

مقالات مروری

مقاله ویژه خودآموزی با ۱/۵ امتیاز

کد مقاله: GIF326-1

اعتبار تا تاریخ: ۱۳۸۴/۱۰/۲۳

گروه مخاطب: پزشکان عمومی و متخصصان داخلی، عفونی

هفته نامه نوین پزشکی

www.npjm.org

شماره ۳۲۶/۳۲۷، صفحه ۱۰۰۲

عفونت آنفلوآنزای A مرغی (H5N1) در انسان ها

The writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *New England Journal of Medicine* September 29, 2005; 353: 1374-85.

هدف کلی: شناخت اپیدمیولوژی، ویژگی های بالینی، یافته های آزمایشگاهی، راهبردهای درمان و راهکارهای پیشگیری عفونت آنفلوآنزای A مرغی (H5N1) در انسان به منظور برخورد مناسب با بیماران مبتلا به آن.

اهداف یادگیری

انتظار می رود پس از مطالعه دقیق و کامل این مقاله قادر باشید:

- ۱) اپیدمیولوژی آنفلوآنزای A مرغی را در انسان ها توضیح دهید.
- ۲) در مورد روش های انتقال آنفلوآنزای A مرغی به انسان بحث کنید.
- ۳) ویژگی های بالینی آنفلوآنزای A را شرح دهید.
- ۴) یافته های آزمایشگاهی معمول در آنفلوآنزای A را فهرست کنید.
- ۵) راهبردهای کلی در مورد تدبیر (management) بیماران مبتلا به آنفلوآنزای A را بیان کنید.
- ۶) در مورد آسیب زایی ویروس آنفلوآنزای A بحث کنید.
- ۷) واکنش های ایمنی میزبان را نسبت به ویروس آنفلوآنزای A توضیح دهید.
- ۸) یافته های پاتولوژیک مشاهده شده در مبتلایان به آنفلوآنزای A را شرح دهید.
- ۹) داروهای ضد ویروسی به کار رفته در درمان آنفلوآنزای A را با یکدیگر مقایسه کنید.
- ۱۰) در مورد روش های پیشگیری از انتقال آنفلوآنزای A بحث کنید.

پرسش های مهم فراوانی باقی مانده است، احتمال تغییراتی در این توصیه ها وجود دارد.

بروز

بروز آنفلوآنزای A انسانی (H5N1) در آسیای جنوب شرقی (جدول ۱) به موازات همه گیری های بزرگ آنفلوآنزای A مرغی (H5N1) اتفاق افتاده است، هرچند که همه گیری مرغی در سال ۲۰۰۴ و ۲۰۰۵ به ندرت موجب بیماری در انسان ها شده است. بیشترین تعداد موارد در ویتنام رخ داده است، به ویژه در طی موج مستمر سوم و اولین مورد مرگ انسانی به تازگی در اندونزی

همه گیری غیرمنتظره ویروس آنفلوآنزای A مرغی (H5N1) در بین حیوانات که بسیار بیماری زاست از سد گونه ای (species barrier) در آسیا گذشته است و موجب مرگ و میر فراوان در انسان ها و ایجاد خطر فزاینده همه گیری جهانی شده است. این مقاله، ویژگی های ابتلای انسان به آنفلوآنزای A (H5N1) را توضیح می دهد و توصیه های مربوط به پیشگیری و تدبیر بالینی آن را مرور می کند که بخش هایی از آن در اجلاس اخیر سازمان جهانی بهداشت (WHO) در مورد تدبیر موارد ابتلا و پژوهش بر روی آنفلوآنزای A/H5 انسانی که در تاریخ ۱۲-۱۰ می ۲۰۰۵ در هانوی ویتنام برگزار گردید، ارائه شده است. از آنجا که

جدول ۱. تعداد تجمعی موارد اثبات شده آنفلوآنزای A مرغی (H5N1) از نظر ویروس‌شناسی در انسان‌ها که از سال ۲۰۰۳ به WHO گزارش شده‌اند*

تاریخ شروع	ویتنام		تایلند		کامبوج		اندونزی		کل	
	تعداد موارد	تعداد مرگ	تعداد موارد	تعداد مرگ	تعداد موارد	تعداد مرگ	تعداد موارد	تعداد مرگ	تعداد موارد	تعداد مرگ
۲۶ دسامبر ۲۰۰۳ تا ۱۰ مارس ۲۰۰۴	۲۳	۱۶	۱۲	۸	۰	۰	۰	۰	۳۵	۲۴
۱۹ جولای ۲۰۰۴ تا ۱۸ اکتبر ۲۰۰۴	۴	۴	۵	۴	۰	۰	۰	۰	۹	۸
۱۶ دسامبر ۲۰۰۴ تا ۵ آگوست ۲۰۰۵ ⁺	۶۳	۲۰	۰	۰	۴	۴	۱	۱	۶۸	۲۵
کل	۹۰	۴۰	۱۷	۱۲	۴	۴	۱	۱	۱۱۲	۵۷

* جزئیات بیشتر در آدرس www.who.int/csr/disease/avian-influenza/cases-table-2005-08-05/en/print در دسترس می‌باشد. + موارد ادامه دارد. تعداد کل موارد، مرگ‌ها را نیز شامل می‌شود. این لیست شامل ۱۸ بیماری که در هنگ‌کنگ در ۱۹۹۷ شناخته شده‌اند که ۶ تا از آنها فوت کرده‌اند و ۲ بیماری که در استان فوجیان چین در سال ۲۰۰۳ شناخته شده‌اند و یکی از آنها فوت شده است نمی‌شود.

مبتلا، سر و کارداشتن با خروس‌های جنگی، بازی با ماکیان به‌ویژه مرغابی‌های آلوده غیرعلامت‌دار و مصرف خون مرغابی یا احتمالاً مرغ پخته همگی دخیل هستند. انتقال به محیط با دادن جوجه‌های خام به ببرها و پلنگ‌ها در باغ‌وحش‌ها در تایلند و به گربه‌های خانگی در شرایط تجربی مشاهده شده است. انتقال میان محیط‌ها در چنین شرایطی دیده شده است. برخی عفونت‌ها ممکن است در اثر ورود ویروس از طریق حلق و مجرای گوارشی شروع شوند.

انسان به انسان

انتقال آنفلوآنزای A (H5N1) از انسان به انسان در گروه‌های مختلفی که در زیر یک سقف زندگی می‌کنند و در یک مورد انتقال آشکار از فرزند به مادر مطرح شده است (جدول ۳). احتمالاً تماس نزدیک بدون رعایت احتیاطات علت انتقال است و تا به حال هیچ موردی از انتقال انسان به انسان از طریق آئروسل‌های ریز دیده نشده است. در سال ۱۹۷۷ انتقال از انسان به انسان به‌طور مشخص از طریق تماس اجتماعی اتفاق نیفتاد و مطالعات سرولوژیک بر روی کارکنان سلامت مواجهه یافته نشان داد که انتقال ناکارآمد بود (جدول ۲). مطالعات سرولوژیک در ویتنام و تایلند شواهدی در مورد عفونت‌های بدون علامت در میان تماس یافته‌ها نیافته است (جدول ۲). به تازگی پایش شدید تماس بیماران با آزمون واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز ترانس‌کریپتاز معکوس (RT-PCR) منجر به یافتن موارد خفیف، عفونت‌های بیشتر در بالغین مسن‌تر و افزایش تعداد و مدت خوشه‌ها در خانواده‌ها در ویتنام شمالی شده است و یافته‌ها این نکته را مطرح می‌کنند که سویه‌های (strains) محلی ویروس ممکن است با انسان‌ها سازگار شوند. هرچند، مطالعات اپیدمیولوژیک و ویروس‌شناسی برای اثبات این یافته‌ها لازم

گزارش شده است. فراوانی‌های عفونت انسانی هنوز مشخص نشده است و انجام مطالعات مربوط به شیوع سرمی به‌شدت ضروری است. توزیع جغرافیایی رو به گسترش عفونت آنفلوآنزای A مرغی (H5N1) با همه‌گیری‌های جدید در قزاقستان، مغولستان و روسیه نشان می‌دهد که جمعیت‌های انسانی بیشتری در معرض خطر هستند.

انتقال

آنفلوآنزای انسانی از طریق استنشاق قطرات و هسته‌های قطرات آلوده، تماس مستقیم و احتمالاً تماس غیرمستقیم (از طریق اشیاء آلوده)، تلقیح خود به مجاری تنفسی فوقانی و مخاط ملتحمه انتقال می‌یابد. کارایی نسبی راه‌های مختلف انتقال هنوز تعیین نشده است. برای عفونت‌های آنفلوآنزای A انسانی (H5N1) شواهد تا به حال منطبق با انتقال از پرنده به انسان، احتمالاً محیط به انسان و انتقال محدود و ناپایدار انسان به انسان بوده است.

