیک مصرفی PEP</p>
<p>آنالیز داده های اپیدمیولوژیکی، گزارش و انتشار اطلاعات</p>	<p>واحدهای اپیدمیولوژی MoA و MoH در همکاری با موسسات پژوهشی و آکادمیک ملی و بین المللی. یکی از موسسات می تواند هدایت کار را برعهده بگیرد.</p>
<p>جمع آوری نمونه های تشخیصی حیوانی و انسانی</p>	<p>کارکنان پزشکی MoA و MoH (نمونه انسانی)، دامپزشکان میدانی، دامداران، کارکنان شیفت (نمونه حیوانی).</p>
<p>تشخیص آزمایشگاهی</p>	<p>در برخی کشورها نمونه های حیوانی و انسانی در آزمایشگاههای متفاوتی در MoA و MoH بررسی می شوند، در برخی دیگر (مانند تونس، ایران) این نمونه ها یکجا انجام می شود. توصیه شده که آزمایشگاههای مرجع ملی برای بیماری هاری باید نقش هدایت و هماهنگی را داشته باشند. موسسات دیگری نیز ممکن است ظرفیت تشخیص بیمای هاری را داشته باشند. همکاری و ارتباط با آزمایشگاههای مرجع بین المللی بعنوان پشتیبان فعالیتهای تشخیص کشوری موثر می باشند.</p>
<p>سرشماری نفوس و مطالعات اکولوژی سگ ها</p>	<p>آمار جمعیت انسان و سگ مقامات کشوری، استانی و بخشی در MoA و MoH، موسسات آکادمیک و پژوهشی، و نیز سازمانهای بین المللی (به عنوان مثال WHO، FAO، بانک جهانی) و NGOs.</p> <p>موسسات دانشگاهی غالباً در همکاری با NGOs.</p> <p>موسسات دانشگاهی غالباً در همکاری با NGOs.</p>
<p>تامین واکسن هاری سگ و واکسیناسیون</p>	<p>تولید و نیز اخذ مجوز واکسن مسئولین غذا و دارو</p> <p>واردات، توزیع و نظارت بر واکسن حیوان مسئولین غذا و داروی کشور. پایش معمولاً به عهده MoA است.</p>
<p>واکسیناسیون سگ</p>	<p>مراکز خدمات دامپزشکی و MoH باید قبول مسئولیت نمایند. در این بین مقامات محلی و منطقه ای، NGOs، داوطلبان، دانشجویان دامپزشکی، بخش بهداشت عمومی، مسئولین حیات وحش، مجامع، که توسط دامپزشکان آموزش دیده و نظارت می شوند، می توانند کمک کنند. MoH با همکاری مراکز خدمات دامپزشکی می تواند کار را هدایت کند.</p> <p>برنامه ریزی برای وقوع احتمالی هاری MoA (قسمت کنترل بیماری هاری) و MoH (پیشگیری از بیماری انسان) با هماهنگی بین دو سازمان.</p>
<p>مطالعات طغیان بیماری</p>	<p>MoA (کنترل بیماری هاری حیوانی) و MoH (پیشگیری از بیماری هاری انسانی) همراه همکاری بین این دو.</p>
<p>تامین واکسن</p>	<p>ساخت و مجوز واکسن مسئولین غذا و دارو</p>

<p>واردات، توزیع و نظارت بر مقامات MoH و غذا و دارو واکسن انسانی</p>	<p>هاری انسانی و واکسیناسیون</p>
<p>مدیریت حیوان گزیدگی، تجویز واکسن انسانی و مراقبت از بیمار</p>	<p>MoH</p>
<p>آموزشهای مربوطه</p>	<p>MoE، مراکز خدمات دامپزشکی، مقامات محلی، NGOs با مشاوره MoA و مراکز خدمات دامپزشکی</p>
<p>مدیریت جمعیت سگها</p>	<p>ثبت نام و شناسایی مراکز خدمات دامپزشکی، مقامات محلی</p>
<p>عقیم سازی با جراحی (سایر روش ها)</p>	<p>مراکز خدمات دامپزشکی، سازمانهای رفاهی حیوانات در سطح کشوری، مقامات محلی، NGOs، دانشکده های دامپزشکی</p>
<p>محصور کردن و نگهداری در محل</p>	<p>مقامات محلی، مراکز خدمات دامپزشکی همچنین صاحبان سگ</p>
<p>گرفتن و کشتن آرام</p>	<p>مراکز خدمات دامپزشکی، مقامات محلی، NGOs</p>
<p>کنترل زیستگاه ها</p>	<p>سازمان محیط زیست و مقامات محلی، شهرداری ها</p>
<p>قانونگذاری در خصوص رفاه و بهداشت حیوانات</p>	<p>مراکز خدمات دامپزشکی، NGOs با رایزنی بخش های دادگستری</p>
<p>الزام به ثبت نام و واکسیناسیون سگ صاحبدار</p>	<p>مراکز خدمات دامپزشکی، مقامات محلی</p>
<p>صدور مجوز انجام هیئت های کارشناسی (دامپزشکی) واکسیناسیون</p>	<p>مراکز خدمات دامپزشکی، مقامات محلی</p>
<p>واکسیناسیون اجباری هاری</p>	<p>مراکز خدمات دامپزشکی، دواير زئونوز، مقامات محلی</p>
<p>دادرسی و برخورد با صاحبان سگهای گاز گیرنده</p>	<p>پلیس و مقامات مرتبط</p>
<p>کنترل جابجایی سگ ها</p>	<p>مراکز خدمات دامپزشکی و بازرسی بهداشتی باغ وحشها در MoA (پستهای بهداشتی باغ وحش)، معاونت منابع یا مسئولین حیات وحش (پستهای جنگلبانی) سازمان محیط زیست، و وزارت کشور (بازرسی پلیس راه). ایجاد التزام به "قانون بستن سگها" وظیفه دامپزشکان و پلیس می باشد.</p>
<p>قرنطینه و کنترل مرز ها</p>	<p>مراکز خدمات دامپزشکی، گمرک و نقاط بازرسی بهداشتی باغ وحش</p>
<p>حبس سگهای مشکوک، ساماندهی آغل سگها</p>	<p>مامورین محلی بهداشت (مانند ایالات متحده) و موسسات ذیربط، با پشتیبانی وزارتخانه های ذیربط</p>

کشتن الزامی سگهای هار	پلیس و مراکز محلی خدمات دامپزشکی
وضع مقررات فروشندگان حیوان خانگی و سگ	مامورین و مراکز خدمات دامپزشکی
گزارش و اطلاع رسانی در خصوص سگها	MoH، مراکز خدمات دامپزشکی یا هردو، کمیته زئونوز بین وزارتی، پلیس، گمرک
گزارش، اطلاع رسانی در خصوص انسان	MoH، بخش های زئونوز، مقامات بهداشتی، پلیس، گمرک
مصوبات مربوط به بیماری، کمسیون توصیه های ایمن سازی، توصیه های PEP	MoH
تغییرات اصلاحی در قوانین مرتبط	بسته به اینکه مشکل در حوزه بهداشت عمومی یا حیوانی باشد، و یا تصمیم شورای بین وزارتی باشد، این وظیفه به عهده MoH یا MoA خواهد بود.

