

بررسی و معرفی موارد مشکوک به تب هموراژیک کریمه کنگو در نیروهای نظامی در سالهای ۱۳۸۰-۱۳۷۸

علی مهربانی توانا* Ph.D.، وحیده مظاهری** M.D.، حسن ابوالقاسمی* M.D.

آدرس مکاتبه: * دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) - پژوهشکده طب رزمی - مرکز تحقیقات بهداشت و تغذیه

** انسیتو یاستور ایران - آزمایشگاه آربوویروسها

خلاصه

بیماری تب هموراژیک کریمه کنگو (CCHF) که بطریق مستقیم از راه نیش کنه و یا بصورت غیر مستقیم (تماس با خون بیمار و یا حیوان آلوده) منتقل می‌شود بدلائل متعددی از جمله هجوم دام قاچاق به کشور از کشورهای همسایه بویژه افغانستان از یکسو و عدم آشنایی کامل مقابله با این بیماری از سوی دیگر در طی سالهای ۱۳۷۸ به بعد رشد فزاینده‌ای یافته است به نحوی که موارد مثبت در انسان و یا در دام برحسب تأیید سازمانهای ملی و بین المللی به اثبات رسیده است که متأسفانه برخی از آنان در اثر بیماری مذکور فوت نموده‌اند.

در این مطالعه، موارد مشکوک به تب هموراژیک کریمه کنگو در نیروهای نظامی در سالهای ۸۰-۷۸ مورد بررسی قرار گرفته است که ۴ مورد مرگ و میر در بین ۱۲ بیمار مبتلا و مشکوک به اثبات رسیده است. این میزان مرگ و میر (۳۳/۳٪) برای بیماری مذکور، دلالت بر اهمیت آن در طی سالهای اخیر دارد.

لذا از آنجایی که موارد تب هموراژیک علاوه بر مطالعات بالینی و مطالعات سرولوژیکی مؤید موارد مثبت بیماری CCHF در بین نیروهای نظامی است، رعایت موازین بهداشتی و ایمنی در مقابله با بیماری مذکور بطور اکید توصیه می‌گردد.

مقدمه

نیز گزارش شده است. بیماری CCHF در بین کارکنان بیمارستانی بویژه پزشکان در برخی از کشورهای جهان از جمله ایران گزارش گردیده است. امروزه انتشار ویروس را از راه هوا نیز محتمل می‌دانند. موارد بیماری از کشورهای زیادی در جهان گزارش گردیده است که از آن جمله کشور امارات متحده عربی [۴، ۳، ۲]، عربستان [۵، ۶]، سنگال [۷، ۸]، پاکستان [۹، ۱۰]، کوزوو [۱۱]، و برخی از کشورهای دیگر از جمله فرانسه، افغانستان، عراق، کوبا و ایران [۱۲] را می‌توان نام برد. بیماری همواره از نظر اینکه می‌تواند بعنوان سلاح بیولوژیک مورد استفاده قرار گیرد از ابتدای سال ۱۹۴۴

بیماری تب هموراژیک کریمه کنگو یکی از بیماری آربوویروسی و از خانواده Bunyaviridae می‌باشد که اولین بار در سال ۱۹۴۴ در شبه جزیره کریمه گزارش گردید و سپس در سال ۱۹۶۹ وجود این بیماری عیناً در کشور کنگو به اثبات رسید و با استفاده از نام این دو مکان یعنی کریمه و کنگو به بیماری تب هموراژیک کریمه کنگو نامیده شد. بیماری از طریق نیش کنه‌ای موسوم به هیالوما Hyalomma به انسان منتقل می‌گردد [۱]. هرچند که انتقال بیماری از طریق غیر مستقیم تماس با خون و یا فرآورده های خونی

مشخص می‌سازد، نیز مورد بررسی قرار گرفته است و بعلاوه اینکه در دو مرحله حاد و نقاهت نمونه خون از بیماران تهیه و سرم آن جدا گردید و برای تعیین وتیتر IgM و IgG اختصاصی بر علیه ویروس CCHF مورد بررسی آزمایشگاهی قرار گرفت. تعدادی از نمونه‌ها برای مرکز آربوویروسها در افریقای جنوبی و یا سنگال ارسال گردید و موارد مثبت و یا منفی بودن آن نمونه‌ها مجدداً چک گردید شایان ذکر است که تیتراژ یک صدم مثبت تلقی گردیده است.