حیوان به انسان

در سال ۱۹۷۷، مواجهه با مرغ و خروس زنده در طی یک هفته قبل از شروع بیماری با ابتلا در انسان‌ها همراهی داشت، در حالی که خطر قابل ملاحظه‌ای در ارتباط با خوردن یا آماده کردن فرآورده‌های مرغی یا مواجهه با افراد مبتلا به آنفلوآنزای (H5N1) وجود نداشت. مثبت شدن سرم از نظر آنفلوآنزای (H5N1) در افرادی که با مرغ‌های آلوده تماس داشتند و در فروشندگان گوشت این مرغ‌ها مشاهده گردید (جدول ۲). به تازگی اغلب بیماران سابقه‌ای از تماس مستقیم با مرغ و خروس داشته‌اند (جدول ۳) در حالی که در مورد کسانی که در جمع‌آوری عمده موارد آلوده فعالیت داشته‌اند، این مورد صادق نیست. کندن پر و آماده کردن پرندگان

جدول ۲. مشخصات سرولوژیک و بالینی عفونت آنفلوآنزای A مرغی (H5N1) در میان کسانی که با بیماران یا حیوانات آلوده در تماس بوده‌اند*

منبع	تفسیر	تعداد مثبت (%)	تعداد تست شده	روش بررسی ⁺	سال	مکان	گروه				
کانتز و همکاران	مواجهه همزمان با مرغ و خروس در ۵ تا ۶ مورد مثبت تماس‌های خانگی ۵ تا از ۹ مورد مثبت تماس‌های غیرخانگی	۶ (۱۲)	۵۱	WB, ELISA, MN	۱۹۹۷	هنگ‌کنگ	تماس‌های خانگی				
		۱ (۴)	۲۶				تماس‌های سیاحتی				
		۰	۴۷				تماس‌های محل کار				
بریجز و همکاران	تبدیل سرمی در یک مورد با بیماری	۹ (۳)	۲۹۳	WB, MN	۱۹۹۷	هنگ‌کنگ	نگهداری‌کنندگان مرغ و خروس				
			۱۵۲۵				کارکنان فروشگاه مرغ و خروس				
بریجز و همکاران	اکثریت بدون علامت	۱۰٪ تخمین زده شد	۸ (۴) [‡]	WB, MN	۱۹۹۷	هنگ‌کنگ	کارکنان مراقبت‌های سلامت با تماس				
			۰				۵۱	MN	۲۰۰۴	ویتنام	تماس‌های خانگی [§]
			۰				۲۵	MN	۲۰۰۴	ویتنام	تماس با مرغ و خروس بیمار [§]
لیم و همکاران	۲ تا با بیماری مشکوک (ثابت نشده)	۰	۸۳	MN	۲۰۰۴	ویتنام	کارکنان مراقبت‌های سلامت با تماس				
			۰				۶۰	RT-PCR, MN	۲۰۰۴	ویتنام	کارکنان مراقبت‌های سلامت با تماس
شوتز و همکاران	بیماری مشخص نشده	۰	۵۴	فقط بالینی	۲۰۰۴	تایلند	کارکنان مراقبت‌های سلامت با تماس				
			۰				۳۵	فقط بالینی	۲۰۰۴	تایلند	کارکنان مراقبت‌های سلامت با تماس
آیسمارن‌تانارک و همکاران	بدون تب یا بیماری شبه آنفلوآنزا بدون علامت	۰	۷۹	MN	۲۰۰۴	اندونزی	نگهداری‌کنندگان مرغ و خروس				
			۱ (۱)								

* برخی مطالعات سرولوژیک از موارد آشکار انتقال انسان به انسان ممکن است با مواجهه همزمان با یک مرغ و خروس بیمار مغشوش شده باشند.
 + MN دلالت بر شناسایی آنتی‌بادی در سرم علیه آنفلوآنزای A (H5N1) با خنثی شدن میکروسکوپی، WB، ELISA، یافتن باند‌های اختصاصی آنفلوآنزای A (H5) با وسترن بلاک، و RT-PCR، بررسی واکنش زنجیره‌ای پلی‌مرز - ترانس کریپتاز معکوس برای RNA ویروسی
 ‡ P=۰/۰۱ برای مقایسه با ۲ مورد از ۲۰۹ کارکنان مراقبت بهداشتی بدون تماس (۰/۶٪)
 § اطلاعات از جلسه برگزار شده WHO در مورد مدیریت موارد و پژوهش بر روی آنفلوآنزای A (H5) انسان در هانوی ۱۲-۱۰ می، ۲۰۰۵ می‌باشد.

است. تا به حال خطر انتقال بیمارستانی به کارکنان سلامت کم بوده است، حتی هنگامی که روش‌های جداسازی مناسب به کار برده نشده بودند (جدول ۲). البته یک مورد شدید بیماری در پرستاری که با بیمار آلوده در ویتنام مواجهه یافته بود گزارش شد.

محیط به انسان

با توجه به پایش آنفلوآنزای A (H5N1) در محیط، روش‌های مختلف دیگری از انتقال از نظر تئوریک امکان‌پذیر هستند. ورود دهانی آب آلوده در طی شنا، و ورود مستقیم داخل بینی یا ملتحمه‌ای در طی مواجهه با آب روش‌های احتمالی دیگر هستند، همان‌طور که آلوده شدن دست‌ها از ناقلین آلوده و متعاقباً ورود ویروس توسط خود فرد نیز از روش‌های دیگر می‌باشند. استفاده گسترده از مدفوع آلودگی‌زدایی نشده ماکیان

نمودهای بالینی

طیف بالینی آنفلوآنزای A (H5N1) در انسان‌ها بر مبنای توصیف تظاهرات بیماران بستری است. فراوانی‌های بیماری‌های خفیف‌تر، عفونت‌های تحت بالینی و تظاهرات غیرمعمول (مانند انسفالوپاتی و گاستروانتریت) هنوز مشخص نشده‌اند اما گزارش‌ها نشان می‌دهند که هرکدام ممکن است اتفاق بیفتند. اغلب بیماران در گذشته نوجوانان یا بزرگسالان سالم بوده‌اند (جدول ۳).

نهفتگی

دوره نهفتگی آنفلوآنزای A مرغی (H5N1) ممکن است طولانی‌تر از سایر آنفلوآنزاهای انسانی شناخته شده باشد. در سال

جدول ۳. تظاهرات و عواقب در میان بیماران با آنفلوآنزای A/H۱N۱ مرعی اثبات شده*

پیامد یا متغیر	هنگ‌کنگ (N=18) ۱۹۹۷	تایلند (N=17) ۲۰۰۴	ویتنام (N=10) ۲۰۰۴	هوشی‌مین (N=10) ۲۰۰۵	کامبوج (N=4) ۲۰۰۵
سن - سال	۹/۵	۱۴	۱۳/۷+	۱۹/۴+	۲۲
میانه	۱-۶۰	۲-۵۸	۵-۲۴	۶-۳۵	۸-۲۸
دامنه	۸(۴۴)	۹(۵۳)	۶(۶۰)	۳(۳۰)	۱(۲۵)
جنس مذکر - تعداد (%)	NS	۴	۳	NS	NS
زمان از آخرین مواجهه فرضی تا شروع بیماری - روزها	NS	۲-۸	۲-۴	NS	NS
میانه	۱۱/۱۶(۷۰)	۱	۲	۱	۱
دامنه	۱۱/۱۶(۷۰)	۱۴/۱۷(۸۲)	۸/۹(۸۹)	۶/۶(۱۰۰)	۳/۴(۷۵)
تعداد خوشه - خانواده‌ها	۱۱/۱۶(۷۰)	۱۴/۱۷(۸۲)	۸/۹(۸۹)	۶/۶(۱۰۰)	۳/۴(۷۵)
بیماران با مواجهه با مرغ و خروس	۱۱/۱۶(۷۰)	۱۴/۱۷(۸۲)	۸/۹(۸۹)	۶/۶(۱۰۰)	۳/۴(۷۵)
(%) - تعداد کل / تعداد ملاقات‌منازه‌های آلوده	۱۱/۱۶(۷۰)	۱۴/۱۷(۸۲)	۸/۹(۸۹)	۶/۶(۱۰۰)	۳/۴(۷۵)
زمان از شروع بیماری تا تظاهر بستری شدن - روزها	۳	NS	۶	۶	۸ [‡]
میانه	۳	NS	۶	۶	۸ [‡]
دامنه	۱-۷	NS	۳-۸	۴-۷	۵-۸
تظاهرات بالینی (تعداد / تعداد کل (%))	۱۷/۱۸(۹۴)	۱۷/۱۷(۱۰۰)	۱۰/۱۰(۱۰۰)	۱۰/۱۰(۱۰۰)	۴/۴(۱۰۰)
تب (بیش از ۳۸ درجه)	۴/۱۸(۲۲)	NS	NS	۱/۱۰(۱۰)	۴/۴(۱۰۰)
سردرد	۲/۱۸(۱۱)	۹/۱۷(۵۳)	۰	۲/۱۰(۲۰)	NS
درد عضلانی	۳/۱۸(۱۷)	۷/۱۷(۴۱)	۷/۱۰(۷۰)	NS	۲/۴(۵۰)
اسهال	۳/۱۸(۱۷)	۴/۱۷(۲۴)	NS	NS	۲/۴(۵۰)
دردشکم	۶/۱۸(۳۳)	۴/۱۷(۲۴)	NS	۱/۱۰(۱۰)	۰
استفراغ	۱۲/۱۸(۶۷)	۱۶/۱۷(۹۴)	۱۰/۱۰(۱۰۰)	۱۰/۱۰(۱۰۰)	۴/۴(۱۰۰)
سرفه [§]	NS	۱۳/۱۷(۷۶)	۵/۱۰(۵۰)	۳/۱۰(۳۰)	NS
خلط	۴/۱۲(۳۳)	۱۲/۱۷(۷۱)	۰	۰	۱/۴(۲۵)
گلودرد	۷/۱۲(۵۸)	۹/۱۷(۵۳)	۰	۰	NS
آبریزش بینی	۱/۱۸(۶)	۱۳/۱۷(۷۶)	۱۰/۱۰(۱۰۰)	۱۰/۱۰(۱۰۰)	NS
کوتاهی تنفس [§]	۱۱/۱۸(۶۱)	۱۷/۱۷(۱۰۰)	۱۰/۱۰(۱۰۰)	۱۰/۱۰(۱۰۰)	۴/۴(۱۰۰)
انفیلتراسیون ریوی	۱۱/۱۸(۶۱)	۷/۱۲(۵۸)	NS	۸/۱۰(۸۰)	۱/۲(۵۰)
لنفوپنی [¶]	NS	۴/۱۲(۳۳)	NS	۸/۱۰(۸۰)	۱/۲(۵۰)
ترومبوسیتوپنی	NS	۴/۱۲(۳۳)	NS	۸/۱۰(۸۰)	۱/۲(۵۰)
افزایش سطح آمینوترانسفراز	۱۱/۱۸(۶۱)	۸/۱۲(۶۷)	۵/۶(۸۳)	۷/۱۰(۷۰)	NS
روند بیماری در بیمارستان - تعداد (%)	۸(۴۴)	۱۳(۷۶)	۹(۹۰)	۷(۷۰)	۴(۱۰۰)
نارسایی تنفسی	NS	۷(۴۱)	NS	۰	NS
نارسایی قلبی	۴(۲۲)	۵(۲۹)	۱(۱۰)	۲(۲۰)	NS
اختلال کارکرد کلیه	۱۰(۵۶)	۰	۰	۰	NS
درمان ضدویروسی [‡]	۱(۶)	۰	۲(۲۰)	۰	NS
امانتادین	۰	۱۰(۵۹)	۵(۵۰)	۱۰(۱۰۰)	NS
ریباویرین	۵(۲۸)	۸(۴۷)	۷(۷۰)	۵(۵۰)	NS
اُسلتامیویر (oseltamivir)	NS	۸(۴۷)	۲(۲۰)	NS	NS
کورتیکواستروئیدها ^{**}	NS	۸(۴۷)	۲(۲۰)	NS	NS
عوامل اینوتروپ	NS	۸(۴۷)	۲(۲۰)	NS	NS
زمان از شروع بیماری تا مرگ - روزها	۲۳	۱۲	۹	۱۲/۸+	۸
میانه	۲۳	۱۲	۹	۱۲/۸+	۸
دامنه	۸-۲۹	۹-۳۰	۴-۱۷	۴-۲۱	۶-۱۰
مرگ - تعداد (%)	۶(۳۳)	۱۲(۷۱)	۸(۸۰)	۸(۸۰)	۴(۱۰۰)