### ۳- زیر ساخت، چهارچوب قانونی، هزینه ها و تامین بودجه

توجه به زیر ساخت مناسب و تلاش برای ایجاد یا تکمیل آن پیش از اقدام عملی و شروع به کار امری ضروری و شرط موفقیت در برنامه است. قوانین و آیین نامه های اجرایی و حمایتی مورد نیاز تاثیر به سزایی در پیشبرد کار دارد. پیش بینی هزینه ها، تامین کنندگان مورد نیاز و منابع بودجه نیز از الزامات دیگر در اجرای طرح هستند. زیر ساخت های مورد نیاز ذیلا به اجمال آورده شده است.

#### أ. نیروی انسانی مناسب برای انجام عملیات واکسیناسیون سگ ها:

- مراکز خدمات دامپزشکی دولت و دواير زئونوز-واکسیناسیون که تحت نظارت کلی دامپزشکان باشند اما کارکنان دیگری نیز طی فاز عملیات نیاز خواهند داشت.
- دامپزشکان بخش خصوصی در کلینیک ها معمولا در واکسیناسیون سگهای صاحبدار نقش دارند اما می توانند در برنامه های واکسیناسیون انبوه نیز ایفای نقش کنند. این کار در نتیجه فرصتی برای ایجاد مشتریان جدید و ارائه خدمات بالینی بیشتر در طول برنامه مبارزه برای این دامپزشکان فراهم می آورد.
- کمک دامپزشکان، مسئولین دامداری ها، و دستیاران دامپزشکی
- کارکنان بخش بهداشت عمومی به عنوان مثال مروجین سلامت
- مددکاران اجتماعی
- سازمان های غیر دولتی (NGOs)
- داوطلبان می توانند نقش بسیار ارزشمندی را در برنامه های واکسیناسیون ایفا کنند، اگرچه استفاده از داوطلبان غیر حرفه ای به عنوان واکسینه کننده نیاز به مجوز توسط مقامات را دارد.
- حتی دامپزشکان داوطلب و پرستاران دامپزشکی از خارج از کشور می توانند بطور کوتاه مدت برنامه را حمایت کنند.
- دانشکده های دامپزشکی-دانشجویان دامپزشکی ممکن است به عنوان بخشی از آموزش شرکت داشته باشند.

• منابع و نیروهای دولتی (به عنوان مثال ارتش)

• دانش آموزان مدارس

ب. سردخانه های مناسب و مکفی برای ذخیره سازی مقادیر واکسن مورد نیاز

• مقادیر واکسن دامی مورد نیاز باید برآورده شده باشد.

• مقادیر واکسن انسانی مازاد (به خاطر احتمال مواجهه در عملیات واکسیناسیون دامی)

ج. پرسنل آموزش دیده برای اجرای عملیات مراقبت و نظارت بر بیماری هاری مورد نیاز است.

• زیر ساخت مناسب برای مراقبت باید مهیا و استراتژی های مربوطه مورد توافق همه طرف های مسئول قرار گرفته باشد

تا اطمینان از سرعت و کارایی روند گزارش دهی وجود داشته باشد.

د. زیر ساخت برای عقیم سازی با جراحی

• سایر روش های عقیم سازی شامل استفاده از عوامل دارویی، بیولوژیک و نیز ایزوله کردن حیوان ماده در دوره فحلیت

می باشد. تصمیم گیری در خصوص روش های عقیم سازی بر عهده متخصصان و کارشناسان و بر اساس داده های هر

منطقه، مطالعات امکان سنجی و وابسته به مهیا بودن زیرساخت های مقتضی خواهد بود.

ه. زیرساخت پزشکی برای پیشگیری پس از مواجهه (PEP)

• داده های مربوطه نزد وزارت بهداشت موجود است.

و. آزمایشگاههای تشخیص هاری

• آزمایشگاههای منطقه ای و آزمایشگاههای کشوری هاری، مراکز همکار با WHO برای بیماری هاری و آزمایشگاههای

فرانس OIE. تشخیص بهتر است توسط آزمایشگاههای استانی انجام شود و سپس تمام نمونه های مثبت به منظور

تایید به آزمایشگاه فرانس کشوری ارسال شود.

ز. اگرچه برای حداقل الزامات مورد نیاز برای آزمایشگاههای انجام دهنده تشخیص اولیه بیماری هاری

آزمایشگاههای BSL3 (سطح ایمنی زیستی ۳) ترجیح داده می شود، آزمایشگاههای BSL2 نیز که دست

کم دارای شرایط زیر باشند مناسب هستند:

• واکسیناسیون کارکنان آزمایشگاه و نظارت بر ایمنی ایشان مطابق توصیه های WHO

• آزمایشگاه مجزا برای کار و ذخیره سازی بافتهای آلوده شده با ویروس هاری

• دسترسی محدود به آزمایشگاه (فقط کارکنان مجاز)

• ورود به آزمایشگاه بیماری هاری از طریق اتاق رخت کن (تعویض روپوش آزمایشگاهی به هنگام ورود و خروج از

آزمایشگاه) و استفاده از تجهیزات حفاظتی فردی در آزمایشگاه (به عنوان مثال عینک، ماسک و دستکش).