Case شماره ۱. بیمار به نام ه.ق ساکن شادگان فردی است ۴۱ ساله که افسر نظامی بوده و در تاریخ ۷۸/۴/۳۰ با اولین علائم بیماری (تب و خونریزی و ترمبوسیتوپنی) مواجه می‌گردد و بیمار در مورخه ۷۸/۴/۳۱ توسط پزشک معالج خود مشکوک به بیماری تب کریمه کنگو تشخیص داده می‌شود. در سابقه بیمار هیچگونه تماس با بیمار دیگر که علائم مشابه داشته باشد گزارش نگردیده بعلاوه بیمار هیچگونه تماس با حیوان آلوده را نیز در سابقه خود ذکر نموده است. در تاریخ ۷۸/۴/۳۱ و ۷۸/۱۱/۱۰ از بیمار نمونه‌های سرم تهیه گردید و پس از ارسال به آزمایشگاه مرکز آربوویروسهای افریقای جنوبی IgM و IgG اختصاصی بر علیه ویروس CCHF منفی گزارش گردید. پس از اقدامات درمانی بیمار بهبود یافته است.

Case شماره ۲. بیمار بنام الف.ی ساکن روستای بی سازان شهرستان مریوان از توابع کرمانشاه، سربازی است با سن ۲۰ سال که اولین علائم بیماری یعنی تب، خونریزی و ترمبوسیتوپنی در مورخه ۷۹/۳/۱ در بیمار رخ می‌دهد و توسط پزشک در مورخه ۷۹/۳/۸ بعنوان بیماری مشکوک به CCHF از بیمارستان شهدای سرپل ذهاب گزارش می‌گردد. در سابقه بیمار هیچگونه تماس با انسان آلوده به علائم مشابه به بیماری تب کریمه کنگو گزارش نمی‌شود لکن بیمار با دام تماس داشته است. سرم بیمار در مورخه ۷۹/۳/۸ تهیه و پس از مطالعات سرولولوژیک تست نامبرده منفی گزارش گردید بیمار پس از طی دوره نقاهت کوتاه بهبود یافته است.

Case شماره ۳. سربازی است ۲۰ ساله بنام ق.ج ساکن روستای دولت آباد از شهرستان کرمانشاه و در تاریخ ۷۹/۲/۲۸ با اولین علائم بیماری یعنی تب و خونریزی مواجه گردیده و با تشخیص مشکوک به بیماری تب کریمه کنگو در تاریخ ۷۹/۳/۱، نمونه‌های سرم در همان تاریخ تهیه می‌گردد و پس از بررسی تست

مورد شک بوده است و ویروس عامل CCHF در لیست کنواسیون خلع سلاح میکروبی قرار دارد.

بیماری در حیوانات با تب خفیف همراه است که حیوان پس از یک دوره تب کوتاه خودبخود بهبود می‌یابد لکن در انسان تظاهرات بیماری شامل دو مرحله علائم غیر هموراژیک (تب، سردرد، کوفتگی، ترس از نور Photophobia، پرخونی صورت، پرخونی غشاء ملتحمه، بیقراری و گیجی) و علائم هموراژیک که معمولاً شامل خونریزی دهان، بینی، پوست، مدفوع سیاه رنگ (Melana)، استفراغ سیاه رنگ و حتی یرقان می‌گردد که این علائم چهار روز پس از شروع بیماری ظاهر می‌شوند. دوره کمون بیماری بسته به راه انتقال دارد، بطوریکه از طریق نیش کنه ۳-۱ روز و از طریق خون و یا بافت‌های آلوده کمی طولانی‌تر بین ۶-۵ روز بطول می‌انجامد که البته این امر ممکن است چند روز بیشتر بطول بیانجامد [۱۳].

