

هاری

دکتر احمد فیاض، دکتر علیرضا غلامی

هاری یک بیماری حاد کشنده ویروسی است که موجب آنسفالومیلیت در همه پستانداران خونگرم و انسان می‌شود. این بیماری عفونی از زئونوزهای مهم و یکی از قدیمی‌ترین بیماری‌های ویروسی است. بیماری هاری به طور معمول پس از گزش، از راه بزاق حیوان هار به حیوان دیگر یا انسان منتقل می‌شود. لوئی پاستور در سال ۱۸۸۵ میلادی برای نخستین بار موفق شد با واکسیناسیون ضد هاری، جان پسر بچه‌ای را که توسط یک سگ هار مجروح شده بود، نجات دهد. از آن تاریخ به بعد واکسن‌های ضد هاری جدیدی ابداع شد، ولی هنوز درمان دارویی برای هاری وجود ندارد و واکسیناسیون و در مواردی سرو واکسیناسیون ضد هاری تنها راه نجات اشخاص هار گزیده می‌باشد. در صورت ظهور علائم بیماری هاری، درمان امکان ندارد و مرگ این بیماران حتمی است. همه ساله در نقاط مختلف دنیا میلیون‌ها انسان که در اثر گزش حیوانات در خطر ابتلای به بیماری هاری هستند، علیه بیماری هاری واکسینه می‌شوند و موارد هاری حیوانی، به خصوص در بین حیوانات وحشی در بعضی نقاط جهان رو به فزونی است.

سبب شناسی (اتیولوژی)

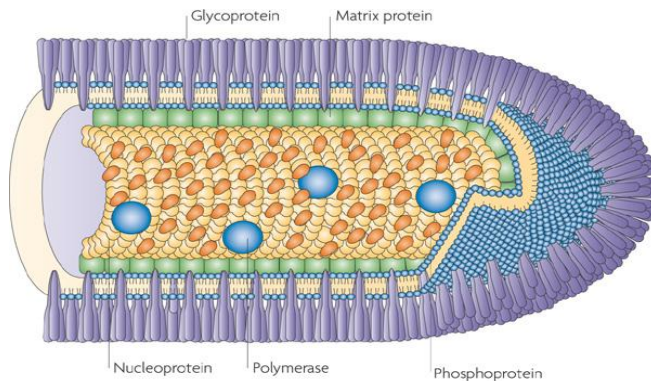
عامل این بیماری، ویروسی عصب دوست^۱، متعلق به خانواده رابدوویروس‌ها^۲ و از جنس لیساویروس^۳ است. رابدوویروس‌ها در طبیعت بسیار زیادند و در مهره داران، بی مهرگان و گیاهان، موجب بیش از ۸۰ نوع بیماری عفونی ویروسی می‌شوند. دانه‌های آزاد و مجزای ویروس هاری استوانه‌ای شکل و شبیه گلوله‌ی تفنگ هستند که یک سر آنها گرد و انتهای دیگر مسطح است. طول ویروس هاری متغیر و به طور متوسط ۱۸۰ نانومتر و قطر آن ۷۵ نانومتر است. ژنوم ویروس هاری غیر بیماریزا و حاوی اسید ریبونوکلیئیک (RNA) تک رشته منفی با وزن مولکولی $10^6 \times 4/6$ دالتون و دارای ۱۱۹۳۲ نوکلئوتید می‌باشد. سطح ویروس را غشایی پوشانده که دارای زوایدی از جنس گلیکوپروتئین به درازای ۱۰ نانومتر است (شکل ۱). در ساختمان ویروس هاری ۷۴٪ پروتئین، ۲۰٪ لیپید و ۳٪ اسید نوکلئیک وجود دارد. پروتئین‌های اصلی ویروس پنج نوع هستند. ویژگی‌های پروتئین‌های مذکور در جدول ۱ بیان شده است. از پروتئین‌های یاد شده، تنها گلیکوپروتئین G است که در غشای ویروس وجود دارد و در بدن موجب تولید پادتن خنثی کننده علیه ویروس می‌شود و بنابر این نقش مهمی در ایجاد ایمنی علیه هاری دارد. سال‌ها گمان می‌شد که اعضای جنس لیساویروس‌ها همگی از نوع پادگن شبیه هم هستند، ولی از سال ۱۹۷۵ به

¹ Neurotrope

² Rhabdovirus

³ Lyssavirus

کمک پادتن‌های تک دودمانی (منوکلونال) واریته‌های مختلفی از آنها شناخته شد و سویه‌های ویروس‌های کلاسیک هاری را از سویه‌های ویروس‌های وابسته به هاری، مانند EBL, Duvenhage, Mokola, Lagos-Bat مجزا ساختند. تا امروز هزاران لیسوایروس جدا شده از انسان و حیوانات اهلی و وحشی با روش‌های مولکولی بررسی شده است. این مطالعات تقسیم بندی لیسوایروس‌ها را به ژنوتایپ‌های مختلف موجب شده است (جدول ۲) و نشان می‌دهد ویروس‌های جدا شده در یک منطقه‌ی جغرافیایی مشخص دارای یک الگوی توالی ژنتیکی واحد در نوکلئوکپسید و گلیکوپروتئین هستند که این موضوع می‌تواند برای مشخص نمودن مخازن اصلی ویروس‌ها به کار رود. ویروس‌های کلاسیک هاری شامل اغلب ویروس‌های کوچک^۱ و ویروس ثابت پاستور^۲ هستند.



شکل ۱- شکل شماتیک ذره ویروس هاری. پنج پروتئین تشکیل دهنده این ویروس نشان داده شده است

جدول ۱- ویژگی‌های پروتئین ویروس هاری

تعداد اسیدهای آمینه	وزن مولکولی (کیلودالتون)	موقعیت در ذره ویروسی	پروتئین
۲۱۴۲	۱۸۰	نوکلئوکپسید	ترانس کریپتاز (L Protein)
۴۵۰	۵۷	نوکلئوکپسید	نوکلئوپروتئین (N Protein)
۲۹۷	۳۸	نوکلئوکپسید	فسفوپروتئین (M1 or NS)
۲۰۲	۲۶	لایه داخلی غشا	M or M2 پروتئین ماتریکس
۵۲۴	۶۷	زواید سطحی	گلیکو پروتئین G Protein

¹ Street virus

² Fixed Virus

ویروس‌های کوچه به طور معمول از حیوان‌های هار وحشی و اهلی جدا می‌شوند. ویروس ثابت هاری توسط لویی پاستور بواسطه تزریق‌های مکرر ویروس کوچه به حیوان‌های آزمایشگاهی بدست آمده است. این ویروس در صورت تزریق داخل مغزی به حیوان آزمایشگاهی دوره ی نهفتگی کوتاه و ثابت ۴ تا ۶ روز تا بروز بیماری در حیوان دارد. دوره‌ی کمون بیماری هاری ناشی از ویروس‌های کوچه در مقایسه با ویروس ثابت، متغیر و طولانی است. ویروس هاری به حلال‌های چربی (محلول صابون، اتر، کلرفرم و استون) و به اتانول، ید و ترکیبات چهار ظرفیتی آمونیوم حساس است. همچنین این ویروس نسبت به درجه حرارت‌های پاستوریزه کردن و اشعه ی فرابنفش حساس است. در دمای ۴ درجه سانتیگراد هفته‌ها و در برودت ۷۰ درجه زیر صفر و انجماد خشک تا سال‌ها فعال می‌ماند.