ح. وجود زیرساخت برای پیشگیری قبل و بعد از مواجهه با هاری (مطابق دستورالعمل کشوری)

- آماده سازی واکسن مورد نیاز PEP و واکسیناسیون پیشگیرانه PrEP گروه‌های عملیاتی

ط. پرسنل مورد نیاز برای انجام پیشگیری قبل و پس از مواجهه

ی. راهنما و چک لیست های کشوری

#### ۴- برنامه ریزی ارتباطی

**افزایش سطح آگاهی** در مورد کنترل و پیشگیری از بیماری هاری برای جلوگیری از مواجهه و نیز تشویق مردم به مراجعه به مراکز درمانی در صورت حیوان گزیدگی، جهت دریافت درمان مناسب ضروری است. به همان اندازه نیز داشتن یک روش ارتباطی برای ایجاد همکاری و مشارکت تمام بخش های برنامه پیشگیری از هاری حائز اهمیت است. از همان آغاز، استراتژی پیشگیری از بیماری هاری باید با نظر خواهی از افراد جامعه، مراکز خدمات بهداشتی و دامپزشکی، رسانه ها و نیز افراد خارج از حوزه سلامت که به نوعی با موضوع مرتبط هستند همراه باشد. لازم است که یک نقشه یا طرح ارتباطی ایجاد شود که می تواند مشتمل بر چندین مرحله مرتبط با یکدیگر بوده، با انواع محیط ها قابل انطباق باشد. باید دقت شود که در خلال برداشتن این قدم ها، **ارزیابی مراحل ذکر شده** نیز بخشی مهم از تشخیص موفقیت برنامه می باشد.

##### ۱. تعیین دانش موجود

معمولا پایه ارتباطات بهداشتی، داشتن آگاهی علمی و تحلیل های اپیدمیولوژیک است<sup>xxv</sup>. برخی از شواهد علمی مورد نیاز که می توانند اساس برنامه ارتباطی باشند عبارت هستند از؛ حیواناتی که بیشترین عامل انتقال بیماری در کشور یا در یک ناحیه بخصوص هستند<sup>xxv</sup>، آگاهی در خصوص کسانی که بیش از همه در خطر هاری هستند<sup>xxvi</sup>، اطلاعات رسمی هاری در مورد محلی که پیام ارائه خواهد شد.

##### ۲. تبیین هدف از برنامه ارتباطی

این که قرار است به چه هدفی برسیم و چگونه، باید تعریف شده و روشن باشد. چه هدفی در برنامه ارتباطی دنبال می شود، و راه نیل به این هدف باید کاملاً تعریف شده و روشن باشد.

### ۳. شناسایی و فهم اینکه چه کسانی نیاز است دخیل باشند

تعیین شرکت کنندگان اصلی در خطوط اول، دوم، سوم انتقال پیام ضروری است. همچنین شناسایی مخاطب بر اساس ویژگی های اجتماعی و جمعیت شناختی، اولویتهای ارتباطی و رسانه ای ضروری است. لازم است که اطلاعات وضعیت بیماری در منطقه مورد نظر نیز در دسترس باشد. افرادی که می خواهید رفتار آنها تغییر کند **اولین خط شرکت کنندگان** خواهند بود. کسانی می توانند بیشترین تاثیر را در شرکت کنندگان اولیه داشته باشند **شرکت کنندگان خطوط ثانویه** هستند (مثلا کودکان، اعضای خانواده، همسالان، معلمان، رسانه ها و متخصصان و کارکنان بخش سلامت، دامپزشکان و درمانگران سنتی). گروههای دیگر که در کنترل و پیشگیری از بیماری هاری نقش دارد **شرکت کنندگان خط سوم** هستند.

### ۴. آزمودن پیام ها

پیامها باید توجه افراد را جلب کرده و قابل درک بوده و در خاطر بمانند. در صورتیکه پیروی کردن از توصیه ها و پیامها عملی نباشد باید بتوان موانع را به موقع شناسایی و اصلاح کرد.

### ۵. انتخاب رسانه و شبکه های رادیویی یا تلویزیونی

راههای بسیاری برای رسیدن به مخاطبان با محدودیتهای و مزایای مختلف وجود دارد. بهترین رسانه وجود ندارد، لازم است رسانه مناسبی را انتخاب کنیم که بتوانیم به بهترین مخاطبان مورد نظرمان برسیم. چنین وسیله ای ممکن است یک رسانه خاص یا ترکیبی از آن باشد.

### ۶. انتخاب مناسبترین زمان برای ارائه پیام

شناسایی بهترین زمان ممکن برای ارائه پیامها مهم است و نیاز است که مورد به مورد تعیین شود. پیامرسانی کنترل و پیشگیری از بیماری هاری بخوبی در موقعیت های ابتکاری مثل روز جهانی هاری می تواند گنجانده شود (سایر فاکتورهای تاثیر گذار قابل تشریح بیشتر در برنامه تفصیلی هستند).

### ۷. راه اندازی عملیات

"چگونه، چه وقت و کجا" مواردی هستند که باید به آن ها توجه شود

❖ (تشریح بیشتر در برنامه تفصیلی).

**ارزیابی فرایند اطلاع رسانی و اثر بخشی آن** مرحله پر اهمیتی است. متأسفانه معمولاً ارزیابی اقدامات ارتباط سلامت در صورت عدم کشش بودجه متوقف می شود. مع ذلک باید دقت داشت که فرایند ارزیابی، در نشان دادن موفقیت کسب شده و شناسایی مناطق بهبود یافته و همچنین توجیه بودجه سالهای آینده حیاتی است. نتایج می تواند سیاستمداران و تصمیم گیرندگان را برای ایجاد تغییر تحت تاثیر قرار دهد و پایه محکمی نیز برای توسعه برنامه ارتباطی به مناطق دیگر فراهم کند. مهمتر از همه اینکه ارزیابی قادر است نشان دهد که پیامهای ارتباطی واقعا چقدر بر نحوه تفکر و رفتار افراد تاثیر گذاشته است. **فرایند ارزیابی معمولاً طی فاز**

عملیاتی آغاز می شود و نشان می دهد که ابتکارات به کار بسته شده، چه حد کارآمد بوده اند. با در نظر گرفتن فاکتورهایی مانند مشارکت افراد حقیقی و حقوقی، بازتاب رسانه ها، چگونگی واکنش جمعیت هدف و اینکه فعالیت ها تا چه حد در چارچوب بودجه بوده است.