بیماری CCHF واکسن ندارد و معمولاً در فصول گرم سال (بهار و تابستان) به فراخور افزایش فعالیت کنه‌ها شیوع می‌یابد بیماری ممکن است در دیگر فصول سال هم به صورت اسپورادیک دیده شود [۱۴]. از نظر تشخیصی روشهای سرولولوژیک همانند ELISA متداول در لابراتوارهای تحقیقاتی است و برحسب بررسی IgM و IgG اختصاصی قابل تشخیص می‌باشد [۱۵] در اینجا برعکس دیگر عوامل بیماریزا استفاده از PCR برای تشخیص در مرحل اولیه از اهمیت کمتری برخوردار است. درمان با استفاده از داروی ریباورین و پیشگیری براساس رعایت موازین بهداشتی اعم از بهداشت فردی، پوشیدن لباسهای محافظ، دستکش و ماسک، مبارزه با کنه با استفاده از حشره‌کشهایی چون پرمترین استوار است [۱۶، ۱۷، ۱۸].

روش کار

این مطالعه بصورت گذشته نگر با بررسی خلاصه پرونده‌های بیماران که پس از معاینه بالینی آنان که بیماری مشکوک به CCHF در سالهای ۱۳۷۸-۱۳۸۰ توسط پزشک معالج انجام گردیده است. به علاوه با تکمیل پرسشنامه بیماران سوابق اپیدمیولوژیک که حاوی احتمال تماس بیمار با دام و یا خون را

مواجه می‌گردد و در بیمارستان بانک ملی تهران بستری می‌گردد علائمی از ترمبوسیتوپنی در فرد ملاحظه نمی‌گردد. طی دو مرحله IgM و IgG اختصاصی برعلیه CCHF منفی گزارش می‌گردد و نهایتاً بیمار بهبود یافته و ترخیص می‌یابد.

Case شماره ۸. بیماری بنام ب.رض سربازی است ۱۹ ساله که در تاریخ ۸۰/۵/۱۸ با اولین علائم بیماری مشکوک به CCHF مانند تب و خونریزی بدون ترمبوسیتوپنی مواجه می‌گردد و سپس در بیمارستان فاطمه الزهرا(س) بوشهر بستری می‌شود. در سابقه بیمار هیچگونه تماس با دام آلوده و یا انسان با بیماری مشابه گزارش نمی‌گردد. در تاریخ ۸۰/۵/۲۳، ۸۰/۵/۲۷ و ۸۰/۵/۳۱ در طی سه نوبت از فرد یاد شده سرم تهیه می‌گردد و پس از بررسی لازم برای IgM و IgG اختصاصی برعلیه CCHF، همه موارد منفی گزارش می‌گردد و بیمار بهبود می‌یابد.

Case شماره ۹. بیمار بنام آقای ع.الف سربازی است با سن ۲۰ سال ساکن بجنورد در مورخه ۸۰/۶/۱۸ با علائم تب، خونریزی و ترمبوسیتوپنی در بیمارستان امام خمینی (ره) سقز در مورخه ۸۰/۶/۱۲ تحت مداوا قرار می‌گیرد. در طی روزهای ۸۰/۶/۱۲ و ۸۰/۶/۱۷ سرم تهیه و برای IgM و IgG اختصاصی مورد بررسی قرار می‌گیرد که خوشبختانه همه موارد منفی گزارش می‌گردد و بیماری بهبود یافته و مرخص می‌گردد. ضمناً هیچگونه تماس با دام و یا انسان آلوده در این مورد گزارش نشده است.

Case شماره ۱۰. بیمار بنام رخ سربازی است ۲۰ ساله و ساکن زابل که در مورخه ۸۰/۷/۹ با علائم تب و خونریزی و ترمبوسیتوپنی مواجه می‌گردد و در بیمارستان بوعلی زاهدان تحت عنوان بیمار مشکوک به CCHF بستری می‌گردد و در سابقه بیمار تماس با دام آلوده قید گردیده است و تنها پس از اخذ یک مرحله سرم در مورخه ۸۰/۷/۱۰ از بیمار و بررسی سرولوژیک آن برای جستجوی IgM و IgG اختصاصی برعلیه CCHF صورت می‌گیرد که نتایج تست منفی اعلام می‌گردد و متأسفانه بیمار در مورخه ۸۰/۷/۱۲ فوت می‌نماید.