جدول ۲- ژنوتیپ‌های لیساویروس‌ها بهمراه توزیع جغرافیایی و گروه فیلوژنتیک دربرگیرنده آن‌ها*

گروه فیلوژنی	منشاء جغرافیایی	نام اختصاری	گونه ویروس هاری
۱	بسیاری از کشورها	RABV	Rabies virus
۲	لاگوس، نیجریه	LBV	Lagos bat virus
۳	جنگل موکولا، ایالت اویو (Oyo)، نیجریه	MOKV	Mokola virus
۱	کنیا	DUVV	Duvenhage
۱	اروپا	EBL-1	European bat lyssavirus-1
۱	اروپا	EBL-2	European bat lyssavirus-2
۱	نیو سات ولز (New South Wales)، استرالیا	ABLV	Australian bat lyssavirus
۱	آسیای مرکزی	ARAV	Aravan virus
۱	آسیای مرکزی	KHUV	Khujand virus
۱	شرق سبیری، خاور دور روسیه	IRKV	Irkut virus
۳	قفقاز	WCBV	West Caucasian bat virus
۲	کنیا	SHBV	Shimoni bat virus
۳	سرنگتی (Serengeti)، آفریقا	IKOV	Ikoma virus
۳	اسپانیا	LLEBV	Lleida bat lyssavirus
۱	آلمان	BBLV	Bokeloh bat lyssavirus

* اکثر لیساویروس‌ها، بغیر از ویروس موکولا، از گونه‌های خفاش جدا شده اند.

اپیدمیولوژی توصیفی و رویداد بیماری

بیماریزایی ویروس

به طور معمول ویروس هاری از طریق زخمی که هنگام گاز گرفتن حیوان هار ایجاد می‌شود، وارد بدن شده و پس از مدتی وقفه، در محل گزش تکثیر می‌یابد و سپس از طریق گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین و اتصالات عصبی ماهیچه‌ای (نوروماسکولار)، وارد عصب شده و از راه اندونوریوم سلول‌های شوان یا فضا‌های بافتی مربوط به اعصاب حسی به طرف دستگاه عصبی مرکزی پیشروی می‌نماید. سرعت حرکت ویروس به طرف مرکز اعصاب، ۱۵ تا ۱۰۰ میلی‌متر در روز است. ویروس پس از تکثیر در مرکز اعصاب از طریق اعصاب محیطی به غدد بزاقی و سایر بافت‌ها، مانند قرنیه و دیگر اعضای بدن می‌رسد. فاصله زمانی بین ورود ویروس در زخم و هجوم آن به سلول‌های عصبی، بدون شک، تنها فرصتی است که درمان پس از آلودگی می‌تواند نتیجه‌ی رضایت بخش در پی داشته باشد.

علاوه بر غدد بزاقی، ویروس هاری از اعضای دیگر نظیر غدد فوق کلیه، چربی بین‌شانه‌ای (در خفاش‌ها)، کلیه، شش‌ها، مثانه، تخمدان و بیضه‌ها جدا شده است. ویروس هاری بطور معمول در خون وجود ندارد. گاهی ویروس هاری جدا شده از شش‌ها، عیار بالایی داشته و این امر نشان می‌دهد که ویروس می‌تواند در خارج از سیستم عصبی نیز تکثیر نماید. در مواردی نیز عیار ویروس هاری در غدد بزاقی از عیار آن در مغز حیوان مبتلا بیشتر شده است. حضور ویروس در بزاق، بویژه با عیار بالا، از نظر اپیدمیولوژی حایز اهمیت است. در اغلب موارد، دفع ویروس از راه بزاق همزمان با شروع بیماری است ولی در مواردی وجود ویروس تا هفت روز قبل از ظهور علائم بیماری در بزاق سگ‌هایی که در طبیعت هار شده‌اند، مشاهده شده است. این فاصله زمانی، به گونه‌ی استثنایی، حتی تا ۱۴ روز گزارش شده است.

ویروس هاری در سلول‌های عصبی انسان یا حیوان هار ضایعه‌هایی ایجاد می‌کند که به نام کاشف آن Negri نامیده شده است. این اجسام که اجتماعی از پروتئین‌های ویروس در حال تکثیر هستند در شاخ آمون مغز (هیپوکامپ)، سلول‌های پیرامیدال قشر مغز و سلول‌های پورکینز بیشتر دیده می‌شوند.

ویروس هاری در میان پستانداران زمینی و خفاش‌ها پراکنده است و سبب ۱۵ تا ۲۰ میلیون مورد مواجهه با حیوانات مشکوک به هاری تقریباً در همه جای کره زمین می‌شود. ویروس هاری در همه جهان بجز قطب جنوب، از اراضی یخبندان قطب شمال تا مناطق گرم استوایی گسترش پیدا کرده است و سالانه جان بیش از ۶۰۰۰۰ انسان را در جهان می‌گیرد. به طور کلی کشورهای مختلف از نظر آلودگی به سه دسته تقسیم می‌شوند:

۱. کشورهای که هاری شهری و وحشی در آنها به صورت بومی (آندمی) وجود دارد، تقریباً همگی کشورهای آسیایی، آفریقایی و کشورهای آمریکای لاتین جز این دسته هستند.

۲. کشورهای که در آنها هاری منتقله از سگ کنترل شده، ولی هاری وحشی وجود دارد مانند کشورهای اروپای غربی، کانادا و ایالات متحده‌ی آمریکا، ژاپن، مالزی و تعدادی از کشورهای آمریکای لاتین. در سال‌های اخیر از واکسن‌های خوراکی ضد هاری به منظور ایمن‌سازی حیوان‌های وحشی به خصوص روباه‌ها (ناقلان اصلی در اروپا) استفاده شده و منجر به حذف هاری در فرانسه و قسمت‌هایی از آلمان شده است.

برنامه ایمن‌سازی حیوانات حیات وحش با واکسن خوراکی گران است و بستگی به امکانات مورد نیاز و روش مبارزه دارد (جدول ۳). در ایران نیز مشکل هاری در حیوانات حیات وحش بطور جدی مشاهده شده و احتمال می‌رود کنترل آن نیاز به استفاده از واکسن هاری خوراکی داشته باشد.

۳. کشورهایی که از نظر بیماری هاری پاک هستند^۱، مانند انگلستان، استرالیا، ژاپن، اسپانیا، زلاند جدید، سوئد و نروژ. آمار مرکز مدیریت بیماری‌های وزارت بهداشت نشان می‌دهد که سگ به تنهایی عامل ۸۵٪ موارد گزش انسانی را در ایران تشکیل می‌دهد. هاری منتقله از سگ در همه جای جهان به عنوان عامل اصلی ابتلای انسان به هاری شناخته می‌شود. هرچند که سایر گوشتخواران اهلی و وحشی و همچنین خفاش نیز در مواردی ناقل بیماری به انسان هستند. از نقطه نظر اپیدمیولوژی، دوام ویروس وابسته به انتقال آن از طریق گزش بین گوشتخواران اهلی و وحشی است. در همین راستا، چرخه‌های وحشی و شهری برای هاری در نظر گرفته می‌شود که وابسته به گونه حیوانی و توزیع جغرافیایی آن است. در ایران نیز بیشترین موارد تلفات هاری انسانی مربوط به گزش توسط سگ و گربه می‌شود.

جدول ۳- دوره‌های مبارزه با هاری در کشورهای مختلف و هزینه برنامه‌های حذف هاری در این کشورها

کشور	دوره اجرای برنامه	هزینه‌های موجود در برنامه	هزینه کل برنامه (میلیون دلار)
فرانسه	۱۹۸۸-۱۹۹۳	درمان پس از مواجهه افراد، واکسیناسیون پیشگیرانه در احشام، سگ و گربه، واکسیناسیون خوراکی هاری	۲۶۱
آلمان	۱۹۸۳-۲۰۰۸	واکسیناسیون خوراکی هاری	۱۲۲
استونی	۲۰۰۵-۲۰۱۰	واکسیناسیون خوراکی هاری	۱۵/۵

همه گیری شناختی هاری انسانی

در بیشتر کشورهای جهان، اپیدمیولوژی هاری در انسان بستگی به شیوع بیماری در حیوانات اهلی دارد. هاری انسانی در همه نقاط دنیا، به استثنای استرالیا و اراضی قطب جنوب گزارش شده است، ولی در بیشتر موارد مربوط به کشورهای در حال پیشرفت است، زیرا در این کشورها بیماری هاری در سگ کنترل نشده است. آمار سازمان‌های بین‌المللی نشان می‌دهد که ۹۹٪ موارد هاری در انسان ناشی از گاز گرفتن سگ است.