به منظور مشاهده تغییر رفتار افراد، ارزیابی نتیجه نشان می دهد که تا چه حد اهداف و چشم اندازهای ارتباطات برآورده شده است. این بخش از ارزیابی نشان می دهد که در آینده برای بهبود پروژه چه تغییراتی باید اعمال شود. ارزیابی نتایج پروژه می تواند توسط نظرسنجی<sup>۱</sup> KAP (دانش، نگرش و عملکرد) به عنوان زمینه ساز تغییرات آتی انجام شود. طبیعتاً می توان نظرسنجی را با همان جمعیتی که پیامها را دریافت نموده است نیز انجام شود. سنجش تاثیر گذاری و نشان دادن اینکه چگونه پیامها نحوه رفتار افراد را تغییر داده است به مرور زمان مشخص می شود. اگر هدف به طور ساده بهبود دانش افراد در مورد بیماری هاری است، ارزیابی نتیجه بلا فاصله پس از گرفتن پیامها کافی است (موارد فوق الذکر). با این حال، اگر لازم است شواهدی ارائه شود که نشان دهد پیامها رفتار افراد را تغییر داده است، لازم است:

- در زمانهای آتی مثلاً شش ماه یا یک سال پس از گرفتن پیامها جمع آوری اطلاعات انجام شود

در خصوص چگونگی تفسیر نتایج نظرسنجی برای محاسبه میزان اثر مثالهای زیر بیان می کند که چگونه روشهای به کار رفته میزان تاثیر را ارزیابی می کند:

- اگر پس از شش ماه یا یک سال تغییر اندک یا بدون تغییر در تعداد سگهای واکسینه شده و دانش افراد به طور قابل ملاحظه افزایش نیافته است یا رو به وخامت گذاشته است، در نتیجه پیامها تاثیر کمی در تغییر رفتار گذاشته است و ممکن است درک نشده باشند.

**برنامه ارتباطی پس از شش ماه یا یک سال موفقیت عمده ای کسب کرده است اگر:**

- آستانه واکسینه شدن سگها دست کم به ۷۰٪ رسیده باشد و نظرسنجی KAP نشان دهد که افراد دانش خود را در مورد پیشگیری از بیماری هاری حفظ کرده اند. فلذا **گامهای بعدی** (در صورت امکان) عبارت خواهند بود از نظارت سالانه بر وضعیت موجود و حصول اطمینان از حفظ پوشش ۷۰ درصدی واکسیناسیون سگ ها، و تمرکز آتی پیامهای بهداشتی بر روی اطمینان از درک اهمیت افراد در خصوص ادامه واکسیناسیون منظم سگها.

## ۵- فعالیتهای عملیاتی

<sup>۱</sup> Knowledge-Attitude-Practice



این بخش جزئیات عملی در خصوص اجرای حقیقی برنامه پیشگیری و کنترل هاری را ارائه می دهد که شامل موارد ذیل است:

- ۱- اطلاعات (پیش زمینه) مورد نیاز قبل از شروع
- ۲- تدارکات و پرسنل مورد نیاز
- ۳- فعالیتهای عملیاتی مرتبط با کنترل بیماری هاری در سگ ها و پیشگیری از بیماری هاری انسان
- ۴- ارزیابی برنامه
- ۵- مکانیسمهای ممکن برای تداوم پذیری (Sustainability) عملیات

۱- قبل از شروع طرح ریزی برنامه کنترل هاری سگ اطلاعات کافی در زمینه های مختلف باید گردآوری شود. اطلاعاتی از پراکندگی هاری در کشور بر اساس وقوع هاری مورد نیاز است. بر همین اساس، گونه های حیوانی که بیشترین خطر را برای انتقال بیماری به انسان دارند مشخص شود. بر اساس مطالعات و اطلاعات موجود، سگ و گربه بیشترین عامل حیوان گزیدگی برای انسان در ایران هستند. همچنین باید مشخص شود که چه حیوانات دیگری علاوه بر سگ وجود دارند که می توانند بیماری هاری را منتقل کند (مانند گربه، گاو، اسب، گوسفند، خوک، بز، حیات وحش، خفاش و ...)<sup>۱</sup>. دانستن و توجه به روابط بین انسان و سگ در کشور یا منطقه مهم است. از موارد بسیار مهم، نیاز به دانستن این است که کل سگهای منطقه/ کشور چه تعداد است و چه نوع سگهایی در منطقه/ کشور هدف وجود دارد.

۲- چه چیزهایی نیاز است خریداری شود و آماده، منابع و لوازمی که مورد نیاز است باید تامین شود و یا روش های جایگزین مشخص شود. به عنوان مثال اگر میکروسکوپ فلورسنت در آزمایشگاهی نیست چه کاری می توان انجام داد. از جمله سایر موارد لجستیکی و آماده، داشتن افراد آموزش دیده است. در برنامه کنترلی باید مشخص شود که به چه کسانی نیاز است آموزش دهیم و چه آموزش دهیم.

۳- تکنیک ها و مولفه هایی برای تخمین تعداد سگ در مناطق و در کشور لازم است تعیین شود. برای این منظور از محققان و پژوهشگران کشوری و یا منابع و کارشناسان بین المللی با کمک و حضور سازمان دامپزشکی کشور و دامپزشکان می توان بهره جست.

۴- مانند سایر موارد عملیاتی، ارزیابی از موفقیت برنامه دارای اهمیت بنیادی است. اگر برنامه کنترل سگ موفق شد چگونه می توانیم بفهمیم و چطور مشخص می شود که برنامه سگهای کافی را پوشش داده است. برای سوالات موجود در این ارتباط باید پاسخ مناسب مهیا شود: "برنامه تاثیری روی موارد بیماری هاری سگ داشته است؟ برنامه تاثیری روی مرگ و میر بیماری انسان، مواجهه با گزش و

<sup>۱</sup> در این خصوص اطلاعات از چند دهه قبل در مرکز رفانس هاری WHO انستیتو پاستور ایران وجود دارد.

تقاضای درمان انسان بعد از مواجهه داشته است؟". ارزیابی کل برنامه در سطح کشوری نیز باید انجام شود که در بخش بعد مطرح شده است.