* داده‌ها از هنگ‌کنگ از یون و همکاران و چان هستند، داده‌ها از تایلند از چوت پیتا یا سونوند و همکاران هستند، داده‌ها در ویتنام از هین و همکاران هستند یا داده‌های ارائه شده در مشاوره WHO. NS به معنی بیان نشده است.

+ میانه در دسترس نبود و میانگین داده شده است.

‡ برخی بیماران پیش از بستری شدن ویژگی‌های متعدد سرپایی داشتند.

§ در هنگ‌کنگ تنگی نفس بعداً در ۱۱ نفر از ۱۸ بیمار در طی بستری ایجاد شد (۶۱٪). در تایلند تمام بیماران در هنگام بستری سرفه و تنگی نفس داشتند.

¶ در ویتنام میانه شمارش لئوسیت ۷۰۰ عدد در هر میلی‌متر مکعب بود (دامنه، ۱۱۰۰-۲۵۰) و میانه شمارش لئوسیت ۲۱۰۰ عدد در هر میلی‌متر مکعب (دامنه، ۳۴۰-۱۲۰۰). در تایلند میانگین شمارش لئوسیت ۴۹۰۰ عدد در هر میلی‌متر مکعب بود (دامنه، ۱۲۶۰-۱۲۰۰) و شمارش لئوسیت ۱۴۵۳ عدد در هر میلی‌متر مکعب (دامنه، ۳۴۰-۴۵۴).

‡ در تایلند، ۷ نفر از بیماران دریافت‌کننده اُسلتامیویر به‌طور متوسط ۱۱ روز پس از شروع علائم فوت شدند (دامنه، ۲۲-۵ روز)، در مقایسه با ۵ نفر از ۷ بیمار درمان نشده، اُسلتامیویر در اکثر افراد در دوزهای مرسوم به کار رفت (۷۵ میلی‌گرم خوراکی دوبار در روز به مدت ۱۰-۵ روز یا کاهش دوز مبتنی بر وزن در کودکان). در ویتنام یکی از پنج دریافت‌کننده اُسلتامیویر بهبود یافت که در مقابل یکی از پنج بیمار درمان نشده است. استفاده از دوزهای نسبتاً کم ریباویرین خوراکی در دو بیمار با اثربخشی آشکاری همراه نبود.

** بیماران اولیه در ویتنام متیل‌پردنیزولون (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز یا ۲-۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) به مدت ۴-۱ روز دریافت کردند. بیماران بعدی در شهر هوشی‌مین دگزامتازون به مقدار ۰/۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم در روز برای پنج روز در یک کارآزمایی تصادفی شده دریافت کردند. در تایلند، متیل‌پردنیزولون (۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم در روز) به مدت ۵-۲ روز استفاده شد.

دو طرفه و با نمای شیشه مات و تظاهرات نشانگان زجر تنفسی حاد (ARDS) همراه است. در تایلدن زمان متوسط از شروع بیماری ARDS، ۶ روز بود (دامنه، ۴-۱۳ روز). نارسایی چند عضوی با نشانه‌های اختلال کارکرد کلیه و گاهی اوقات نارسایی قلبی شامل دیلاتاسیون قلب و تاکی آریتمی‌های فوق بطنی شایع بوده‌اند. سایر عوارض شامل پنومونی ناشی از ونتیلاتور، خونریزی ریوی، پنوموتوراکس، پان‌سیتوینی، نشانگان رای و نشانگان سپسیس بدون باکتری می‌گزارش شده‌اند.

مرگ‌ومیر

میزان مرگ در میان بیماران بستری شده بالا بوده است (جدول ۳)، هرچند که میزان کلی احتمالاً بسیار پایین‌تر است. در مقایسه با سال ۱۹۹۷، هنگامی که اغلب مرگ‌ها در میان بیماران مسن‌تر از ۱۳ سال اتفاق افتاد، عفونت‌های اخیر آنفلوآنزای مرگی (H5N1) میزان‌های بالایی از مرگ‌ومیر را در میان نوزادان و کودکان کم‌سن‌تر ایجاد کرده‌اند. میزان مرگ‌ومیر به‌ازای هر مورد در میان افراد جوان‌تر از ۱۵ سال در تایلدن، ۸۹٪ بود. مرگ به‌طور متوسط ۹ یا ۱۰ روز پس از شروع بیماری اتفاق افتاده است (دامنه، ۳۰-۶ روز) و اغلب بیماران به‌علت نارسایی تنفسی پیش‌رونده فوت شده‌اند.

یافته‌های آزمایشگاهی

یافته‌های آزمایشگاهی معمول شامل لوکوپنی به‌ویژه لنفوپنی، ترومبوسیتوپنی خفیف تا متوسط و افزایش خفیف یا متوسط سطح آمینوترانسفرازها بوده است (جدول ۳). هیپوگلیسمی شدید، احتمالاً به‌علت استفاده از کورتیکواستروئید و افزایش سطح کراتینین نیز ممکن است اتفاق بیفتد. در تایلدن، افزایش خطر مرگ با کاهش لوکوسیت‌ها، پلاکت‌ها و به‌ویژه شمارش لنفوسیت‌ها در هنگام پذیرش مرتبط بود.

تشخیص ویروس‌شناختی

تشخیص پیش از مرگ آنفلوآنزای (H5N1) به‌وسیله جداسازی ویروسی، یافتن RNA خاص HS یا هر دو روش اثبات می‌شود. برخلاف عفونت آنفلوآنزای A انسانی، آنفلوآنزای A مرگی (H5N1) ممکن است با فراوانی بیشتر یافتن ویروس و سطح بالاتر RNA ویروس در حلق نسبت به نمونه‌های بینی همراه باشد. در ویتمام، فاصله شروع بیماری تا یافتن RNA ویروس در نمونه‌های حلق از ۱۵-۲ روز بود (متوسط، ۵/۵) و بار ویروسی در نمونه‌های حلق ۸-۴ روز پس از شروع بیماری در میان بیماران مبتلا به آنفلوآنزای (H5N1) حداقل ۱۰ برابر بیشتر از مبتلایان به آنفلوآنزای (H5N1) یا (H1N1) بود. مطالعات اولیه در هنگ‌کنگ بارهای ویروسی اندک را در نمونه‌های نازوفارنکس نیز یافت. آزمون‌های

۱۹۹۷، اغلب موارد در عرض دو الی چهار روز پس از مواجهه رخ دادند؛ گزارش‌های اخیر دوره‌های مشابه اما با دامنه‌ای تا هشت روز را نشان داده‌اند (جدول ۳). فواصل زمانی بین آلودگی از موردی به مورد دیگر در گروه‌هایی که زیر یک سقف زندگی می‌کنند عموماً ۲-۵ روز هستند اما حد بالا ۱۸-۱۷ روز بوده است، که احتمالاً به موارد مواجهه ناشناخته با حیوانات آلوده یا منابع محیطی مربوط می‌شود.