تعداد کل موارد هاری انسانی در کشورهای مختلف دنیا به طور کامل مشخص نیست و به دلیل عدم وجود گزارش‌های صحیح، رقم واقعی مرگ انسان ناشی از هاری چندین برابر بیش از گزارش هاری رسمی کشورها تخمین زده می‌شود. برای مثال، در سال ۱۹۶۴ از کالبد گشایی ۱۵۹۶ جسد در بیمارستان کالی (Cali) در کلمبیا، ۲۷ مورد از نظر هاری مثبت بود. بر اساس آمار سازمان جهانی بهداشت، سالانه متجاوز از ۶۰۰۰۰ نفر در

^۱ Rabies free

جهان جان خود را در اثر ابتلا به هاری از دست می‌دهند. از این تعداد بالغ بر ۳۰۰۰۰ نفر در هندوستان جان خود را در اثر ابتلا به این بیماری از دست می‌دهند، در حالی که گزارش‌های این کشورها به سازمان جهانی بهداشت ارقام بسیار کمتری را نشان می‌دهد. در سال ۱۹۸۰ میلادی مرگ انسان در اثر هاری در کشورهایی که هاری سگ به صورت بومی (اندمی) است، آمارگیری شد که حداقل آن در کشور کامرون (۴ در صد هزار نفر) و حداکثر در هندوستان (۳/۳ در صد هزار نفر) برآورد شده است.

چگونگی بروز بیماری

مطالعه‌هایی در زمینه‌ی بیماری هاری در سال‌های اخیر موجب شد که در خصوص ارتباط بین مواجهه، عفونت و بالاخره بروز بیماری مطالب بیشتری ارایه شود. در بیماری هاری هر تماسی منجر به مواجهه نمی‌شود و همه‌ی مواجهه‌ها نیز موجب عفونت نمی‌گردند. هنگامی که عفونت به وجود می‌آید، ممکن است از طریق عوامل ناشی از مایه کوبی متوقف شود یا پیشرفت کرده، موجب بروز نشانه‌های بالینی بیماری و بالاخره مرگ شود.

مواجهه

مواجهه مستلزم حضور ویروس بیماریزا (در بیشتر موارد در بزاق حیوان‌های گزنده) و نفوذ آن به داخل زخم یا غشای مخاطی است. سرایت بیماری به انسان، اغلب به دنبال گاز گرفتن حیوان‌های هار صورت می‌گیرد و به طور معمول شدت جراحات‌ها و محل آنها، واریته‌ی ویروس، مقدار آن در ایجاد عفونت و بروز بیماری نقش عمده‌ای دارند. گرچه مواجهه انسان از راه‌های غیر از گاز گرفتن حیوان‌های هار زیاد نیست، تماس‌های بدون گاز گرفتگی، نظیر خراش، لیسیدن، پیوند بافت‌های سخت (مانند قرنیه، کلیه، کبد، لوزالمعده، ریه، رگ)، استنشاق هوای بسیار آلوده به ویروس و مواجهه در آزمایشگاه‌ها می‌توانند موجب مواجهه و سرانجام عفونت و بالاخره ابتلا به هاری گردند. تا کنون ۸ نفر در جهان در اثر پیوند قرنیه آلوده به ویروس هاری جان خود را از دست داده‌اند. تزریق تصادفی ویروس زنده‌ی هاری موجب شده است که مواردی از هاری انسانی بروز کند. برای مثال، در سال ۱۹۶۰ میلادی در کشور برزیل به دنبال واکسیناسیون ۶۶ نفر با واکسن ضد هاری که حاوی ویروس زنده بود، تعداد ۱۸ نفر در اثر ابتلا به هاری فلجی جان خود را از دست دادند. در بین سال‌های ۱۹۷۸ تا ۱۹۸۸ میلادی ۶ نفر (در آمریکا یک نفر، در فرانسه یک نفر، در تایلند دو نفر و در هندوستان نیز دو نفر) به دنبال پیوند قرنیه، مبتلا به هاری شدند. مطالعه‌های بعدی نشان داد که علت مرگ دهندگان قرنیه، بیماری هاری بوده است. همچنین در سال ۱۳۷۳ شمسی، ۲ مورد هاری انسانی ناشی از پیوند قرنیه، در ایران اتفاق افتاده است. استنشاق هوای حاوی آئروسول‌های محتوی ویروس هاری نیز می‌تواند یکی دیگر از راه‌های آلودگی غیر گاز گرفتگی باشد. از ۱۹۵۰ به بعد در آمریکا، چهار مورد هاری انسانی از راه استنشاق هوای آلوده به ویروس هاری گزارش شده است. دو مورد مربوط به حضور دو نفر در غارهای فریو در آمریکا بوده است که بدون داشتن جراحاتی در بدن، در غار آلوده شده و در اثر ابتلا به هاری تلف شده‌اند. البته، در غارهای مذکور میلیون‌ها خفاش زندگی می‌کنند و درصد قابل توجهی از آنها ناقل ویروس هاری هستند. دو مورد دیگر تکنسین‌های آزمایشگاه هاری بودند که هنگام کار و بدون ایجاد جراحی

دچار هاری شدند. ابتلا به هاری از طریق استنشاق، در شرایطی ایجاد می‌شود که غلظت ویروس در هوا به حد بسیار بالایی برسد تا سرایت بیماری ممکن شود، وگرنه آلودگی از این راه در شرایط عادی آزمایشگاه‌های هاری بسیار ضعیف و توسط عده‌ای از دانشمندان تایید نشده است. مسیر اعصاب بویایی و گیرنده‌های حسی این سیستم به عنوان عوامل دخیل در انتقال ویروس به سیستم مرکزی اعصاب نشان داده شده اند. آلودگی از طریق خراش و لیسیدن مخاط ها، به ویژه زخم‌های باز توسط حیوان‌های مبتلا نیز یکی از راه‌های آلودگی غیر گاز گرفتگی است و موارد هاری انسانی ناشی از این نوع آلودگی گزارش شده است.

اولین مورد آلودگی از طریق خراش در ایران در سال ۱۳۶۹ مشاهده شد، به این ترتیب که یک تکنسین دامپزشکی هنگام معاینه، دست خود را در دهان گاوی که علائم فلجی داشته، فرو برد و پس از مدتی به هاری مبتلا شد. آزمایش FAT که پس از فوت از مغز وی به عمل آمد نیز هاری را تایید کرد.

بروز عفونت بدون علامت بالینی

به طور معمول آلودگی به ویروس هاری در شخص به یکی از سه حالت زیر منتج می‌شود: اول اینکه هیچ واکنش ایمنی شناختی یا بالینی ایجاد نمی‌شود. دوم اینکه آلودگی تبدیل به عفونتی بدون نشانه خواهد شد که با سنجش سرمی پادتن ضد هاری قابل تایید می‌باشد و این حالت در بعضی دامپزشکان و شکارچیان راکون آمریکا که از پیش سابقه‌ی واکسیناسیون ضد هاری نداشته‌اند، مشاهده شده است. البته در حیوان‌ها، عفونت بدون علامت بیشتر گزارش شده و در ایران نیز مواردی از این قبیل در روباه‌های کردستان مطالعه و تایید شده است. سومین حالت، شکل رایج با بروز علائم بالینی بیماری هاری است که به مرگ فرد منتهی می‌شود.