۵- پس از حصول موفقیت و مشاهده آن در فرایند ارزیابی، فعالیت در جهت پایداری برنامه کنترل بیماری هاری و اطمینان از تداوم آن برای حفظ دستاورد ها ضروری است. این موضوع که چگونه می توان از تداوم پذیری برنامه کنترل بیماری هاری اطمینان حاصل کرد وابسته به جوانبی است که لازم است برای ایجاد استراتژی های پایدار طولانی مدت در نظر گرفته شود. این بخش از فعالیت در واقع فاز نگهداری است. التزام اجرای برنامه باید به گونه ای نهادینه شود که دستخوش تغییرات مدیریتی نشده، تداوم طرح و تداوم شغلی کارکنان شاغل در طرح اطمینان حاصل شود. افزایش سطح آگاهی سیاستگذاران و افزایش تعهد نسبت به مشارکت بخش های مختلف ضروری است. افزایش سطح آگاهی جوامع محلی نیز برای اطمینان از مشارکت قوی جامعه و تعهد نسبت به کنترل بیماری هاری حائز اهمیت است. لازم است هدایت و مدیریت قوی از سطوح بالا و نیز در سطوح محیطی جامعه برای اطمینان از مشارکت جامعه و ایجاد انگیزه و تعهد در جهت کنترل هاری صورت گیرد. در این اثنا زیر ساخت کافی برای پایش بیماری هاری در کنار آموزش مداوم و برنامه های اطلاع رسانی هدفمند باید موجود باشد. بدیهی است که پیش بینی و تامین منابع مالی کافی پیش نیاز پایداری طولانی مدت خواهد بود. بررسی دقیق باید مکانیسمهای ممکن را برای اطمینان از پایداری طولانی مدت بیولوژیکالهایی که هزینه مقرون به صرفه (یا حتی رایگان) به جمعیت ارائه می دهند در اختیار قرار دهد. باید همکاری با سازمانهای منطقه ای و جهانی ایجاد شود و تضمین کند که کنترل بیماری هاری سگ در بین اولویتهای نخست حفظ شده است. برنامه های پایدار باید براساس پروژه های آزمایشی موفق طراحی شده باشد. پروژه آزمایشی نیز باید کاملاً منطبق بر معیار های ذکر شده در این طرح برای عملیات کشوری طراحی شود. در غیر اینصورت باعث برداشت ناصحیح نسبت به خروجی برنامه کنترل هاری شده، تاثیر منفی آن راههای آتی را برای مدت طولانی مسدود خواهد کرد.

## ۶- حرکت گام به گام به سمت حذف بیماری هاری

اقداماتی برای ایجاد فعالیتها و سنجش پیشرفت در جهت یک برنامه ملی و استراتژی پیشگیری تداوم پذیر بیماری هاری، کنترل و نهایتاً حذف وجود دارد. چهار فعالیت حیاتی که از آغاز و طی مراحل اجرای طرح باید در نظر گرفته شود عبارتند از:

۱- واکسیناسیون سگ های صاحبدار

۲- واکسیناسیون و کنترل جمعیت سگ های ولگرد

- ۳- اطلاع رسانی و ارتباطات پیرامون هاری
- ۴- فراهم نمودن و در دسترس قرار دادن خدمات PEP

جدول زیر حاوی عناصر کلیدی در همکاری موثر بین بخشی و اصول اساسی برای اجرای موفق همکاری بین بخشی در قالب رویکرد "One Health" است که مورد وفاق مجامع بین المللی نیز هست.

عناصر کلیدی پشتیبان	عناصر کلیدی عملیاتی
۱ - عزم سیاسی در رده های بالا	۱. سازوکارهای مشترک هماهنگی بین بخشی
۲ - اعتماد	۲. ارتباطات روزمره
۳ - اولویت ها و اهداف مشترک	۳. تمرینات مشترک (شبیه سازی)
۴ - منافع مشترک	۴. تشریح داده ها و دستاورد ها
۵ - ساختار حکومتی توانمند، چارچوب هایی قانونی همسو، شناخت استانداردهای بین المللی موجود	۵. ارزیابی مشترک از خطرات و موانع
۶ - منابع کافی که به مساوات تقسیم شده باشد	۶. همکاری فعال در برنامه های کنترل بیماری
۷ - شناسایی و مشارکت همه همکاران مربوطه	
۸ - برنامه فعالیت هماهنگ	
۹ - هدایت در اجرای همکاری های بین بخشی	
۱۰ - ایجاد ظرفیت	
۱۱ - سیستم های بهداشتی توانمند در داخل بخش های مجزا	

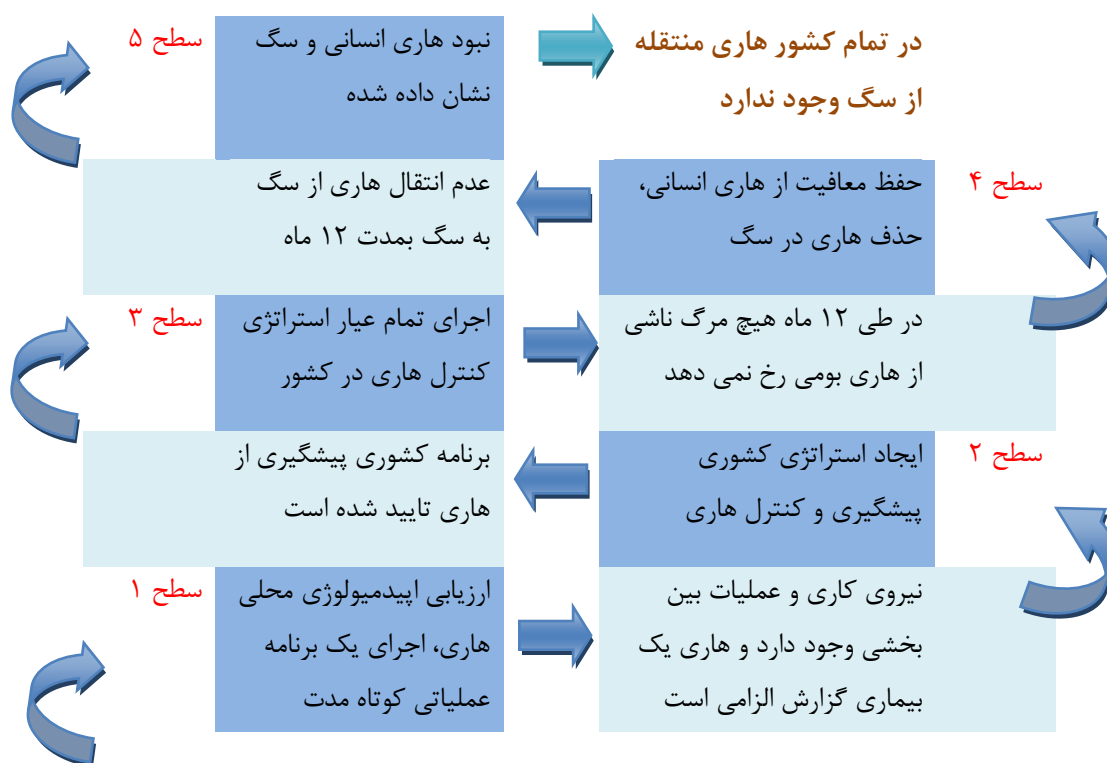
در ستون سمت راست این جدول عناصری ذکر شده اند که هنگام اجرای فعالیت ها، همکاری بین بخشی موثر را تسهیل می کند. در ستون سمت چپ، عناصری مطرح شده اند که در حالت ایده آل برای امکان و تسهیل همکاری بین بخشی موثر باید آماده باشند.