علایم اولیه

اغلب بیماران علایم اولیه شامل تب بالا (به‌طور معمول دمای بیش از ۳۸°C) و یک ناخوشی شبیه آنفلوآنزا یا علایم مجاری تنفسی تحتانی دارند (جدول ۳). علایم مجاری تنفسی فوقانی تنها گاهی اوقات وجود دارند. برخلاف بیماران مبتلا به عفونت‌های ایجاد شده توسط ویروس‌های آنفلوآنزای A مرگی (H7)، بیماران مبتلا به آنفلوآنزای A مرگی (H5N1) به‌ندرت دچار کونژونکتیویت می‌شوند. اسهال، تهوع، درد شکم، درد پلورتیک و خونریزی از بینی و لته نیز در ابتدای دوره بیماری در برخی بیماران گزارش شده‌اند. اسهال آبکی بدون خون یا تغییرات التهابی شایع‌تر از آن چیزی است که در آنفلوآنزای ناشی از ویروس‌های انسانی دیده می‌شود و ممکن است تا یک هفته پیش از تظاهرات تنفسی ایجاد شود. یک گزارش دو بیمار را که با بیماری انسفالوپاتیک و اسهال بدون علایم تنفسی واضح مراجعه کرده بودند توصیف کرد.

روند بالینی

تظاهرات مجاری تنفسی تحتانی در ابتدای دوره بیماری ایجاد می‌گردد و معمولاً در هنگام مراجعه یافت می‌شوند (جدول ۳). در یک مجموعه موارد، تنگی نفس به‌طور متوسط پنج روز پس از شروع بیماری ایجاد شد (دامنه، ۲۶-۱). دیسترس تنفسی، تاکی‌پنه و رال‌های دمی شایع هستند، تولید خلط متغیر و گاهی اوقات خلط خونی است. تقریباً تمام بیماران به‌طور آشکار از نظر بالینی پنومونی، تغییرات رادیوگرافیک شامل انفیلتراسیون‌های منتشر چند کانونی یا لکه‌ای، انفیلتراسیون‌های بینابینی و تراکم‌های قطعه‌ای یا لوبولار همراه با برونکوگرام‌های هوا دارند. تغییرات رادیوگرافیک به‌طور متوسط ۷ روز پس از شروع تب در یک مطالعه دیده شدند (دامنه، ۱۷-۳). در شهر هوشی مینه در ویتمام، تراکم چند کانونی شامل حداقل دو ناحیه، شایع‌ترین اختلال در میان بیماران در هنگام بستری بود. افوزیون‌های پلورال ناشایع هستند. داده‌های میکروب‌شناختی محدود نشان می‌دهد که این فرآیند یک پنومونی ویروسی اولیه است که معمولاً در هنگام بستری شدن بدون عفونت مضاعف باکتریایی می‌باشد. پیشرفت به سمت نارسایی تنفسی با انفیلتراسیون‌های منتشر،

ویروس‌ها مشاهده گردیده است. تحلیل‌های فیلوژنتیک نشان می‌دهد که ژنوتیپ Z غالب شده است و ویروس به دو قالب درآمده است که یکی در کامبوج، لائوس، مالزی، تایلند و ویتنام جدا شده است و نمونه دیگری در چین، اندونزی، ژاپن و کره جنوبی. به تازگی یک گروه جداگانه از نمونه‌ها در ویتنام شمالی و تایلند ظاهر شده‌اند که شامل تغییرات گوناگون در نزدیکی محل اتصال به گیرنده و نیز داشتن یک جزء آرژینین کمتر در محل شکسته شدن پلی‌بازیک هم‌گلویتینین است. هرچند، اهمیت این تغییرات ژنتیک و بیولوژیک با توجه به همه‌گیرشناسی یا ویرولانسی در انسان ناشناخته است.

الگوهای همانندسازی ویروس (viral replication)

سیر ویروس‌شناختی آنفلوآنزا A انسانی (H5N1) به‌طور کامل مشخص نشده است اما مطالعات بر روی بیماران بستری نشان می‌دهد که همانندسازی ویروس طولانی است. در سال ۱۹۹۷، ویروس در نمونه‌های نازوفارنکس به‌طور متوسط برای ۶/۵ روز (دامنه، ۱-۱۶) یافت شد و در تایلند فاصله از شروع بیماری تا اولین کشت مثبت از ۱۶-۳ روز طول کشید. همانندسازی نازوفارنژیال کمتر از آنفلوآنزای انسانی است و مطالعات در مورد همانندسازی مجاری تنفسی تحتانی لازم است. اکثریت نمونه‌های مدفوع که آزمایش شده‌اند برای RNA ویروسی مثبت بوده‌اند (۷ از ۹)، در حالی که نمونه‌های ادرار منفی بودند. فراوانی زیاد اسهال در میان بیماران مبتلا و یافتن RNA ویروس در نمونه‌های مدفوع شامل ویروس آلوده‌کننده در یک مورد، مطرح می‌کند که ویروس در مجرای گوارشی تکثیر می‌شود. یافته‌های یک اتوپسی این مشاهده را تأیید کرد. ویروس‌های آنفلوآنزای A (H5N1) بسیار بیماری‌زا دارای توالی اسید آمینه پلی‌بازیک در محل شکستگی هم‌گلویتینین هستند که با انتشار احشایی در گونه‌های مرغ همراهی دارد. عفونت مهاجم در پستانداران و در انسان‌ها گزارش شده است. تمامی شش نمونه سرمی ۹-۴ روز پس از شروع بیماری از نظر RNA ویروس مثبت بودند. ویروس عفونی و RNA در خون، مایع مغزی نخاعی و مدفوع یک بیمار یافت شدند. اینکه مدفوع یا خون به‌عنوان ناقل عفونت در برخی شرایط عمل می‌کنند یا خیر مشخص نیست.

واکنش‌های ایمنی میزبان

فراوانی نسبتاً کم آنفلوآنزا A (H5N1) در انسان علی‌رغم مواجهه گسترده با مرغ و خروس آلوده نشان می‌دهد که سدگونه‌ای در برابر این ویروس مرغی قابل ملاحظه است. خوشه‌هایی از موارد در اعضای خانواده ممکن است در اثر مواجهه معمول ایجاد شوند، در حالی که عوامل ژنتیکی که ممکن است آسیب‌پذیری یک میزبان را برای بیماری تحت تأثیر قرار دهند نیاز به مطالعه دارد.

تجاری سریع آنتی‌ژنی برای یافتن عفونت‌های آنفلوآنزا A (H5N1) حساسیت کمتری نسبت به آزمون‌های RT-PCR دارند. در تایلند، نتایج آزمون سریع آنتی‌ژنی در تنها ۴ بیمار از ۱۱ مورد دارای کشت مثبت از نظر آنفلوآنزای A (H5N1) (۳۶٪) ۱۸-۴ روز پس از شروع بیماری مثبت بود.

درمان

اغلب بیماران بستری شده مبتلا به آنفلوآنزا A مرغی (H5N1) در عرض ۴۸ ساعت پس از پذیرش به حمایت تنفسی و نیز مراقبت‌های ویژه برای نارسایی چندعضوی و گاهی اوقات هیپوتانسیون نیاز پیدا کرده‌اند. علاوه بر درمان تجربی با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، داروهای ضد ویروسی نیز به تنهایی یا همراه با کورتیکواستروئیدها در اغلب بیماران به کار رفته‌اند (جدول ۳). هرچند که آثار آنها به‌طور دقیق ارزیابی نشده است. انجام دیر هنگام این مداخلات با کاهش آشکار در میزان کلی مرگ‌ومیر همراه نبوده است، هرچند که شروع زودهنگام داروهای ضد ویروسی به‌نظر مفید می‌رسد. ویروس قابل کشت معمولاً در عرض دو یا سه روز پس از شروع اسلئتامیویر در میان بازماندگان ناپدید می‌شود اما پیشرفت بالینی علی‌رغم درمان زودهنگام با اسلئتامیویر و عدم کاهش بار ویروسی حلق در بیمارانی که فوت شده‌اند توصیف شده است.

آسیب‌زایی (پاتوژنز)

مشخص کردن ویروس

مطالعات بر روی نمونه‌های جدا شده آنفلوآنزا A مرغی (H5N1) از بیماران در سال ۱۹۹۷ آشکار کرد که عوامل ویرولانسی شامل هم‌گلویتینین شدیداً شکننده هستند و ممکن است به‌وسیله پروتئازهای متعدد سلولی فعال شوند - یک جایگزینی خاص در پروتئین پایه‌ای ۲ پلی‌مراز (Glu627Lys) که همانندسازی (ریپلیکاسیون) را زیاد می‌کند و یک جایگزینی در پروتئین غیرساختمانی ۱ (Asp92Glu) دارند که افزایش مقاومت به مهار توسط اینترفرون‌ها و عامل نکروز تومور آلفا (TNF α) را در محیط آزمایشگاه و ریپلیکاسیون طولانی مدت در خوکیچه را علاوه بر ترشح بیشتر سیتوکین‌ها به‌ویژه TNF α در ماکروفاژهای انسانی مواجه شده با ویروس توجیه می‌کند. از سال ۱۹۹۷، مطالعات بر روی آنفلوآنزای A (H5N1) نشان می‌دهد که این ویروس با تغییرات در آنتی‌ژنیسیته و مجموعه ژن‌های درونی به تکامل خود ادامه می‌دهد. دامنه گسترده میزبان‌ها در گونه‌های پرندگان و توانایی آلوده کردن محیط، افزایش بیماری‌زایی در موش‌ها و موش خرمای‌های آلوده شده به‌صورت تجربی که در آنها موجب عفونت‌های سیستمیک می‌شوند و پایداری زیاد محیطی در این

جدول ۴. مواجهه‌هایی که ممکن است یک فرد را در معرض خطر عفونت با آنفلوآنزای A (H5N1) قرار دهند*