Case شماره ۱۱. بیمار به نام آقای م.آ.ک سربازی ۲۰ ساله ساکن تهران در ۸۰/۹/۶ در بیمارستان نهجا با علائم تب و

سرولوژیک برای یافتن IgM و IgG اختصاصی توسط آزمایشگاه آریوویروسهای سازمان جهانی بهداشت منفی گزارش گردید بیمار پس از طی دوره درمان و دوره نقاهت بیماری بهبود یافته است.

Case شماره ۴. بیمار به نام ب.ژ ساکن روستای اشتر از شهرستان لرستان که با علائم تب، خونریزی و ترمبوسیتوپنی مواجه می‌گردد و در مورخه ۷۹/۳/۳۱ با تشخیص بیماری مشکوک به بیماری CCHF، که برای مشار الیه در نظر گرفته می‌شود و در تاریخ ۷۹/۴/۱ سرم بیمار تهیه می‌گردد و به رغم منفی بودن IgM و IgG اختصاصی بیمار فوت می‌نماید در سوابق بیمار تماس با حیوان نیز ذکر گردیده است.

Case شماره ۵. بیمار سربازی بنام م.م.ح ساکن شهرستان قزوین که در مورخه ۷۹/۸/۲۳ با این علائم مواجه می‌گردد که شامل تب، خونریزی و ترمبوسیتوپنی بوده است که در بیمارستان بانک ملی تهران در مورخه ۷۹/۸/۲۹ بستری می‌گردد و در سوابق بیمار، سابقه تماس با انسان آلوده مشکوک به بیماری CCHF و حیوان آلوده ذکر نشده است. در تاریخ ۷۹/۹/۱ نمونه سرم تهیه و پس از بررسی‌های سرولوژیک IgM و IgG اختصاصی منفی گزارش گردید و بیمار بدون عارضه خاصی بهبود یافته و مرخص می‌گردد. شایان ذکر است که آنزیمهای کبدی بالا و WBC RBC، در ادرار نیز گزارش گردیده است.

Case شماره ۶. بیمار سربازی است به نام م.ع.س ساکن شهرستان شاهرود از ناچا، ۲۴ ساله در مورخه ۸۰/۳/۳ دچار اولین علائم بیماری شامل تب، خونریزی و راش‌های پتشی و ترمبوسیتوپنی و لکوپنی و پروتئوری می‌گردد. بلافاصله در تاریخ ۸۰/۳/۳ در بیمارستان امام خمینی تهران بستری و بعنوان بیمار مشکوک به CCHF تحت نظر گرفته می‌شود و در تاریخ ۸۰/۳/۳ و ۸۰/۳/۵ دو نمونه سرم از بیمار تهیه می‌گردد و پس از مطالعات سرولوژیک برای یافتن IgM و IgG اختصاصی که نتایج آن منفی می‌گردد در بیمار در مورخه ۸۰/۳/۶ فوت می‌نماید (ضمناً سابقه تماس بیمار با بیماری مشابه در انسان و یا تماس با حیوان آلوده منفی بوده است)

Case شماره ۷. این مورد بیماری سربازی است ۱۹ ساله ساکن تهران که در مورخه ۸۰/۳/۱۱ با علائمی چون تب و خونریزی

برخی از فوت‌شدگان این تحقیق تطبیق دارد هر چند که برخی نیز با افزایش تیتراژ IgM و یا IgG مواجه بوده‌اند در کل خوشبختانه بهبود یافته‌اند در مطالعات چینی کار و همکاران نمونه سرم‌های دامی نیز مثبت بوده است که تماس بیماران فوت شده با دام احتمالاً می‌تواند آلودگی به CCHF را سبب شده باشد. این امر نشان می‌دهد که توجه به مسائل بهداشتی و رعایت اصول ایمنی در برخورد با بیماران و یا دام از سوی نیروهای نظامی فوق‌العاده حائز اهمیت است و بایستی احتیاطات لازم بهداشتی صورت گیرد. ضمن آن که به روشهای تشخیصی تکمیلی آزمایشگاهی برای بررسی موارد مشکوک احتمالی در آینده نیز لازم است توجه شود و بررسی نمود که چرا تکنیک پیشرفته PCR در تشخیص ویروس CCHF به خوبی پاسخ نمی‌دهد که خوشبختانه مطالعه این خصوص نیز ادامه دارد.