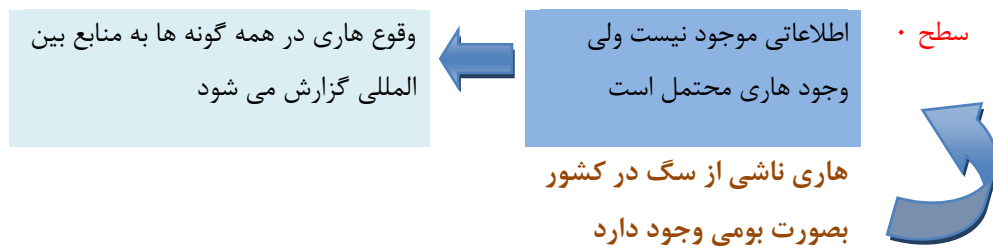
### قوانین اصلی طرح و اجرای کنترل بیماری هاری:

- هر مرحله با مجموعه ای از اهداف تعیین شده مشخص می شود و بر پایه موفقیت های قبلی استوار است (مثلا تجربه یک بخش آزمایشی که تا سطح ملی افزایش یافته است)

- اهداف مهم قابل ممیزی "کلیدها" ی مورد نیاز برای حرکت از یک مرحله به مرحله بعدی هستند. کلیدهای ذکر شده به همراه فعالیت های هر مرحله، پایه ای برای تشکیل فعالیت های مرحله بعدی هستند.
  - "تنها کارهایی به سر انجام می رسند که قابل سنجش باشند" - لازم است راهنمایی وجود داشته باشد که مشخص کند چه چیزی اندازه گیری می شود.
  - جریان منطقی و تکامل مباحث و فعالیتها براساس تجربه از محیط های مختلف
  - راهنمای مسئولیت های سازمانی در ارتباط با فعالیت ها و این که چه کسی باید کار را انجام دهد
  - تمرکز بر خطوط واضح ارتباطات، زنجیره دستورات، و ارزیابی دوره ای این موارد
  - نمونه هایی از اینکه چگونه ذینفعان، بخشها و فعالان می توانند با هم کار کنند:
- پیشرفت همزمان بخشهای مشارکت کننده مطلوب است اما الزامی نیست و انتظار آن در همه موارد واقع بینانه نیست. هر بهره بردار باید اشتیاق تکمیل پیشرفت ایجاد شده توسط سایر ذینفعان را داشته باشد. تمام ذینفعان باید برای رسیدن به یک هدف مشترک مرحله به مرحله با هم کار کنند.
- با پیشرفتهای برنامه (مثلا ایجاد سیستمهای نظارت بیماری هاری، افزایش مقیاس کنترل بیماری هاری با منشا حیوانی، یا اجرای یک استراتژی ملی بیماری هاری) نیاز به ارزیابی مجدد تمام مؤلفه ها و تطبیق آنها با برنامه هست.

**خلاصه رویکرد گام به گام حذف بیماری هاری با هدف مصونیت از بیماری هاری منتقله از سگ:** (شرح مفصل تر هر مرحله و کلیدهای لازم برای حرکت به مرحله دیگر در طرح تفصیلی قابل بحث و ارائه است).





## منابع و مآخذ:

### International agencies and bodies connected to rabies

WHO - World Health Organization

▶ [www.who.int/rabies/en/](http://www.who.int/rabies/en/)

WHO - Collaborating Centres for Rabies Research

▶ [www.who-rabies-bulletin.org/Service/Links\\_WHO-CC.aspx](http://www.who-rabies-bulletin.org/Service/Links_WHO-CC.aspx)

Pan American Health Organization (PAHO)

▶ <http://new.paho.org/panaftosa/index.php?>

EU-RL-European Union Reference Laboratory

▶ <http://www.ansespro.fr/eurl-rabies/>

OIE - World Organisation for Animal Health

▶ <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/rabies-portal/>

OIE - Reference Laboratories on Rabies

▶ <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/rabies-portal/>

FAO - Food and Agriculture Organization

▶ [www.fao.org](http://www.fao.org)

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

▶ [www.cdc.gov/rabies/](http://www.cdc.gov/rabies/)

GARC - Global Alliance for Rabies Control

▶ [www.rabiesalliance.org](http://www.rabiesalliance.org)

AfroREB – African Rabies Expert Bureau (French)

▶ [www.afroreb.info/](http://www.afroreb.info/)

Asian Rabies Expert Bureau

▶ [www.areb.info](http://www.areb.info)

MEEREB - Middle East and East European Rabies Expert Bureau

▶ [meereb.info/](http://meereb.info/)

RIA - Rabies in Asia Foundation

▶ [www.rabiesinasia.org/](http://www.rabiesinasia.org/)

SEARG - South East African Rabies Group

▶ [www.searg.info](http://www.searg.info)

PRP - Partners for Rabies Prevention

▶ <http://www.rabiesalliance.org/about-us/partners/>



(A)



(B)



(C)



(D)

Photo courtesy of Claudius Malerczyk (Novartis)

## ضمیمه ۳

جمهوری اسلامی ایران

شماره:

تاریخ:

پیوست:



## انستیتو پاستور ایران

### فرم ارسال نمونه مشکوک به هاری

( فرم شماره ۱- مربوط به حیوان )  
مشخصات موسسه فرستنده

<input type="checkbox"/> ۱- اداره کل دامپزشکی استان <input type="checkbox"/> ۲- شبکه دامپزشکی شهرستان <input type="checkbox"/> ۳- مرکز بهداشت شهرستان	
نام فرستنده ( برداشت کننده نمونه ): ..... نام فرستنده ( برداشت کننده نمونه ): .....	
آدرس: استان ..... تلفن: .....	شهرستان ..... خیابان ..... فاکس: .....
Email: ..... مشخصات نمونه ارسالی	

نوع حیوان	مشخصات حیوان	نام صاحب حیوان	نحوه ارسال نمونه	تعداد مجروحین انسانی	حیوانات مجروح شده و تعداد آنها	محل واقعه شهر/ روستا	تاریخ حادثه
	<input type="checkbox"/> ولگرد / <input type="checkbox"/> خانگی سایر مشخصات:		<input type="checkbox"/> ۱- کیت <input type="checkbox"/> ۲- سر <input type="checkbox"/> ۳- لاشه <input type="checkbox"/> ۴- .....				