بروز بیماری

ابتلا به بیماری در اشخاصی که موجود هار آنان را گاز گرفته و به علت عدم درمان به بیماری هاری مبتلا می‌شوند، بسیار متفاوت است. این نسبت از ۰/۱ درصد در افرادی که جراحات‌های سطحی و کوچک دارند، ۱۵ تا ۴۰ درصد در ناحیه دست و ۵۰ تا ۸۰ درصد در کسانی که جراحات‌های شدید در ناحیه سر و صورت دارند متغیر است. در موارد مجروحیت توسط گرگ و عدم درمان، میزان مرگ و میر حتی تا ۸۰٪ گزارش شده است. با استفاده از پادتن‌های تک دودمانی و روش تعیین توالی ژنتیکی، سویه‌های متعددی از ویروس هاری کوچه بررسی شده و وارپته‌های متفاوتی مشخص شده است. امکان دارد که سویه‌های خاصی از ویروس موجب بروز شکل‌های مختلف هاری (خشمگین یا فلجی) در انسان شود. اکثر مبتلایان به هاری که در اثر گاز گرفتگی خفاش‌ها آلوده شده‌اند، دچار هاری فلجی می‌شوند. همچنین اشخاصی که در اثر پیوند قرنیه به هاری مبتلا شده‌اند در دوران بیماری خودنمایی‌های بالینی آنان شبیه علائم دهندگان قرنیه بوده است. عوامل شخصی در مجروح که "عوامل میزبان" نامیده می‌شوند، در سرایت بیماری نقش دارند. به بیان دیگر، برای بروز هاری در انسان توسط یک ویروس حیوانی باید سد بین گونه‌ای شکسته شود و ویروس در میزبان جدید تکثیر یابد (۱۹-۲۱). بنابراین، بر خلاف تصور عموم، انسانها حساسیت زیادی به هاری ندارند و به همین علت همه آلوده شدگان دچار هاری نمی‌شوند. در واقعاً تصادفی

کشور برزیل که پیش از این ذکر شد، با اینکه در تمام واکسن‌های تزریق شده به ۶۶ نفر، ویروس زنده به میزان مساوی بود، ۱۸ نفر مبتلا به هاری شدند و بقیه سالم ماندند. به طور کلی به نظر می‌رسد که علاوه بر حیوان گزنده، وارپته سوش هاری و میزان آن و همچنین نوع جراحات‌ها، عوامل میزبان در شخص مجروح، یعنی اختلاف‌های ژنتیکی، تعداد اعصاب سطحی در محل جراحی و ایمنی علیه هاری (پیشگیری از هاری قبل و بعد از آلودگی)، هر یک می‌توانند خطر ابتلا به هاری را تغییر دهند.

مراحل پنجگانه بیماری هاری

با وجود اینکه بیماری هاری چنانچه با علائم کلاسیک ظاهر شود قابل تشخیص است، در مواردی تشخیص در مراحل اولیه بیماری و شروع دوره بالینی با بیماری‌های دیگر اشتباه می‌شود. بطوری که در این حالت‌ها فقط در اواخر دوره بیماری یا حتی پس از مرگ تشخیص میسر می‌شود. آشنایی با مراحل مختلف بیماری هاری در انسان ممکن است بعضی از سردگمی‌ها و اشکال‌های تشخیصی را- که گهگاه این بیماری ایجاد می‌کند- از بین ببرد.

۱- دوره نهفتگی - دوره نهفتگی، فاصله بین آلودگی و نخستین نشانه‌ی دوره پیش آگهی است. طول دوره نهفتگی از سایر عفونت‌های حاد بسیار متغیرتر است. در این دوره، ویروس هاری در ماهیچه‌های سطحی محل گازگرفتگی تکثیر می‌کند و شخص آلوده به جز نشانه‌های جراحات‌های التیام یافته یا در حال التیام ناشی از گازگرفتگی توسط حیوان است، سالم به نظر می‌رسد. طول دوره نهفتگی به طور معمول بین ۳۱ تا ۹۰ روز است، ولی دوره کوتاهی از ۳۱ روز و طولانی‌تر از ۹۰ روز نیز مشاهده شده است. در ایران دوره نهفتگی حداقل ۱۰ روز و حداکثر ۵ سال گزارش شده است (مشاهده‌های انستیتو پاستور ایران). در سایر کشورها کوتاهترین دوره ۴ روز (آلودگی به ویروس ثابت هاری) و طولانی‌ترین دوره به طور استثنایی ۱۴ و حتی ۱۹ سال گزارش شده است. باید در نظر داشت در مواقعی که دوره ی نهفتگی طولانی شود، امکان دارد مجروح تاریخ دقیق گزیده شدن را فراموش کند. تفاوت‌ها در طول دوره نهفتگی با عامل‌هایی مانند نزدیکی محل گازگرفتگی به مرکز سیستم اعصاب، فراوانی رشته‌های عصبی^۱ محل جراحی، تعداد ویروس وارد شده در زخم در اثر گزش حیوان هار، سن و فراوانی رشته‌های عصبی و نزدیکی به مراکز اعصاب ارتباط دارد. پر عصب بودن و پوشیده نبودن صورت هنگام گازگرفتگی و در نتیجه شدت آلودگی جراحات‌های آن موجب بروز بیماری با دوره ی نهفتگی کوتاه است. عده‌ی کمی از پژوهشگران ارتباط بین طول دوره نهفتگی و محل آسیب را صحیح نمی‌دانند. در کودکان طول دوره نهفتگی کوتاهتر از بزرگسالان است و این امر شاید به این علت است که زخم‌های ایجاد شده در بیشتر موارد در کودکان زیادتر و شدیدتر از بزرگسالان است و در نتیجه ویروس زیادتری وارد بدن مجروح می‌شود. در مواقعی که علت ابتلا به هاری آلودگی با ویروس ثابت هاری باشد، دوره‌ی

^۱ Innervations

نهفتگی کوتاه‌تر است. به همین علت، دوره‌ی نهفتگی در ۱۸ نفر که در برزیل در اثر تزریق واکسن ضد هاری دچار این بیماری شدند، ۴ تا ۱۳ روز و به طور متوسط ۸ روز بود.

۲- پیش آگهی و علایم اولیه - در پایان دوره‌ی نهفتگی، ویروس هاری به عقده‌های عصبی - ماهیچه‌ای یا انتهای اعصاب حرکتی سطحی نفوذ کرده، به طرف نخاع و مرکز سیستم اعصاب حرکت می‌کند. به طور معمول در زمان آشکار شدن علایم که پایان دوره‌ی نهفتگی و شروع دوره‌ی پیش آگهی است، ویروس هاری با عیار بالا در مرکز سیستم اعصاب ظاهر می‌شود. در نیمی از بیماران علایم اولیه هاری غیر اختصاصی است و به صورت بی حالی، تب، لرز و خستگی ظاهر می‌شود، و گاهی نیز به شکل اختلال در دستگاه تنفسی (گلودرد، سرفه و تنگی نفس) یا در دستگاه گوارش (بی اشتها، اشکال در بلع، تهوع و استفراغ، دردهای شکمی و اسهال) یا در دستگاه عصبی مرکزی (سر درد، سرگیجه، نگرانی و ترس، تحریک پذیری و عصبی بودن) هستند. علایم اولیه غیر اختصاصی ممکن است تا ۱۰ روز پیش از اختلالات عصبی ادامه یابد. در این حالت‌ها، تشخیص‌های اولیه در بیشتر موارد عفونت‌های معمولی (ویروسی یا باکتریایی) مانند آنفولانزا، سرما خوردگی و گاستروانتریت خواهد بود. هر چه بیماری پیشرفت کند علایم غیر طبیعی دیگری ظاهر می‌شود (عدم آرامش، ترس از نور، نفوذ غیر طبیعی آلت تناسلی، افزایش میل جنسی، بی خوابی، دیدن کابوس و افسردگی) که موجب تشخیص‌هایی مانند آنسفالیت یا اختلال‌های روانی خواهند شد. تنها علامت اختصاصی که در این دوره وجود دارد درد یا اختلال‌های حسی نظیر سوزش، بیحسی و گاهی مور مور شدن و خارش در محل گازگرفتگی است. این علامت در ۱۶ تا ۸۰ درصد از موارد هاری انسانی مشاهده می‌شود.