تقدیر و تشکر. لازم است از رئیس محترم بخش آروبوویروس‌های انستیتو پاستور جناب آقای دکتر صادق چینی‌کار که ما را در انجام این تحقیق یاری فرمودند، تشکر و قدردانی نماییم.

References

1. R.Swanepoel(1995). "Nariovirus Infections" in Exotic viral Infections, ed, G,S proter field London. Rodriguez LL, Moupin GO, Kasiazan TG, Rollin PE, Khan AS Schwavz TF, Lofts RS, Smith GF, Noor AM, Peters CG, Nichol, ST(1997). Molecular investigation of a multisource outbreak of crimean congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates.
2. Schwarz TF, Nsanze H, Ameen AM(1997). Cilinical features of Crimean – congo heamorrhagic fever in the United Arab Emirates. Infections' 25(6) : pp 364-7.
3. Schwarz TF, Nsanze H, Ameen AM(1997). Clinical features of crimean- congo Hemorrhagic fever in the united Arab Emirates. Infections 25(6): pp 364-70.
4. Hassanein KM, El-Azazy OM, Yousef HM.(1997). Detection of Crimean- congo heamorrhagic fever virus antibodies in human and imported livestock in Saudi Arabia. Trans R Soc Trop Med Hyg 91(s) : pp 536-7.
5. El-Azazy OM, Scrimgeour EM(1997). Crimean- congo heamorrhagic fever virus infection in the west province of Saudi Arabia. Trans R Soc Trop Med Hyg. 91(3) : pp 275-8.
6. Camicas GL, Cornet GP, Wilson ML, Adam F, Zeller HG(1994). Crimean – Congo heamorrhagic fever in sinegal. Latest data on the ecology of the CCHF virus Bull Soc pathol Exot. 87(1) : pp 11-6.
7. Faye O, Cornet JP, Camecas JL, Fontenille D, Gonzalez JP(1999). [Experimental Transmission of crimean- congo

heamorrhagic fever virus: role of 3 vector species in the maintenance and transmission cycles in senegal. Parasite 6(1) : pp 27-32.

خونریزی بستری می‌گردد و در طی همانروز سرم از بیمار تهیه می‌گردد و برای IgM و IgG اختصاصی مورد بررسی قرار می‌گیرد که نتیجه آن منفی اعلام می‌گردد و هیچگونه تماس با فرد بیمار و یا دام آلوده گزارش نمی‌گردد. لاکن بیمار فوت می‌نماید.

Case شماره ۱۲. نظامی ۵۱ ساله آقای است به نام ح.ش که در مورخه ۸۰/۶/۲۳ با اولین علائم تب، خونریزی و ترمبوسیتوپنی در بیمارستان بوعلی زاهدان بستری و در تاریخ ۸۰/۶/۳۰ از بیمار سرم تهیه می‌گردد و پس از مطالعه سرولوژیک سرم بیمار IgM و IgG اختصاصی بیمار برعلیه CCHF مثبت گزارش می‌گردد و در سابقه بیمار تماس با حیوان گزارش می‌گردد. لاکن هیچگونه تماس با انسان آلوده با علائم مشابه ذکر نشده است بیمار پس از درمان ساپروتیو بهبود یافته و مرخص می‌گردد.