مشخصات مجروحین انسانی و اشخاص در تماس با حیوان مشکوک ( اعم از پرسنل دامپزشکی یا صاحب دام )

نام و نام خانوادگی	سن	محل حادثه	تاریخ حادثه	محل جراحت در بدن ( سطحی/متوسط/عمیق )	معالجات مقدماتی ( شستشو )	تاریخ تزریق واکسن و سرم	سری و نوع واکسن و سرم و مقدار تزریق
					<input type="checkbox"/> بلی / <input type="checkbox"/> خیر		

شرح واقعه :

نام و نام خانوادگی مسئول :  
امضاء :

توجه : لطفا برای هر نمونه فرم جداگانه تکمیل نمایند.

این قسمت در بخش هاری انستیتو پاستور ایران تکمیل می شود			
تاریخ وصول:	تاریخ ارسال جواب مقدماتی:	تاریخ تزریق به حیوانات حساس آزمایشگاهی:	تاریخ ارسال جواب نهایی:
نتیجه آزمایش مستقیم (ایمونوفلورسانس) :	نتیجه آزمایش تزریق به حیوانات حساس آزمایشگاهی :	نام آزمایش کننده ایمونوفلورسانس: نام تایید کننده :	امضاء:
توضیحات:			

فکس: ۶۶۴۸۰۷۷۷

نشانی: تهران- خیابان پاستور- پلاک ۶۹ کد پستی: ۱۳۱۶۹۴۳۵۵۱ تلفن: ۶۶۴۰۳۴۹۶

بخش تحقیقات هاری و مرکز همکاری با سازمان WHO

پست الکترونیکی: office@institute.pasteur.ac.ir صفحه الکترونیکی: http://www.pasteur.ac.ir



انستیتو پاستور ایران

شماره:  
تاریخ:  
پیوست:

فرم ارسال نمونه مشکوک به هاری  
( فرم شماره ۲ - مربوط به نمونه انسانی )  
مشخصات موسسه فرستنده

موسسه فرستنده : مرکز بهداشت شهرستان .....	
نام فرستنده ( برداشت کننده نمونه ) :	تاریخ ارسال :
آدرس : استان	شهرستان
تلفن :	فکس :
Email: خیابان	

مشخصات نمونه ارسالی

محل حادثه ( استان/شهرستان/روستا )	محل سکونت ( استان/شهرستان/روستا )	جنس ( مذکر/مونث )	سن	نام پدر	نام و نام خانوادگی	نوع نمونه		
						<input type="checkbox"/> ۱- مغز <input type="checkbox"/> ۲- پوست گردن <input type="checkbox"/> ۳- قرنیه <input type="checkbox"/> ۴- سرم <input type="checkbox"/> ۵- بزاق <input type="checkbox"/> ۶- CSF <input type="checkbox"/> ۷- .....		
تاریخ فوت	اقدامات انجام شده				محل بستری	محل جراحت در بدن و نوع جراحت ( سطحی/متوسط/عمیق )	تاریخ مراجعه به پزشک ( ظهور علائم )	تاریخ حادثه ( گزش )
	دفعات تزریق واکسن	تاریخ تزریق کزاز	تاریخ تزریق سرم هاری	تاریخ تزریق واکسن هاری				

مشخصات حیوان گزنده

مشخصات	نوع حیوان
متواری <input type="checkbox"/> / کشته شده <input type="checkbox"/> / تحت نظر <input type="checkbox"/>	ولگرد <input type="checkbox"/> / خانگی <input type="checkbox"/>

شرح واقعه :

نام و نام خانوادگی مسئول :  
امضاء :

این قسمت در بخش هاری انستیتو پاستور ایران تکمیل می شود			
تاریخ وصول :	تاریخ ارسال جواب مقدماتی :	تاریخ تزریق به حیوانات حساس آزمایشگاهی :	تاریخ ارسال جواب نهایی :
نتیجه آزمایش مستقیم (ایمونوفلورسانس):		نتیجه آزمایش تزریق به حیوانات حساس آزمایشگاهی :	نام آزمایش کننده ایمونوفلورسانس :
		نام تایید کننده :	امضاء :
توضیحات :			

فکس: ۶۶۴۸۰۷۷۷

نشانی: تهران- خیابان پاستور- پلاک ۶۹ کد پستی: ۱۳۱۶۹۴۳۵۵۱ تلفن: ۶۶۴۰۳۴۹۶

بخش تحقیقات هاری و مرکز همکاری با سازمان WHO

صفحه الکترونیکی: <http://www.pasteur.ac.ir>

پست الکترونیکی: [office@institute.pasteur.ac.ir](mailto:office@institute.pasteur.ac.ir)





تلفن مرکز: ۰۲۱ - ۶۶۴۰۳۴۹۶  
فکس مرکز: ۰۲۱ - ۶۴۱۱۲۸۱۳

انستیتو پاستور ایران  
بخش تحقیقات و  
مرکز رفرائس هاری WHO

Result of rabies diagnosis on suspected samples				فرم نتیجه آزمایش نمونه مشکوک به هاری			
Letter No.	شماره نامه:	Shipment Date	تاریخ ارسال:	Shipper Centre	مرکز ارسال کننده نمونه:		
Sample Species	نوع نمونه:			Director of shipping center	مسئول مرکز ارسال کننده نمونه:		
Sample code	کد نمونه:	Sample history	اطلاعات اولیه که همراه نمونه واصل شده است:				
Date/No. primary result	شماره و تاریخ پاسخ آزمایش:	Test Date	تاریخ آزمایش:	Fax No. of Shipper Center	شماره فکس مرکز دریافت کننده پاسخ:		
		Work Instruction	دستورالعمل:	Fax No. of Shipper Center	شماره تلفن مرکز دریافت کننده پاسخ:		
		63- LA- WI- 005- 00					
Date/Signature	تاریخ / امضا	Supervisor	سوپروایزر:	FAT Test Result	نتیجه آزمایش ایمنوفلورسانس:		
Date/Signature	تاریخ / امضا	QC Officer	مسئول QC:	هاری: مثبت			
Date/Signature	تاریخ / امضا	Lab Director	رئیس آزمایشگاه:				
Remarks							

نشانی انستیتو پاستور ایران: تهران - خیابان پاستور - پلاک ۷۵ کد پستی: ۱۳۱۶۹۴۳۵۵۱ تلفن: ۰۲۰ - ۶۶۹۵۳۳۱۱ فکس: ۶۶۴۶۵۱۳۲  
صفحه الکترونیکی: <http://www.pasteur.ac.ir>