۳- دوره حاد عصبی - دوره‌ی حاد عصبی هنگامی شروع می‌شود که علایم واقعی اختلال‌های اعصاب بر دیگر علایم بالینی بیمار غلبه کند. اگر در این مرحله، تکاپو و تحرک‌های زیاد بدن از علایم مشخصه باشد، بیماری به صورت هاری خشمگین ظاهر می‌شود، ولی وقتی فلج اولین علامت باشد، بیماری شکل هاری فلجی و آرام را خواهد داشت. تب، اختلال‌های حسی، سفتی پشت گردن، انقباض‌های ماهیچه‌ها، تشنج، تنفس عمیق و طولانی، خروج بزاق نسبتاً فراوان و کف آلود از دهان، علایمی است که می‌تواند در هر دو شکل بیماری وجود داشته باشد. در شکل خشمگین بیماری، مغز بیش از نخاع درگیر خواهد شد، در حالی که در شکل آرام بیماری، اغلب عکس آن است.

۳-۱- هاری تهاجمی^۱: در حدود ۸۰٪ بیماران هاری بصورت خشمگین ظاهر می‌شود. تظاهرات بیماری در این حالت آغازی همراه با یک یا چند علامت از تحرک‌های زیاد نظیر عدم آرامش با توهم‌ها و نگرانی، دست و پا زدن، دودیدن، گاز گرفتن و دیگر رفتارهای غیر طبیعی دارد. یکی از علایم اختصاصی این دوره هیدروفوبی یا ترس از آب است. نسبت افرادی که هیدروفوبی مشخص از خود نشان می‌دهند، بین ۱۷ تا ۸۰ درصد بیماران متغیر است. در فاز آنسفالیتیک بیماری، بیماران دوره‌هایی از آشفتگی و تحریک پذیری

^۱ Furious rabies

شدید در فواصل مختلف نشان می‌دهند. این جنبه‌ها نمایانگر درگیری مغز با عفونت است. دوره‌های مذکور ممکن است با گیجی، توهم، تلامپ، و رفتار پرخاشگرانه همراه باشد که می‌تواند خود بخود و یا در اثر محرک‌های لمسی، شنوایی، بینایی و یا بویایی آغاز شود. معمولاً طول دوره‌های مذکور هر بار ۱ تا ۵ دقیقه است و در فاصله‌ی دو دوره حال بیمار نسبتاً خوب به نظر می‌رسد. گاز گرفتن توسط بیمار مبتلا به هاری گزارش شده ولی عمومیت ندارد. ترس از آب با درخواست از بیمار که بزاق خود را فرو ببرد، و ترس از هوا^۱ با دمیدن هوا به بیمار نشان داده می‌شود.

در جریان این دوره شعور بیمار در نوسان است. مراحل‌ی همراه با اضطراب شدید ظاهر می‌شود که به افسردگی می‌انجامد. با وجود اینکه سیستم اعصاب مرکزی به شدت متاثر است، آزمایش‌های معمولی سیستم عصبی بیمار نتایج غیر طبیعی نشان نمی‌دهند. غیر از موارد استثنایی که به مرگ ناگهانی منجر می‌شود، به طور معمول فلجی عارض می‌شود و فکر و شعور بیمار مختل و اختلال حواس، عدم جهت‌یابی و گیجی مقدمه ورود به دوره‌ی اغما خواهد بود. دوره‌ی عصبی حاد ۲ تا ۷ روز طول می‌کشد و به اغما یا مرگ به علت وقفه‌ی دستگاه تنفسی منجر می‌شود. دوره‌ی حاد عصبی در هاری فلجی طولانی‌تر است.

۳-۲- هاری فلجی: این شکل در ۲۰٪ بیماران با علامت مشخصه‌ی فلجی ظاهر می‌شود. در این بیماران در مقایسه با هاری خشمگین، حواس آسیب نمی‌بینند. افرادی به این شکل بیماری مبتلا می‌شوند در مواردی که با سویه‌های هاری خفاش‌ها یا به ویروس ثابت هاری آلوده شده باشند بیشتر دیده می‌شوند. در این بیماران ضعف، سستی، گاهی از بین رفتن رفلکس، همراه فلجی ظاهر می‌شود. با پیشرفت بیماری فلجی نیمه تحتانی^۲، فلجی سه‌گانه^۳ و یا فلجی چهارگانه^۴ خودنمایی می‌کند و بیماری گاهی به صورت فلجی قرینه پیشرونده از نوع گیلن باره، مشاهده و با این سندرم اشتباه می‌شود. درگیری اسفنکتر بویژه همراه با بی‌اختیاری ادرار در هاری پارالیتیک دیده می‌شود که از تظاهرات بالینی سندرم گیلن باره نیست. هیدروفوبی و خودنمایی‌های خشمگین نیز گاهی وقت‌ها در بیماران دیده می‌شود. به طور معمول طول مراحل انکوباسیون بیماری مشابه ولی دوره‌ی بیماری در هاری فلجی طولانی‌تر از هاری خشمگین است.

۴-اغما- در پایان دوره‌ی حاد عصبی، دوره‌های تنفس‌های شدید و طولانی و پیامد آن فلج عمومی بدن و بالاخره اغماء غیر قابل تشخیص از آنچه که در سایر آنسفالیت‌ها ظاهر می‌شود، مشاهده می‌شود. در جریان اغما اگر مراقبت‌های شدید انجام نشود، وقفه‌ی تنفسی چند ساعته رخ می‌دهد. اگر برای تنفس به بیمار کمک شود، ممکن است از وقفه‌های تنفسی پیشگیری شود و برای هفته‌ها یا بیشتر زنده بماند، ولی در غیر این صورت اغما به مرگ منجر می‌شود.

¹ Airopophobia

² Paraplegia

³ Triplegia

⁴ Quadriplegia

۵-مرگ - اگر انسان مبتلا به هاری به طور کامل مراقبت نشود، در هفت روز اول بیماری می‌میرد که این امر به طور معمول ناشی از عدم توانایی در تنفس و ایست قلبی است. در بیست سال اخیر در آمریکا با مراقبت‌های شدید از بیماران دچار هاری، متوسط عمر آنان، طولانی‌تر شده و تا ۱۶/۵ روز رسیده است و به طور معمول در این بیماران که تحت مراقبت شدید هستند، بیماری و عوارض آن به بیشتر اندام‌ها، آسیب وارد می‌آورد و در بیشتر موارد توقف فعالیت مغزی و قلبی - عروقی موجب مرگ آنان خواهد شد. در تاریخچه‌ی بیماری هاری تا کنون یازده مورد بهبود از بیماری گزارش شده است، ولی در همه موارد عوارض نورولوژیک متوسط تا شدید در بیماران باقی مانده است. برای تایید بیماری، ویروس هاری در هیچ یک از سه مورد فوق از بیماران جدا نشده، گزارش‌دهندگان تنها وجود پادتن ضد هاری با عیار بالا در سرم خون و مایع نخاع آنان را دلیل بر بیماری دانسته‌اند. بنابراین، پاسخ ایمنی قوی میزبان در پاکسازی محیطی ویروس نقش اساسی داشته است (A).