بحث و نتیجه گیری

این بیماری در استانهای آذربایجان و اردبیل خصوصاً در منطقه اردبیل، خلخال، سراب در سالیان بسیار دور با نام محلی حصیه قره میخ در منطقه وجود داشته است. بیماری CCHF هر چند از ساخت آن بیش از چند دهه در دنیا می‌گذرد لاکن بیماری در طی سالیان اخیر از روند رو به تزایدی بر خوردار شده است. بطوریکه در خیلی کشورها بویژه از کشورهای حوزه خلیج فارس گزارش گردیده است [۲،۳،۴،۵،۶]. اما آیا الگوی اپیدمیولوژیک بیماری در تمام نقاط جهان یکسان میباشد؟ یا خیر. برای پاسخ به این سؤال نیاز به مطالعات تکمیلی می‌باشد. بیماری CCHF که یکی از بیماریهای آروبوویروس می‌باشد تاکنون از جنوب و مناطق مرکزی قاره آفریقا، شرق اروپا، پاکستان کشورهای خاورمیانه کشورها تازه استقلال یافته از اتحاد جماهیر شوروی سابق گزارش گردیده است و تاکنون شیوع بیماری بصورت اپیدمی در کشورهای شوروی سابق ۴۵-۱۹۴۴، زئیر در سال ۱۹۵۶، کنگو در سال ۱۹۶۷، آفریقای جنوبی در سالهای ۱۹۸۱، ۱۹۸۴ و ۱۹۹۶ پاکستان در سال ۱۹۹۸-۲۰۰۰ در کشور عمان در سال ۱۹۹۸، قزاقستان ۱۹۹۹ کشور روسیه ۱۹۹۹، افغانستان ۲۰۰۰ کوزوو ۲۰۰۱ [۲۳، ۲۲] رخ داده است. بیماری در ایران نیز تقریباً از سال ۱۳۷۸ در انسان و دام دیده شده است [۱۲] که برخی از مورد فوتی CCHF با افزایش تیتراژ IgM و IgG همراه بوده‌اند که عیناً این امر با

8. Altaf A, Luby S, Ahmed AJ, Zaidi N, Khan AJ, Merza S, McCormick J, Fisher Hoch S(1998). Outbreak of crimean- congo heamorrhagic fever in Quetta pakestian : Contact tracing and risk assessment. Trop Med Int Health, 3(11) : pp 878-82.

9. Bryan JP, Iqbal M, Ksiazek TG, Ahmed A, Duncan JF, Awan B, Lrieg RE, Riaz M, Leduc JW, Nabi S, Qureshi MS, Malik LA, Legters LY(1996). Prevalence of sand fly fever, West Nile, Crimean- congo heamorrhagiv fever and leptospirosis antibodies in pakistani military personnel. *Mil Med.* 161(3) : pp 149-53.
10. Tomanovic S, Obradavic M, Gligic A(1996). Serologic diagnosis of crimean heamorrhagic fever in Kosovo and Metohia. *Vojnosanit pregl* 53(6) :pp 473-81.
11. Chinikar S. et al. The specific serological investigation of suspected human and animals to have Crimean-Congo hemorrhagic fever in various parts of Iran using ELISA Techniques *Journal Hakim* , 2002, 4(4), pp 294-300.
12. W.H.O. 2001, Fact sheet on Crimean-Congo hemorrhagic fever No.208.
13. Zeller HG, Cornet GP, Camicas GL(1994). Experimental transmission of crimean- congo Heamorhagic fever virus by west American Wild ground- feeding births to *Hyalomma marginatum rufipes* ticks. *A Am J Trop Med Hyg* 50(6) : pp 676-81.
14. Burt FJ, Leman PA, Abbott JC, Swanepoel R(1994). Serodiagnosis of crimean- congo heamorrhagic fever. *Epidemiol Infect*, 113(3) : pp 551-62.
15. Tignor GH, Hanham CA(1993). Ribavirin efficacy an *in viro* model of crimean- congo heamorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antivirus Res* 22(4) : pp 309-25.
16. Fisher- Hoch SP, Khan JA, Rahman S, Mirza S, Khurshed M, Mc Corneck JB(1995). Crimean – congo heamorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet* Aug 19; 346(8973) : 427-5.
17. Le Guenno B (1997). [Viral hemorrhagic fever : what is the risk for travelers]? *Med Trop* 57(4 Bis) : pp 511-3.
- Davies FG(1997). Tick virus Disease of Sheep and goats *parassitologia* 39(2) :pp 91-4.
18. Mayers DL(1999). Exotic virus infections of military signification hemorrhagic fever viruses and pox virus infections. *Dermatol Clin* 17(1) : pp 29-40, Vii – Viii.
19. Burt FY, Swanepoel R, Shieh GF, Leman PA, Greer PW, Coffield LM, Rollin PE, Ksiazek TG, Peters CJ, Zali SR(1997). Immunohistochemical and in situ localingation of Crimean- Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus 121(8) : pp 839-46.
20. 22.WHO weekly epidemiological record. 2000; No 25(75): 201-208.
21. 23.WHO - Crimean-Congo haemorrhagic fever in Kosovo – Update (12/06/2001).