کشورها و مناطقی که ویروس‌های آنفلوآنزا A (H5) در آنها به‌عنوان علت بیماری در انسان یا حیوان از ۱ اکتبر ۲۰۰۳ شناسایی شده‌اند.
 طی ۱۴-۷ روز پیش از شروع علائم، یکی یا بیشتر از موارد زیر:
 تماس (در ۱ متری) با پرندگان اهلی یا وحشی یا مرغابی‌های اهلی مرده یا زنده.
 تماس با محیط‌هایی که در آنها پرندگان اهلی نگهداری می‌شوند یا در عرض ۶ هفته گذشته نگهداری شده‌اند.
 تماس حفاظت نشده (در فاصله لمس یا صحبت) با فردی که برای وی تشخیص آنفلوآنزا A (H5N1) ثابت شده است یا در نظر گرفته شده.
 تماس حفاظت نشده (در فاصله لمس یا صحبت، یک متر) با فردی که مبتلا به بیماری حاد تنفسی توجیه نشده است که بعداً منجر به پنومونی شدید یا مرگ شده است.
 مواجهه شغلی⁺

کشورها و مناطقی که ویروس‌های آنفلوآنزا A (H5) در آنها به‌عنوان علت بیماری در جمعیت‌های انسانی یا حیوانی از ۱ اکتبر ۲۰۰۳ شناخته نشده‌اند.
 طی ۱۴-۷ روز پیش از شروع علائم، تماس نزدیک با یک مسافر بیمار از یکی از نواحی دارای فعالیت آنفلوآنزا A (H5N1) شناخته شده، سابقه مسافرت به یک کشور یا منطقه دارای فعالیت، آنفلوآنزای مرغی گزارش شده ناشی از آنفلوآنزا A (H5N1) در جمعیت‌های حیوانی یا در حال زندگی در ناحیه‌ای که در آن مواردی از مرگ پرندگان اهلی وجود دارد و یک یا بیشتر از موارد زیر:
 تماس (در فاصله یک متری) با پرندگان اهلی مرده یا زنده یا پرندگان وحشی در هر شرایطی یا مرغابی‌های اهلی، مواجهه با محیط‌هایی که در آن پرندگان اهلی نگهداری می‌شوند یا در طی ۶ هفته اخیر نگهداری شده‌اند.
 تماس (در فاصله لمس یا صحبت) با یک بیمار مبتلا به آنفلوآنزا A (H5) اثبات شده
 تماس (در فاصله لمس یا صحبت) با فردی که دچار بیماری تنفسی حاد توجیه نشده است که بعدها منجر به پنومونی شدید یا مرگ می‌شود
 مواجهه شغلی⁺

* این خلاصه راهکارهای رسمی WHO را ارائه نمی‌کنند، هر چند که دربرگیرنده مطالبی از مستندات WHO هستند.
 + مشاغل در خطر شامل سر و کار داشتن با پرندگان اهلی، کار در یک کارخانه پرورش پرندگان اهلی، نگهدارنده‌های پرندگان اهلی (شکار، بسته‌بندی، یا حمل پرندگان یا دفن کردن پرندگان مرده)، کار در فروشگاه حیوانات زنده، آشپزهای در تماس با پرندگان اهلی زنده یا به تازگی کشته شده، واسطه‌ها یا فروشندگان پرندگان دست‌آموز، کارکنان خدمات سلامت و کارکنانی که در یک آزمایشگاه فراوری نمونه‌های احتمالاً آلوده به ویروس آنفلوآنزا A (H5N1) کار می‌کنند.

یافته‌های آسیب‌شناختی

تحلیل‌های محدود پس از مرگ صدمات ریوی شدید را به همراه تغییرات هیستوپاتولوژیک ناشی از آسیب منتشر آلوئولی، مطابق با یافته‌ها در سایر گزارش‌های پنومونی ناشی از ویروس آنفلوآنزای انسانی نشان می‌دهد. تغییرات شامل پرشدن فضاهای آلوئولی با آگزوداهای فیبرینی و گلبول‌های قرمز، تشکیل غشای هیالین، احتقان عروقی، انفیلتراسیون لنفوسیت‌ها به داخل نواحی بینابینی و تکثیر فیبروبلاست‌های واکنشی می‌باشد. آلودگی پنوموسیت‌های تیپ II اتفاق می‌افتد. نمونه‌برداری پیش از مرگ از مغز استخوان، هیستوسیتوز واکنشی را همراه با هموفագوسیتوز در بیماران متعدد نشان داده است و تهی‌شدگی (depletion) لنفوسیت‌ها و لنفوسیت‌های آتیپیک در طحال و بافت لنفاوی در اتوپسی گزارش شده است. نکروز مرکز لوبولی کبد و نکروز حاد توبولی در موارد متعدد گزارش شده است.

یافتن موارد و درمان آنها

احتمال آنفلوآنزای A (H5N1) باید در همه بیماران مبتلا به بیماری شدید و حاد تنفسی در کشورها یا مناطق دارای حیوانات مبتلا به آنفلوآنزای A (H5N1) در نظر گرفته شود و به‌ویژه در بیماران که در معرض ماکیان قرار گرفته‌اند (جدول ۴). هرچند، برخی از همه‌گیری‌ها در ماکیان تنها پس از آن شناسایی شدند که

واکنش‌های ایمنی ذاتی به آنفلوآنزای A (H5N1) ممکن است در آسیب‌زایی نقش داشته باشند. در همه‌گیری سال ۱۹۹۷، افزایش سطوح خونی اینترلوکین - TNF α ، اینترفرون ۶ و گیرنده قابل حل اینترلوکین ۲- در بیماران مختلف مشاهده شد و در بیماران در سال ۲۰۰۳، افزایش سطح کموکین‌های پروتئین قابل القاء توسط اینترفرون ۱۰، پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت ۱ و مونوکین القاء شده توسط اینترفرون گاما ۸-۳ روز پس از شروع بیماری یافت شدند.

به تازگی مشخص شد که سطوح پلاسمایی میانجی‌های التهابی (اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۸، اینترلوکین ۱- بتا و پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت ۱) در میان بیماران که فوت شدند بیش از آنهایی بود که زنده ماندند و سطح متوسط اینترفرون آلفا پلاسما در بیماران مبتلا به آنفلوآنزای A مرغی که فوت شدند در حدود سه برابر بیشتر از شاهد‌های سالم بود. چنین واکنش‌هایی ممکن است تا حدی در نشانگان سپسیس، ARDS و نارسایی چند عضوی مشاهده شده در بسیاری از بیماران نقش داشته باشند.

در میان بازماندگان، واکنش‌های ایمنی هومورال اختصاصی علیه آنفلوآنزای A (H5N1) به روش ریزخنثی‌سازی (microneutralization)، ۱۴-۱۰ روز پس از شروع بیماری قابل ردیابی هستند. استفاده از کورتیکواستروئید ممکن است این واکنش‌ها را کند کند یا به تأخیر اندازد.

جدول ۵. راهبردهایی برای پیشگیری از آنفلوآنزا A مرغی (H5N1) در انسان‌ها در یک شرایط غیر پاندمیک*

احتیاطات مربوط به جداسازی در مراکز خدمات سلامت

بیماران باید با ترکیبی از احتیاطات قرنطینه استاندارد، تماس فیزیکی، تنفسی و ذرات درمان شوند⁺. بیماران باید به تنهایی در خانه در یک اتاق یا فشار منفی بمانند (در صورت امکان) یا در یک اتاق منفرد در بسته. در صورتی که یک اتاق منفرد در دسترس نیست، بیماران باید در اتاق‌ها یا بخش‌های طراحی شده بمانند. تخت‌ها باید حداقل یک متر فاصله داشته باشند و ترجیحاً توسط یک مانع فیزیکی جدا شوند. ماسک‌های با کارایی بالا (N-95 تأیید شده توسط NIOSH یا معادل آن)، گان‌های کافدار بلند، پوشش صورت یا پوشش چشم، و دستکش برای کارکنان خدمات سلامت توصیه شده‌اند. در صورت امکان تعداد کارکنان سلامت در تماس مستقیم با بیمار و دسترسی به محیط بیماران را محدود کنید. در صورت امکان این کارکنان سلامت نباید از بیماران دیگر مراقبت کنند. تعداد ملاقات‌کنندگان را به حداقل برسانید و به آنها تجهیزات حفاظتی شخصی کافی و دفترچه‌های راهنمای کاربردی بدهید.

مواجهه‌های کارکنان خدمات سلامت

آنهایی که از بیماران آلوده مراقبت می‌کنند باید از نظر تب دو بار در روز پایش شوند و هرگونه افزایش دمای بدن را گزارش کنند. در صورتی که به هر دلیلی ناخوش باشند، کارکنان بهداشتی نباید در مراقبت مستقیم بیمار شرکت داشته باشند. کارکنان سلامت تب‌دار (دمای بیش از ۳۸°C) و تماس یافتگان با بیمار باید تحت آزمون‌های تشخیصی مناسب قرار گیرند. در صورتی که علت جایگزین مناسبی مشخص نشده است، باید به سرعت با اسلتامیویر با فرض عفونت آنفلوآنزا درمان شوند. آنهایی که مواجهه احتمالی با آئروسول‌ها، ترشحات یا سایر مایعات بدن یا مواد دفعی عفونی به علت نقص در تکنیک ضدعفونی‌کننده داشته‌اند باید برای کمپروویلاکسی پس از مواجهه با اسلتامیویر با دوز پیشنهادی ۷۵ میلی‌گرم یک بار در روز به مدت ۷-۱۰ روز در نظر گرفته شوند. کارکنان خدمات سلامت درگیر در فرآیندهای پرخطر (مثلاً فرآیندهای ایجادکننده آئروسول) باید نیاز به پروویلاکسی پیش از مواجهه را در نظر بگیرند.