تشخیص آزمایشگاهی

حفاظت و ایمنی: بیماری هاری دارای بیشترین میزان مرگ در بین بیماری‌های عفونی است، به همین علت ایمنی در حین کار با لیسوویروس‌ها دارای اهمیت فراوانی است. به طور کلی شرایط حفاظت و ایمنی در سطح ۲ برای کارهای آزمایشگاهی نظیر تشخیص و کار با حیوانات مناسب است. در صورتی که کار با غلظت‌های بالای ویروس باشد، سطح ایمنی ۳ توصیه می‌شود. علاوه بر امکانات ایمنی در کار، احتیاط‌های کافی در حین کار و اکسیژناسیون قبل از آلودگی برای پرسنل آزمایشگاه لازم است. در مواردی که امکان پراکنده شدن آئروسول در هوا زیاد باشد (مانند بکارگیری اره برقی جهت باز کردن جمجمه) یا در آزمایشگاه‌هایی که مسئولیت تهیه مقادیر زیاد ویروس هاری و به خصوص ویروس تغلیظ شده را دارند، حفاظت و ایمنی سطح ۳ توصیه می‌شود و تمام احتیاط‌های لازم برای کار با عوامل بیماریزا باید در نظر گرفته شود.

انتقال نمونه‌ها: برای جلوگیری از آلودگی‌های احتمالی نمونه‌ها باید برای تشخیص هاری طبق مقررات ملی و بین المللی ارسال شود. نمونه‌های تشخیصی باید یخ زده یا در حرارت عادی در محلول فیزیولوژی محتوی گلیسرین ۵۰٪ ارسال شوند. مشاوره با دواير مسئول در این ارتباط الزامی است. حتی در مواردی که تشخیص بالینی بیماری در مبتلایان به هاری انجام یابد، تایید بیماری در انسان یا حیوانی که از هاری مرده است به کمک روش‌های متداول در آزمایشگاه ثابت می‌شود.

بافت شناسی (هیستولوژی): همانگونه که در تاریخچه‌ی بیماری آمد، ویروس هاری ضایعه‌هایی در سیتوپلاسم نورون‌های مبتلایان ایجاد می‌کند که به نام کاشف آن اجسام، نگری نامیده شده است. این اجسام با رنگ آمیزی‌هایی نظیر سلرز (Sellers) یا مان (Mann) در زیر میکروسکوپ معمولی قابل تشخیص هستند. حساسیت این روش آزمایشگاهی حدود ۸۰٪ است. بنابراین، به تازگی در آزمایشگاه‌های هاری، کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد (A).

روش پادتن فلورسانت (FAT): روش پادتن فلورسانت. روش انتخابی و اختصاصی‌ترین آزمایش برای تشخیص ویروس هاری در بافت‌های مغز و غدد بزاقی است. از این روش می‌توان به منظور تشخیص هاری قبل از مرگ نیز با آزمایش لام‌های تهیه شده از قرنیه و پوست استفاده کرد. البته آزمایش قبل از مرگ و حتی ساعت‌های آخر حیات در صورت مثبت بودن نشانگر بیماری هاری است، ولی منفی بودن نتیجه آزمایش، وجود بیماری را نفی نمی‌کند (۳۵).

Rapid Rabies Enzyme Immuno Diagnosis (RREID): این طریقه که همانند روش FAT و یا نوربلاستوما حساس و اختصاصی است، از دهه ۸۰ متداول شده، بیشتر در مطالعه‌های اپیدمیولوژی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

جدا کردن ویروس: برای جدا کردن پادگن‌های هاری از تزریق داخل مغزی حیوان‌های آزمایشگاهی، بخصوص نوزاد موش و همچنین به کار بردن کشت سلول‌های حساس نظیر نوربلاستوما موش استفاده می‌شود.

تشخیص پادتن ضد هاری: تشخیص پادتن هاری ممکن است در بیمارانی که از قبل علیه هاری واکسینه نشده اند، موید وقوع بیماری باشد. پادتن خنثی‌کننده ویروس در هفته‌ی اول که علائم بیماری ظاهر می‌شود بندرت وجود دارد، اما در اغلب انسان‌های هار در صورت زنده ماندن، در جریان دومین هفته‌ی بیماری قابل اندازه‌گیری است. در این موارد عیار پادتن از عیار افرادی که علیه هاری واکسینه شده‌اند، بسیار بالاتر است. ۲ تا ۷ روز پس از ظهور پادتن در سرم خون بیماران می‌توان آن را در مایع نخاع نیز جستجو کرد، ولی چون بیماران به ندرت تا هفته‌ی سوم زنده می‌مانند، این روش در همه‌ی بیماران قابل استفاده نیست. البته باید دانست در مایع نخاعی اشخاصی که بطور معمول علیه هاری واکسینه می‌شوند، پادتن وجود ندارند.

روش PCR: در این روش ژنوم ویروس هاری جدا می‌شود و با استفاده از آنزیم ترانس کریپتاز معکوس^۱ به cDNA تبدیل می‌شود. cDNA حاصل شده در دستگاه ترموسایکلر با استفاده از آنزیم Taq Polymerase ازدیاد می‌شود و سپس بر روی ژل الکتروفورز شناسایی می‌شود. این روش بسیار حساس و سریع می‌باشد، بنابراین، برای تشخیص پیش از مرگ بر روی نمونه‌های بزاق یا پوست بسیار کارآمد است. از این روش علاوه بر تشخیص، برای تایپینگ و مطالعه‌های اپیدمیولوژی هاری استفاده می‌شود (۳۵).

^۱ Reverse Transcriptase

روش‌های تشخیص آزمایشگاهی هاری در انسان

حساسیت روش‌های تشخیص هاری بر حسب مرحله بیماری، وضعیت آنتی بادی، وجود ویروس در بافت مورد آزمایش و بالاخره پرسنل آموزش دیده‌ی آزمایشگاه متغیر است. به همین مناسبت نتیجه‌ی آزمایش، بیماری هاری را تایید می‌کند ولی نتیجه‌ی منفی آزمایش، بیماری را نفی نمی‌کند. آنتی ژن ممکن است با بکارگیری روش FAT از نمونه بیوپسی پوست بیمار، تشخیص داده شود. معمولاً بیوپسی پوست از ناحیه‌ی پشت گردن^۱، تهیه می‌شود. آزمایش FAT از گستره‌های تهیه شده از قرنیه به‌ندرت قابل اعتماد است. بر اساس نظر سازمان جهانی بهداشت، استاندارد طلایی تشخیص هاری پس از مرگ، مشاهده مستقیم آنتی ژن‌های ویروس با روش ایمونوفلورسانس مستقیم است. از نمونه‌ی بزاق و بعضی ترشحات بیمار هار نظیر اشک، مایع نخاعی با روش تزریق داخل مغزی به موش آزمایشگاهی یا به کار بردن سلول‌های نوروبلاستوما می‌توان ویروس را جدا کرد. معمولاً آنتی بادی خنثی‌کننده در سرم یا مایع نخاع بیمار هار، حدود هشتمین روز بیماری ظاهر می‌شود. در مواقعی که روش RFFIT مقدر نیست، می‌توان از روش ELISA برای مشخص کردن آنتی بادی آنتی گلیکوپروتئینی استفاده کرد. در تشخیص پیش از مرگ، روش PCR را نیز می‌توان برای تشخیص آنتی ژن در نمونه‌های بزاق، مایع نخاعی، اشک، بیوپسی پوست گردن و ادرار به کار برد. مایع نخاعی برای وجود پادتن ضد هاری نیز بررسی می‌شود اما بدلیل تاخیر در سروکانورژن، تست‌های سرولوژیک ارزش چندانی در تشخیص پیش از مرگ ندارند. از آن جایی که در این روش‌ها نتایج مثبت و یا منفی کاذب به دست می‌آید، هیچکدام از این تست‌ها به تنهایی برای تشخیص آزمایشگاهی کافی نیست.