63-LA-FO-007



تلفن مرکز: ۰۲۱ - ۶۶۴۰۳۳۹۶  
فکس مرکز: ۰۲۱ - ۶۴۱۱۲۸۱۳

انستیتو پاستور ایران  
بخش تحقیقات و  
مرکز رفرائس هاری WHO

Result of rabies diagnosis on suspected samples				فرم نتیجه آزمایش نمونه مشکوک به هاری			
Letter No.	شماره نامه:	Shipment Date	تاریخ ارسال:	Shipper Centre	مرکز ارسال کننده نمونه:		
Sample Species	نوع نمونه:			Director of shipping center	مسئول مرکز ارسال کننده نمونه:		
Sample code	کد نمونه:	Sample history		اطلاعات اولیه که همراه نمونه واصل شده است:			
Date/No. primary result	شماره و تاریخ پاسخ مقدماتی	Test Date	تاریخ آزمایش	Fax No. of Shipper Center	شماره فکس مرکز دریافت کننده پاسخ:		
		Work Instruction	دستور العمل:	Fax No. of Shipper Center	شماره تلفن مرکز دریافت کننده پاسخ:		
		63- LA- WI- 005 - 00					
Date/Signature	تاریخ / امضا	Supervisor	سوپروایزر:	FAT Test Result	نتیجه آزمایش ایمنوفلورسانس:		
				پاسخ آزمایش مقدماتی:			
Date/Signature	تاریخ / امضا	QC Officer	مسئول QC:	<b>هاری: منفی</b>			
Date/Signature	تاریخ / امضا	Lab Director	رئیس آزمایشگاه:				
نتیجه آزمایش تکمیلی حدوداً ظرف یک ماه اعلام خواهد شد							
Remarks				توضیحات تکمیلی:			
لطفاً تا اعلام نتیجه نهایی اقدام لازم را با هماهنگی مرکز بهداشت منطقه به عمل آورده و در صورت داشتن مجروح درمان را ادامه دهند.							
↓ This part should be filled if complementary test is needed				↓ این قسمت در صورت نیاز به انجام آزمایش تکمیلی پر شود:			
Date/No. complementary result	شماره و تاریخ پاسخ نهایی	Complementary test Date	تاریخ آزمایش تکمیلی:	Work instruction	دستور العمل	Complementary test:	آزمایش تکمیلی:
				63- LA- WI- 006- 00		MIT	
Date/Signature	تاریخ / امضا	Supervisor	سوپروایزر:	Final Result	نتیجه آزمایش تکمیلی:		
Date/Signature	تاریخ / امضا	QC Officer	مسئول QC:	<b>هاری:</b>			
Date/Signature	تاریخ / امضا	Lab Director	رئیس آزمایشگاه:				
توضیحات تکمیلی:							
Remarks							

نشانی انستیتو پاستور ایران: تهران - خیابان پاستور - پلاک ۷۵ کد پستی: ۱۳۱۶۹۴۳۵۵۱ | تلفن: ۰۲۰ - ۶۶۹۵۳۳۱۱ | فکس: ۶۶۴۶۵۱۳۲  
صفحه الکترونیکی: <http://www.pasteur.ac.ir>

63-LA-FO-007

- 
- i Rabies. World Health Organization. <http://www.who.int/rabies/en/>
- ii Lapiz et al. (2012). Implementation of an intersectoral program to eliminate human and canine rabies: the Bohol Rabies Prevention and Elimination Project.
- iii Joint statement of FAO,OIE and WHO on World Rabies Day 2013  
<http://www.fao.org/news/story/en/item/198087/icode/>
- iv FAO RESOLAB Rabies Sub Network <http://www.fao-ectad-bamako.org/fr/-Rabies-Sub-Network->
- v OIE PVS Pathway <http://www.oie.int/en/support-to-oie-members/pvs-pathway/>
- vi WHO Alert, response, and capacity building under the International Health Regulations (IHR)  
<http://www.who.int/ihr/about/en/>
- vii World Rabies Day. Global alliance for rabies control, GARC. <http://rabiesalliance.org/world-rabies-day/>
- viii Rabies still kills. OIE (World Organisation for Animal Health). <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/rabies-portal/>
- ix Rabies Bulletin Europe. Friedrich-Loeffler-Institute. <http://www.who-rabies-bulletin.org/>
- x APCRI, Association for the Prevention and Control of Rabies in India. <http://rabies.org.in/>
- xi Hampson K,et al, Estimating the global burden of rabies, PLoS NTD, 2015
- xii Anderson A, Shwiff SA. The Cost of Canine Rabies on Four Continents. *Transbound Emerg Dis.* 2013 Sep 24.
- xiii WHO, FAO and OIE unite in their goal to eliminate human rabies and control the disease in animals. World Health Organization. [http://www.who.int/neglected\\_diseases/WRD\\_rabies\\_2013/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/WRD_rabies_2013/en/)
- xiv Vigilato et al. (2013). Progress towards eliminating canine rabies: policies and perspectives from Latin America and the Caribbean.
- xv Vigilato et al. (2013). Rabies update for Latin America and the Caribbean.
- xvi Putra et al. (2013) Response to a rabies epidemic, Bali, Indonesia, 2008-2011.
- xvii Kaare et al. (2009). Evaluating strategies for effective rabies domestic dog vaccination in rural Africa.
- xviii Kitala et al. (2002). Comparison of vaccination strategies for the control of dog rabies in Machakos District, Kenya.
- xix Hampson et al. (2009). Transmission dynamics and prospects for the elimination of canine rabies.
- xx Fitzpatrick et al. (2012) Potential for rabies control through dog vaccination in wildlife-abundant communities of Tanzania.
- xxi Lembo et al (2010) The feasibility of canine rabies elimination in Africa: dispelling doubts with data.
- xxii Coleman PG, Dye C. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine.* 1996 Feb;14(3):185-6
- xxiii Dodet B; Asian Rabies Expert Bureau. Preventing the incurable: Asian rabies experts advocate rabies control. *Vaccine.* 2006 Apr 12;24(16):3045-9.
- xxiv WHO Expert Consultation on Rabies Second Report, Geneva 2013. WHO Technical Report Series 982
- xxv Coleman PG, Dye C. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine.* 1996 Feb;14(3):185-6
- xxvi Davlin SL, Lapiz SM, Miranda ME, Murray KO. Knowledge, attitudes, and practices regarding rabies in Filipinos following implementation of the Bohol Rabies Prevention and Elimination Programme. *Epidemiol Infect.* 2014 Jul;142(7):1476-85