احتیاطات مربوط به تماس‌های خانگی و نزدیک

تماس یافتگان باید بهداشت مناسب دست را به خوبی رعایت کنند، وسایل نظافتی خود را شریکی استفاده نکنند، از تماس چهره به چهره با بیماران مشکوک یا اثبات شده بپرهیزند و استفاده از ماسک‌های با کارایی بالا و حفاظت از چشم را در نظر بگیرند. تماس یافتگانی که در یک محیط مشترک (خانه، خانواده پرجمعیت، بیمارستان یا سایر مؤسسات اقامتی یا اماکن نظامی) با بیماران دارای عفونت آنفلوآنزای A مرغی (H5N1) مشکوک یا ثابت شده بوده‌اند باید دمای بدنشان را دوبار در روز پایش کنند و در طی ۷ روز پس از آخرین مواجهه‌شان علائم خود را کنترل کنند. در چنین افرادی پروویلاکسی پس از مواجهه با اسلتامیویر با دوز پیشنهادی بالغین به میزان ۷۵ میلی‌گرم یک بار در روز برای ۷-۱۰ روز قابل توصیه است. تماس یافتگان خانگی یا نزدیک اگر تب (دمای بیش از ۳۸°C)، سرفه، تنگی نفس، اسهال یا سایر علائم سیستمیک ایجاد شوند، باید درمان ضدویروسی تجربی دریافت کنند و تحت آزمون‌های تشخیصی قرار گیرند.

احتیاطات مربوط به مسافران

مسافران به نواحی دارای فعالیت آنفلوآنزای مرغی باید با واکسن سه‌ظرفیتی انسانی در دسترس ترجیحاً حداقل ۲ هفته پیش از مسافرت واکسینه شوند. مسافران باید از کلیه تماس‌های مستقیم با ماکیان شامل جوجه، مرغابی یا غاز که به نظر سالم می‌رسند و مزارع و فروشگاه‌های حیوانات زنده دارای ماکیان بپرهیزند و از لمس سطوحی که با مدفوع یا ترشحات ماکیان آلوده شده است اجتناب کنند. مسافران باید مواجهه احتمالی را با بهداشت خوب دست از طریق شستشوی مرتب دست با استفاده از ژل‌های الکلی و همچنین عدم مصرف تخم‌مرغ‌ها یا غذای نپخته ماکیان کاهش دهند. شستن دست هنگام کار با ماکیان خام برای پختن (مثلاً در طی کلاس‌های آشپزی) اهمیت دارد. مسافران اگر دچار ناخوشی همراه با تب و علائم تنفسی در طی ۱۰ روز پس از بازگشت از مناطق درگیر شوند، باید به مشاوره با ارائه‌کنندگان خدمات توصیه شوند.

* این خلاصه‌ها راهکارهای رسمی WHO را ارائه نمی‌کنند هر چند که شامل مطالبی از مستندات WHO هستند. راهکارها تا حدی از مراکز کنترل پیشگیری از بیماری‌ها گرفته شده‌اند. NIOSH مؤسسه ملی ایمنی کار و سلامت است و N-95 یک دستگاه تنفس غیرروغنی با حداقل ۹۵٪ کارایی در فیلتر کردن ذرات با ابعاد بیش از ۳ میکرومتر است. + مدت دفع ویروس در کودکان کمتر از ۱۲ سال که آنفلوآنزای انسانی داشته‌اند می‌تواند تا ۲۱ روز طول بکشد و ممکن است در کودکان و بالغین مبتلا به آنفلوآنزا A مرغی (H5N1) نیز جدا شود، به طوری که احتیاطات مربوط به کنترل عفونت باید حداقل ۷ روز پس از بهبود تب یا احتمالاً تا ۲۱ روز انجام شود.

ویروس شناختی به‌خوبی تعیین شده است. در مقابل عفونت با ویروس آنفلوآنزای انسانی، نمونه‌های حلق ممکن است زمینه بهتری داشته باشند تا نمونه‌های بینی. آزمون‌های آنتی‌ژنی سریع ممکن است پشتیبانی برای تشخیص عفونت آنفلوآنزای A فراهم کنند اما ارزش اخباری منفی ضعیفی دارند و برای آنفلوآنزای A (H5N1) اختصاصی نیستند. ردیابی کردن RNA ویروس در نمونه‌های تنفسی به‌نظر می‌رسد که بیشترین حساسیت را برای تشخیص زودرس فراهم می‌کند اما حساسیت اساساً بستگی به

موارد پیش‌تر اول در انسان‌ها رخ دادند. تشخیص سریع موارد در اثر اختصاصی نبودن تظاهرات بالینی اولیه و میزان‌های زمینه‌ای بالای بیماری‌های حاد تنفسی در اثر علل دیگر مخدوش می‌شود. علاوه بر این، احتمال آنفلوآنزای A (H5N1) نیاز به در نظر داشتن در بیماران مراجعه‌کننده با بیماری شدید غیرقابل توجیه (مثلاً انسفالوپاتی یا اسهال) در مناطقی دارد که فعالیت آنفلوآنزای A (H5N1) در آنجا در انسان‌ها یا حیوانات شناخته شده است. زمینه تشخیصی انواع مختلف نمونه‌ها و آزمون‌های

مقدمات و روش آزمون مورد استفاده دارد. تأیید آزمایشگاهی آنفلوآنزای A (H5N1) نیاز به یک مورد یا بیشتر از موارد زیر دارد: یک کشت ویروسی مثبت، یک آزمون PCR مثبت برای RNA آنفلوآنزای A (H5N1)، یک آزمون ایمونوفلورسانس مثبت برای آنتی‌ژن با استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال علیه H5 و حداقل افزایش چهاربرابر در عیار آنتی‌بادی ویژه H5 در نمونه‌های سرمی مزدوج (paired).

بستری شدن

هرگاه امکان‌پذیر باشد یعنی زمانی که تعداد افراد مبتلا کم است، بیماران مشکوک یا مبتلا به آنفلوآنزا A (H5N1) باید به صورت ایزوله برای پایش بالینی، آزمون مناسب تشخیصی و درمان ضد ویروسی بستری شوند. اگر بیماران به صورت زودهنگام مرخص شوند، هم بیماران و هم خانواده آنها نیاز به آموزش در مورد بهداشت شخصی و روش‌های کنترل عفونت خواهند داشت (جدول ۵).

مراقبت‌های حمایتی همراه با اکسیژن کمکی و پشتیبانی با ونتیلاتور اساس درمان بیماران است. ریزقطره‌ساز (نبولایزر) و ماسک‌های اکسیژن با جریان بالا در گسترش بیمارستانی نشانگان تنفسی حاد شدید (SARS) نقش داشته‌اند و باید تنها با احتیاط شدید تنفسی به کار روند.

داروهای ضدویروسی

بیماران مشکوک به آنفلوآنزا A (H5N1) باید به سرعت و تا حاضر شدن نتایج آزمون‌های تشخیص آزمایشگاهی یک مهارکننده نورآمینیداز دریافت کنند. دوز و مدت مطلوب درمان با مهارکننده‌های نورآمینیداز مشخص نیست و در حال حاضر رژیم‌های ثابت شده احتمالاً حداقل مورد نیاز را نشان می‌دهند. این ویروس‌ها در محیط آزمایشگاه به اسلتامیویر و زانامیویر حساس هستند. اسلتامیویر خوراکی و زانامیویر موضعی در مدل‌های حیوانی آنفلوآنزا A (H5N1) فعال هستند.

مطالعات جدید بر روی موش‌ها نشان می‌دهد که در مقایسه با گونه آنفلوآنزا A (H5N1) از سال ۱۹۹۷، گونه جدا شده در سال ۲۰۰۴ نیاز به دوز بالاتر و مدت مصرف طولانی‌تر (هشت روز) اسلتامیویر دارد تا همان اثرات ضدویروسی و میزان‌های بقای مشابه ایجاد کند. زانامیویر استنشاقی در موارد آنفلوآنزا A (H5N1) در انسان‌ها هنوز مطالعه نشده است.

درمان زودهنگام بیشترین فواید بالینی را ایجاد خواهد کرد، هرچند که استفاده از درمان‌های تکثیر ویروسی وجود دارد منطقی است. مطالعات بالینی با شاهد دارونما بر روی

اسلتامیویر خوراکی و زانامیویر استنشاقی که دوزهای ثابت شده فعلی را با دوزهای دو برابر آن مقایسه می‌کند مشخص کرد که هر دو دوز تحمل‌پذیری مشابه داشتند اما تفاوت ثابتی در فواید بالینی یا ضد ویروسی در بالغین مبتلا به آنفلوآنزای انسانی بدون عارضه وجود نداشت. با وجود اینکه دوزهای ثابت شده اسلتامیویر (۷۵ گرم دو بار در روز به مدت پنج روز در بالغین و دوزهای دو بار در روز تنظیم شده برحسب وزن به مدت پنج روز در کودکان بزرگ‌تر از یک سال - دوزهای دو بار در روز به میزان ۳۰ میلی‌گرم برای آنهایی که ۱۵ کیلوگرم یا کمتر وزن دارند، ۴۵ میلی‌گرم برای آنهایی که ۲۳-۱۵ کیلوگرم وزن دارند، ۶۰ میلی‌گرم برای آنهایی که بین ۴۰-۲۳ کیلوگرم وزن دارند و ۷۵ میلی‌گرم برای آنهایی که بیش از ۴۰ کیلوگرم وزن دارند) برای درمان زودهنگام موارد خفیف آنفلوآنزا A (H5N1) منطقی است، دوزهای بالاتر (۱۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز در بالغین) و درمان به مدت ۷-۱۰ روز در درمان عفونت‌های شدید در نظر گرفته می‌شود اما انجام مطالعات آینده‌نگر ضروری هستند.