از تکنیک‌های جدید تر در تشخیص آنتی ژن هاری در نمونه می‌توان به روش مستقیم ایمنوهیستوشیمی سریع^۲ یا dRIT اشاره کرد. اساس این روش تشخیص نوکلئوپروتئین هاری در سوسپانسیون مغزی بوسیله مخلوط خالص و بسیار غلیظی از پادتن‌های تک دودمانی است. صحت این روش تا ۱۰۰٪ با روش ایمونوفلورسانس مستقیم همخوانی دارد. روش دیگر عبارت از rapid immunodiagnostic test یا RIDT است که اساس آن ایمونوکراتوگرافی می‌باشد. از برتری‌های این روش که یک مرحله‌ای و تست نواری است، عدم نیاز به تجهیزات آزمایشگاهی می‌باشد. علیرغم حساسیت بالای این روش، اختصاصیت آن نیاز به بهبود دارد.

روش real-time PCR، روش دیگری است که برتری فراوانی نسبت به PCR معمولی دارد. این روش، ضمن غلبه بر احتمال آلودگی متقاطع که در PCR وجود دارد، از امکان مقایسه کمی و نیز حساسیت بسیار بالا برخوردار می‌باشد. در یک مطالعه نشان داده شده که Real-Time PCR در نمونه‌های مایع نخاع ۴۵/۵٪ بیوپسی پوست گردن ۶۰٪ و بزاق ۸۶٪ مثبت بوده است و لذا با مجموع سه نمونه، این روش تا ۸۵٪ صحت پاسخگویی دارد.

درمان پس از مواجهه بر علیه هاری

برای هاری هیچ درمان دارویی وجود ندارد، به نحوی که پس از بروز علائم بیماری، مرگ فرد مبتلا حتمی است. منظور از درمان ضد هاری پس از مواجهه این است که، بلافاصله پس از مواجهه درمان موضعی محل زخم و

^۱ Nuchal

^۲ Direct Rapid Immunohistochemical Test

همچنین تزریق واکسن (به تنهایی یا به همراه ایمنوگلوبولین ضد هاری) انجام شود. نیاز به استفاده از سرم ضد هاری به شدت جراحات ناشی از مواجهه فرد با حیوان مهاجم بستگی دارد. لوئی پاستور در سال ۱۸۸۵ برای اولین بار موفق شد بر علیه هاری، واکسن تهیه نماید. این واکسن حاوی ویروس زنده ضعیف شده بود که از نخاع خرگوش فراهم آمده بود. بعد از پاستور، واکسن‌های دیگری مورد استفاده قرار گرفت که در بدو امر همگی حاوی ویروس زنده بودند، ولی بعدها با استفاده از بتا پروپیولاکتون به صورت واکسن کشته عرضه شدند. این واکسن‌ها که از بافت‌های عصبی حیوان‌ها تهیه می‌شد، پس از واکسیناسیون، واکنش‌های عصبی ایجاد می‌کردند. امروزه استفاده از واکسن‌های بافت عصبی توسط سازمان جهانی بهداشت منع شده است. پس از موفقیت تکثیر ویروس هاری بر روی کشت سلول جانوری، در دهه‌های اخیر برای احتراز از واکنش‌های نامطلوب از واکسن‌هایی که بر پایه کشت سلول یا با استفاده از جنین مرغ تولید می‌شوند برای درمان ضد هاری استفاده می‌شود. این واکسن‌ها بطور کلی cell culture and embryonated egg-based rabies vaccines یا CCEEVs نام دارند. سه نوع از این واکسن‌ها که در حال حاضر به عنوان واکسن‌های انتخابی برای واکسیناسیون پیشگیرانه و همچنین در پروفیلاکسی پس از مواجهه در انسان بکار می‌روند عبارتند از :

- واکسن ضد هاری (Human Diploid Cell Vaccine) HDCV (i i)
- واکسن ضد هاری (Vero Rabies Vaccine) VERO
- واکسن ضد هاری (Purified Chicken Embryo Cell Culture) PCEC

در کشورهایی که هاری جنبه عمومی (اندمی) دارد، هرگونه گاز گرفتگی به وسیله حیوان به خصوص حیوان‌های وحشی باید مشکوک به هاری تلقی شود و بی‌درنگ برای درمان ضد هاری پس از مواجهه اقدام شود، مگر اینکه وجود هاری در حیوان مذکور با روش صحیح منتفی شود. نکته مهم در درمان پس از مواجهه. شستشوی زخم‌ها و پرهیز از بخیه آنهاست. اگر در ساعت‌های اولیه رویداد هار گزیدگی، محل گازگرفتگی با آب و صابون به طور مکرر و دست کم به مدت ۱۵ دقیقه بطور عمقی شستشو شود و ویروس هاری وارد شده از محل زخم خارج خواهد شد. بعد از شستشو می‌توان از ضد عفونی کننده‌ها مانند الکل ۷۰٪ یا محلول ید استفاده کرد و زخم‌ها را پانسمان نمود. در صورت لزوم، درمان ضد کزاز و به کار بردن داروهای ضد میکروبی نیز توصیه می‌شود. باز بودن زخم و بخیه نکردن آن امری ضروری است. البته در مورد زخم‌های عمیق که سرخرگ‌های خونریزی‌دهنده دارند، بطور استثناء می‌توان شریان خونریزی‌دهنده را بخیه نمود ولی قبل از آن باید سرم ضد هاری یا ایمنوگلوبولین اختصاصی ضد هاری را درون زخم بکار برد. هنگام درمان اختصاصی ضد هاری رعایت چند نکته لازم است: ۱- در هر نوع گزیدگی توسط حیوان‌های وحشی درمان توأم با ایمنوگلوبولین و واکسن ضد هاری انجام گیرد. ۲- برای مجروحانی که در اثر گازگرفتگی حیوان‌های اهلی در سر و صورت، گردن و یا نوک انگشتان جراحات‌های متعدد و عمیق ایجاد شده باشد، درمان توأم (ایمنوگلوبولین به اضافه واکسن) ضروری است. ۳) هنگامی که گاز گرفتن حیوانات اهلی موجب خراش زخم سطحی شود، تنها واکسن ضد هاری کافی است. ۴) اگر حیوان‌های گزنده سگ یا گربه باشند، در صورت امکان باید آنها را ۱۰ روز تحت مراقبت انجام داد چون در صورتی که در پایان این دوره حیوان سالم باشد، ادامه درمان ضرورتی ندارد. ۵) اشخاصی که از قبل با واکسن تهیه شده روی سلول، علیه هاری واکسینه شده یا به دنبال

آلودگی درمان شده‌اند ضعف سیستم ایمنی ندارند، در صورتی که دوباره مورد گازگرفتگی قرار گیرند، نیازی به تزریق سرم یا گاماگلوبولین اختصاصی ضد هاری ندارند و تزریق دو نوبت واکسن ضد هاری سلولی به فاصله ۳ روز کافی است.

برای ایجاد ایمنی غیر فعال، سه محصول بیولوژیک عرضه شده است:

- ایمونوگلوبولین ضد هاری انسانی (HRIG)
- ایمونوگلوبولین ضد هاری اسبی (ERIG)
- ایمونوگلوبولین ضد هاری اسبی بسیار خالص شده [F(ab')₂]

ایمونوگلوبولین ضد هاری اسبی (هترولوگ) را باید در یک نوبت و به مقدار ۴۰ واحد بین المللی، برای هر کیلو گرم وزن بدن و ۲۰ واحد بین المللی برای هر کیلوگرم وزن بدن از ایمونوگلوبولین ضد هاری انسانی (همولوگ) تجویز نمود. اولین نوبت واکسن ضد هاری همراه با ایمونوگلوبولین ضد هاری در موضع دیگر از بدن، داخل ماهیچه (غیر از ماهیچه دلتوئید بازو) تزریق می‌شود. واکسیناسیون ضد هاری در روزهای صفر، ۳، ۷، ۱۴ و ۳۰ پس از حیوان گزیدگی انجام می‌شود.