مقاومت شدید ضد ویروسی به اسلتامیویر ناشی از جایگزینی یک اسید آمینه منفرد در نورآمینیداز N1 (His274Tyr) است. چنین انواعی در حداکثر ۱۶٪ کودکان مبتلا به آنفلوآنزا A انسانی (H1N1) که اسلتامیویر گرفته‌اند یافت شده‌اند. جای تعجب نیست که این‌گونه مقاوم به تازگی در بیماران مختلف مبتلا به آنفلوآنزا A (H5N1) که با اسلتامیویر درمان شده‌اند یافت شده است. هرچند که گونه‌های مقاوم به اسلتامیویر H1N1 در کشت سلولی و در حیوانات کمتر آلوده‌کننده‌اند تا ویروس آسیب‌پذیر والد، اما در موش خرماها قابل انتقال هستند. چنین گونه‌هایی هنوز کاملاً به زانامیویر حساس باقی می‌مانند و تا حدی به مهارکننده نورآمینیداز پرامیویر در آزمایشگاه حساسند.

برخلاف نمونه‌های جدا شده از همه‌گیری ۱۹۹۷، نمونه‌های آنفلوآنزا A انسانی (H5N1) جدید به مهارکننده‌های M2، آماتادین و ریمانتادین بسیار مقاومند و در نتیجه این داروها نقش درمانی ندارند. داروهای مورد توجه از نظر پژوهش‌های بالینی برای درمان شامل زانامیویر، پرامیویر، مهارکننده‌های نورآمینیداز موضعی طولانی‌اثر، ریباویرین و احتمالاً اینترفرون آلفا هستند.

تنظیم‌کننده‌های ایمنی

کورتیکواستروئیدها معمولاً در درمان بیماران مبتلا به آنفلوآنزا A (H5N1)، بدون اثرات مشخص استفاده شده‌اند. از بین پنج بیمار دریافت‌کننده کورتیکواستروئید در سال ۱۹۹۷، دو نفر در ادامه سیر بیماریشان به واسطه مرحله فیبروپرولیفراتیو ARDS باقی‌مانده تحت درمان قرار گرفتند.

در یک کارآزمایی تصادفی شده در ویتنام، همه چهار بیمار

تماس‌های خانگی و نزدیک

تماس‌های خانگی افراد با موارد اثبات شده آنفلوانزا A (H5N1) نیاز به دریافت پروفیلاکسی پس از مواجهه به شرح بالا دارد. افراد تماس یافته با یک بیمار آلوده به ویروس اثبات شده یا مشکوک باید از نظر دمای بدن و علائم پایش شوند (جدول ۵). هرچند که خطر انتقال ثانویه تا به حال کم به نظر می‌رسد اما قرنطینه خود به مدت یک هفته پس از آخرین مواجهه با یک فرد آلوده مناسب است. اگر شواهد نشان می‌دهد که انتقال فرد به فرد ممکن است رخ دهد، قرنطینه افراد مواجهه یافته باید مورد تأکید قرار گیرد. برای افراد دیگری که مواجهه غیرحفاظت شده با یک فرد آلوده یا یک منبع محیطی (مثلاً مواجهه با مرغ و خروس) دخیل در انتقال آنفلوانزا A (H5N1) داشته‌اند، کمپروویلاکسی پس از مواجهه همان‌طور که در بالا شرح داده شد، ضروری است.

خلاصه

پرندگان آلوده اولین منابع عفونت آنفلوانزا A (H5N1) در انسان‌ها در آسیا بوده‌اند. انتقال میان انسان‌ها در حال حاضر بسیار محدود است اما پایش مستمر برای مشخص کردن هرگونه افزایش در سازگاری ویروس با میزبان‌های انسانی لازم است. آنفلوانزا A مرغی (H5N1) در انسان‌ها از چند نظر با آنفلوانزای ناشی از ویروس‌های انسانی تفاوت دارد که این شامل راه‌های انتقال، شدت بالینی، آسیب‌زایی و احتمالاً پاسخ به درمان است. بیماریابی در اثر عدم اختصاصی بودن تظاهرات اولیه بیماری دشوار است، به‌طوری که جزئیات تماس و سابقه مسافرتی و دانش مربوط به فعالیت ویروسی در ماکیان ضروری است. آزمون‌های آنتی‌ژنی سریع تجاری غیرحساس هستند و تشخیص قطعی نیاز به پشتیبانی وسیع آزمایشگاهی دارد. برخلاف آنفلوانزای انسانی، آنفلوانزا A مرغی (H5N1) ممکن است دارای عبارهای بالاتر ویروس در گلو باشد تا در بینی و بدین ترتیب بررسی نمونه‌های حلق یا نمونه‌های مجاری تنفسی تحتانی ممکن است روش حساس‌تری برای تشخیص فراهم کند.

نمونه‌های جدید انسانی کاملاً نسبت به مهارکننده‌های M2 مقاوم هستند و دوزهای افزایش یافته اُسلتامیویر خوراکی ممکن است برای درمان بیماری شدید ضروری باشند. علی‌رغم پیشرفت‌های اخیر دانش اپیدمیولوژی، سیر طبیعی و تدبیردرمانی بیماری آنفلوانزا A (H5N1) در انسان‌ها کامل نیست. نیازی فوری به هماهنگی بیشتر پژوهش‌های بالینی و اپیدمیولوژیک میان مؤسسات در کشورهای دارای مواد آنفلوانزا A (H5N1) و همچنین به شکل بین‌المللی وجود دارد. ■

مترجم: رضا غلامی

دریافت‌کننده دگزامتازون فوت شدند. اینترفرون آلفا دارای هر دو اثر ضدویروسی و تنظیم‌کنندگی ایمنی است اما کارآزمایی‌های شاهددار مناسب بر روی مداخلات تنظیم‌کننده ایمنی پیش از توصیه به استفاده رایج ضروری است.

پیشگیری ایمن‌سازی

هیچ واکسن آنفلوانزا A (H5) در حال حاضر به‌صورت تجاری برای انسان‌ها در دسترس نیست. واکسن‌های H5 قبلی خاصیت ایمنی‌زایی ضعیفی داشتند و برای ایجاد واکنش‌های آنتی‌بادی خنثی‌کننده نیاز به دو دوز محتوای آنتی‌ژنی غنی از هم‌گلوپتینین یا اضافه کردن اجزای MF59 داشتند. تزریق سرم واکسن دارای اجزای H5 1997 به‌طور متغیر موجب ایجاد آنتی‌بادی‌های دارای واکنش متقاطع نسبت به نمونه‌های جداشده انسانی از سال ۲۰۰۴ شد.

ژنتیک معکوس برای ایجاد سریع ویروس‌های واکسن غیربیماری‌زا از نمونه‌های اخیر آنفلوانزا A (H5) استفاده شده است و واکسن‌های مختلفی در حال مطالعه هستند. یکی از این واکسن‌های غیرفعال با استفاده از یک نمونه انسانی H5N1 از سال ۲۰۰۴ گزارش شده است که در دوزهای بالای هم‌گلوپتینین ایمنی‌زایی دارد.

مطالعات با اجزای ثابت شده مانند آلوم (alum) به‌شدت مورد نیاز هستند. واکسن‌های زنده تخفیف یافته و با سرما تطبیق یافته داخل بینی نیز در حال انجام هستند. اینها در برابر آنفلوانزای انسانی پس از یک دوز منفرد در کودکان خردسال حفاظت‌کننده‌اند.

کنترل عفونت در بیمارستان

آنفلوانزا یک پاتوژن شناخته‌شده بیمارستانی است. توصیه‌های فعلی براساس تلاش برای کاهش انتقال به کارکنان سلامت و سایر بیماران در یک موقعیت غیرپاندیمیک و مداخلات به کار رفته برای محدودکردن سارس استوار است (جدول ۵). کارایی ماسک‌های جراحی حتی استفاده از چندتای آنها بسیار کمتر از ماسک‌های N-95 است اما آنها را می‌توان در صورت در دسترس نبودن ماسک‌های N-55 استفاده کرد. کمپروویلاکسی با ۷۵ میلی‌گرم اُسلتامیویر یک بار در روز برای ۱۰-۷ روز برای اشخاصی که یک مواجهه غیرحفاظت شده احتمالی داشته‌اند ضروری است. استفاده از پروفیلاکسی قبل از مواجهه در صورتی که شواهد نشان دهد که گونه آنفلوانزا A (H5N1) از یک فرد به فرد دیگر با کارایی افزایش یافته انتقال می‌یابد یا احتمال مواجهه پرخطر وجود داشته باشد (به‌عنوان مثال یک فرایند ایجادکننده آئروسول) ضروری است.

خودآزمایی

- آنفلوآنزای A (H5N1) منفی است؟**
- (۱) نمونه‌های ادرار (۲) نمونه‌های مدفوع
(۳) نمونه‌های نازوفارنژیال (۴) نمونه‌های حلق
- ۶- کدام یک از واکنش‌های ایمنی زیر در بیماران مبتلا به آنفلوآنزای A (H5N1) کمتر دیده می‌شود؟**
- (۱) افزایش اینترلوکین - ۳
(۲) افزایش اینترفرون گاما
(۳) افزایش پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت ۱
(۴) افزایش TNF α
- ۷- کدام یافته پاتولوژیک در بیماران مبتلا به آنفلوآنزای A (H5N1) دیده نمی‌شود؟**
- (۱) تشکیل غشای هیالین
(۲) احتقان عروقی
(۳) تکثیر فیبروبلاست‌های واکنشی
(۴) انفیلتراسیون مونوسیت‌ها به داخل نواحی بینابینی
- ۸- کدام یک از داروهای زیر در درمان آنفلوآنزای A (H5N1) نقش درمانی ثابت شده ندارد؟**
- (۱) اسلتامیویر (۲) ریمانتادین
(۳) ریباویرین (۴) پرامیویر
- ۹- دوز توصیه شده اسلتامیویر برای انجام کمپرووفیلاکسی در بزرگسالان چه مقدار است؟**
- (۱) ۷۵ میلی‌گرم دوبار در روز برای ۳ روز
(۲) ۷۵ میلی‌گرم یک‌بار در روز برای ۱۰-۷ روز
(۳) ۲۵ میلی‌گرم دوبار در روز برای ۳ روز
(۴) ۲۵ میلی‌گرم یک‌بار در روز برای ۱۰-۷ روز

- ۱- کدام یک از روش‌های انتقال زیر از انسان به انسان در مورد آنفلوآنزای A مرگی (H5N1) تا به حال دیده نشده است؟**
- (۱) فرزند به مادر
(۲) افرادی که در زیر یک سقف زندگی می‌کنند
(۳) آئروسول‌های ریز
(۴) پرستاری از بیمار
- ۲- تغییرات رادیوگرافیک به‌طور متوسط چه مدت پس از شروع تب در بیماران مبتلا به آنفلوآنزای A (H5N1) دیده می‌شوند؟**
- (۱) ۲۴ ساعت (۲) یک هفته
(۳) دو هفته (۴) یک ماه
- ۳- کدام یک از یافته‌های آزمایشگاهی زیر در آنفلوآنزای A (H5N1) کمتر دیده می‌شود؟**
- (۱) افزایش آمینوترانسفرازها (۲) افزایش سطح کراتینین
(۳) ترومبوسیتوپنی (۴) لوکوسیتوز
- ۴- جایگزینی در پروتئین پایه‌ای ۲ پلیمرز ویروس آنفلوآنزای A مرگی (H5N1) چه اثری دارد؟**
- (۱) افزایش مقاومت به مهار توسط اینترفرون
(۲) افزایش مقاومت به TNF α
(۳) افزایش همانندسازی (رپلیکاسیون)
(۴) مهار آنتی‌ژنیسیته
- ۵- کدام یک از نمونه‌های زیر معمولاً در بیماران مبتلا به**

خوددرمانی زیانبار با داروهای گیاهی



زن ۱۹ ساله‌ای با شکایت سوختگی عمقی متعدد طول کشیده در نواحی فوقانی قفسه سینه و پشت در بیمارستان بستری شد. این عارضه به علت خوددرمانی بیمار با یک داروی موضعی گیاهی برای درمان ویتیلیگو که آن را از طریق اینترنت خریده بود، ایجاد شده بود. پس از مواجهه با نور آفتاب، براساس توصیه سازنده دارو؛ تاول بر روی بدن بیمار ایجاد شده بودند. سوختگی‌ها به‌صورت محافظه‌کارانه تحت درمان قرار گرفتند. ترکیب فعال دارو عصاره پسرالیا کورلیفولیا (*psoralea coryliolia*) از خانواده پسرالن (Psoralen) بود. پسرالن‌ها پوست را در برابر اشعه ماورای بنفش حساس می‌کنند که از این پدیده در درمان ویتیلیگو و پسروریازیس

استفاده می‌شود. به هر حال اگر این مواد به شیوه کنترل نشده‌ای مصرف شوند، حساسیت به نور که یک شکل شایع و خطرناک «آفتاب سوختگی» است، ایجاد می‌شود. بدین ترتیب خوددرمانی به هیچ عنوان توصیه نمی‌شود. ■ مترجم: امین سمرقندی

ارسال فتوکپی این برگه نیز، قابل قبول است.

ارزش آموزشی

کاملاً موافقم کاملاً مخالفم

۱	۲	۳	۴	۵
۱	۲	۳	۴	۵
۱	۲	۳	۴	۵
۱	۲	۳	۴	۵
۱	۲	۳	۴	۵
۱	۲	۳	۴	۵
۱	۲	۳	۴	۵
۱	۲	۳	۴	۵
۱	۲	۳	۴	۵
۱	۲	۳	۴	۵

- موضوع مقاله، دربرگیرنده مشکل مهمی بود که گروه مخاطب با آن مواجه است.
- محتوای مقاله با اهداف یادگیری مطابقت داشت.
- اهداف یادگیری براساس نیازهای گروه مخاطب طراحی شده بودند.
- اهداف یادگیری، متن مقاله و سؤالات خودآزمایی از نظر نگارش قابل فهم بود.
- سؤالات خودآزمایی با اهداف یادگیری مطابقت داشت.
- به طور کلی بخشهای ارائه شده در مقاله (اهداف یادگیری، جملات انگیزاننده و جملات درشت تر) توانایی من را در خواندن و فهم مقاله بهبود بخشید.
- تصمیم گرفتم درباره این موضوع، اطلاعات بیشتری جمع آوری کرده یا با همکارانم صحبت کنم.
- دیدگاه من نسبت به موضوع تا حدود زیادی تغییر کرد.
- اطلاعات جدید مقاله، احتمالاً بر طبابت من تأثیر خواهد داشت.

متوسط زمان صرف شده برای مطالعه مقاله (برحسب ساعت):

نقطه نظرات:

شماره اشتراک	امضاء و مهر نظام پزشکی
● ذکر شماره اشتراک الزامی است.	

پاسخنامه ویژه مقاله GIF326-1

گروه مخاطب: پزشکان عمومی و متخصصان داخلی و عفونی
با ۱/۵ امتیاز بازآموزی

● چنانچه برای بار نخست در خودآموزی «نوین پزشکی» شرکت می‌کنید، در این مربع علامت بزنید.

۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
۱۱	۱۲	۱۳	۱۴	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸	۱۹	۲۰
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

تذکرات:

- فقط مشترکانی می‌توانند در برنامه خودآموزی هفته‌نامه نوین پزشکی شرکت کنند که دو رقم سمت چپ شماره اشتراک آنها «۳۳» باشد.
- پاسخنامه تکمیل شده باید قبل از تاریخ ۱۳۸۴/۱۰/۲۳ در نشانی مجله (تهران؛ صندوق پستی ۱۴۱۴۵/۵۵۷) دریافت شده باشد.
- هر پرسش تنها یک پاسخ صحیح دارد. شماره گزینه صحیح را با خط خوانا در مربع مربوطه بنویسید.
- برای کسب امتیاز کامل، باید بیش از ۷۰٪ سؤالات پاسخ صحیح داشته باشد.
- تکمیل ارزشیابی فوق و پرسشنامه ذیل به طور کامل و دقیق الزامی است.

هفته‌نامه نوین پزشکی

عنوان مقاله: عفونت آنفلوآنزای A مرعی (H5N1) در انسان‌ها

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت آموزشی و امور دانشگاهی - دفتر آموزش مداوم جامعه پزشکی

Family Name: <input type="text"/>		نام خانوادگی به لاتین:
Name: <input type="text"/>		نام به لاتین:
۱۲ - محل فعالیت: شهر <input type="checkbox"/> بخش <input type="checkbox"/> روستا <input type="checkbox"/> الف - استان: ب - شهر: ۱۳ - نوع فعالیت: هیأت علمی <input type="checkbox"/> آزاد <input type="checkbox"/> قراردادی <input type="checkbox"/> طرح <input type="checkbox"/> رسمی <input type="checkbox"/> پیام‌آور <input type="checkbox"/> پیمانی <input type="checkbox"/> ۱۴ - آدرس پستی:	۱ - نام خانوادگی: ۲ - نام: ۳ - شماره شناسنامه: ۴ - صادره از: ۵ - جنس: مرد <input type="checkbox"/> زن <input type="checkbox"/> ۶ - سال تولد: ۷ - شماره نظام پزشکی: ۸ - سال اخذ: ● لطفاً کلیه مدارک تحصیل و سال اخذ آن را به ترتیب تکمیل نمایید: ۹ - مدرک تحصیلی: الف - لیسانس در رشته: ب - فوق لیسانس در رشته: ج - دکترا در رشته: د - تخصص در رشته: ه - فوق تخصص در رشته: و - دکترا (Ph.D) در رشته: ز - سایر مدارک: ۱۰ - سال دریافت آخرین مدرک تحصیلی: ۱۱ - تاریخ، مهر نظام پزشکی و امضاء متقاضی:	
۱۵ - کدپستی: ۱۶ - تلفن: ۱۷ - امضای مسؤول و مهر محل برگزاری:		

لطفاً در این قسمت چیزی ننویسید

کد برنامه: ۵۱۰۰۰۱۵۹	کد سازمان برگزارکننده: ۱۱۶۲۳	تاریخ شروع: ۱۳۸۴/۰۷/۲۳	تاریخ خاتمه: ۱۳۸۴/۱۰/۲۳
شماره گواهینامه:	امتیاز:	تاریخ صدور:	