باید در نظر داشت اگر قصد بر این است که به مجروحان، ایمونوگلوبولین ضد هاری هترولوگ تجویز شود، باید قبل از تجویز سرم، چگونگی حساسیت فرد مجروح مشخص شود. در مورد مایه کوبی زنان باردار و کودکان هیچ گونه منعی وجود ندارد. در هیچ مورد نباید فرد حیوان گزیده را به علت تاخیر در مراجعه به پزشک از درمان اختصاصی ضد هاری محروم کرد. کمیته‌ی کارشناسان هاری سازمان جهانی بهداشت به منظور راهنمایی بیشتر در درمان ضد هاری پس از آلودگی، مجروحان را در سه گروه تقسیم بندی کرده، برای هر گروه توصیه‌های خاصی نموده است.

به کارگیری واکسن ضد هاری برای ایجاد ایمنی فعال

روش داخل عضلانی

واکسن‌های کشت سلولی یا تهیه شده در تخم مرغ جنین‌دار باید دارای حداقل پتانسی ۲/۵ واحد بین المللی در هر دوز بوده و باید به روش‌های زیر به کار روند:

- **روش ۵ دوز داخل عضلانی (روش Essen):** یک دوز از واکسن داخل عضلانی در روزهای صفر، ۳، ۷، ۱۴ و ۲۸ در ناحیه ماهیچه‌ی دلتوئید بازو تزریق می‌شود. دوز کودکان در ماهیچه‌ی کناری ران تزریق می‌شود. واکسن هرگز نباید در ناحیه‌ی گلوئیتال (سُرین) تزریق شود.
- **روش ۱-۱-۲ داخل عضلانی:** در روز صفر (نخستین مراجعه پس از گزش) یک دوز از واکسن داخل عضلانی در بازوی چپ و یک دوز در بازوی راست (ناحیه‌ی دلتوئید) تزریق می‌شود و در روزهای ۷ و ۲۱، هر نوبت یک دوز از واکسن در یک بازو (ناحیه‌ی دلتوئید) تزریق می‌شود. در این روش، مجروح در مقایسه با روش قبل دو بار کمتر به درمانگاه مراجعه می‌کند و یک دوز واکسن نیز کمتر دریافت می‌کند.

روش‌های داخل جلدی

- **روش صلیب سرخ تایلند (Thai Red Cross) (۲-۲-۲-۰-۲):** در این روش یک دوز از واکسن به حجم ۰/۱ میلی لیتر داخل جلدی در قسمت بالای هر دو بازوی راست و چپ در روزهای صفر، ۳، ۷، و ۲۸ تزریق می‌شود. در موقع تزریق داخل جلدی باید برآمدگی مشخص و قابل لمس ایجاد شود. در مواقعی که تزریق اشتباه زیر جلدی یا داخل عضلانی انجام شده، باید دوز جدیدی داخل جلدی تزریق شود. در حال حاضر دو واکسن ضد هاری Vero و PCEC دارای pre-qualification سازمان جهانی بهداشت توسط آن سازمان برای این روش مناسب شناخته شده‌اند. روش داخل جلدی سبب صرفه جویی قابل توجهی در مصرف واکسن می‌شود. لکن محدودیت‌های خاص خود را دارد، از جمله برای افراد دارای ضعف سیستم ایمنی توصیه نمی‌شود.

- **روش ۸ نقطه داخل جلدی (۸-۰-۴-۱-۱):** در این روش که در هند ابداع شده است، روز صفر، ۰/۱ میلی لیتر از واکسن داخل جلدی در هشت نقطه مختلف (بالای بازوها، کنار ران، ناحیه ی کتف‌ها و دو طرف پایین شکم) و روز ۷ مقدار ۰/۱ میلی لیتر از واکسن در چهار نقطه (بالای بازوها در ناحیه دلتوئید و پهلوی ران‌ها) داخل جلدی تزریق می‌شود. روزهای ۲۸ و ۹۰ نیز مقدار ۰/۱ میلی لیتر واکسن داخل جلدی تزریق می‌شود. برای این روش واکسن‌های HCV و PCEC مناسب تشخیص داده شده است.

روش‌های تزریق داخل جلدی باید به وسیله ی پرسنل تعلیم دیده انجام شود. واکسن‌ها پس از حل شدن در محلول مربوطه در حرارت ۲+ تا ۸+ سانتیگراد در یخچال نگهداری و هرچه زودتر (حداکثر تا ۶ ساعت پس از حل شدن)، باید مصرف شود.

درمان ضد هاری پس از مواجهه در اشخاص آلوده به HIV و مبتلایان به ایدز

مطالعات متعدد در بیماران مبتلا به ایدز نشان داده است که به علت کمبود تعداد CD4 در این بیماران پس از واکسیناسیون علیه هاری آنتی بادی خنثی کننده به مقدار کم در سرم خون آنها ایجاد می‌شود. در بعضی موارد پادتن مذکور آنقدر کم است که قابل شناسایی نیست. به طور کلی در این مجروحین و سایر مجروحینی که دارای نقص در سیستم ایمنی هستند به کار بردن موضعی ایمونوگلوبولین زدهاری در زخم‌ها (به صورت انفیلتراسیون) قویا توصیه می‌شود. این مجروحین حتی اگر به علت نحوه جراحات حاصل از حیوانات مشکوک به هاری در گروه II جدول راهنمایی درمان زدهاری قرار دارند، بایستی ایمونوگلوبولین زدهاری علاوه بر یک دوره کامل واکسن زدهاری دریافت نمایند.

واکسن هاری و شکست درمان پس از مواجهه

در دهه ۴۰ میلادی، انتشار تجربه‌های سالها درمان ضد هاری در انستیتو پاستور ایران نشان داد که واکسیناسیون تنها قادر به نجات جان مجروحانی که موجود هاری آنان را گاز گرفته و در سرو صورت زخم‌های عمیق و متعدد

دارند، نمی باشد. این مجروحان که اغلب توسط گرگ هار گاز گرفته شده بودند در جریان دوره واکسیناسیون یا چند روز پس از خاتمه آن فوت می کردند. این نقص را پژوهشگران انستیتو پاستور ایران در سال ۱۹۴۷ میلادی (شمسی ۱۳۲۶) به اطلاع پژوهشگران دیگر جهان رساندند و از آن پس تلاش پیگیری برای رفع آن به عمل آمد و نتیجه آن در سال ۱۹۵۵ (شمسی ۱۳۳۴) با عنوان اثر درمان قاطع ضد هاری با روش سروواکسیناسیون در هار گزیدگان گزارش شد. در حال حاضر در همه مراکز ضد هاری جهان از این روش که توسط کمیته کارشناسان هاری سازمان جهانی بهداشت تأیید شده است مورد استفاده قرار می گیرد. امروزه شکست درمان پس از مواجهه، زمانی که یک بیمار علیرغم دریافت درمان می میرد در میان ۲۰ میلیون درمان شدگان سالانه در جهان پدیده‌ای بسیار نادر است. اکثر آنها نیز مربوط به انحراف از پروتوکول درمانی توصیه شده توسط سازمان جهانی بهداشت هستند. این انحرافات منجر به مرگ، اغلب به دلیل تاخیر در مراجعه به مراکز درمانی، نبود یا کمبود سرم ضد هاری یا تزریق ناصحیح آن در زخم، رسیدگی ناصحیح اولیه به زخم، و یا کیفیت پایین واکسن هستند.

پیشگیری هاری قبل از آلودگی

ایجاد ایمنی قبل از آلودگی^۱ یا به عبارتی واکسیناسیون ضدهاری به عنوان پیشگیری در مورد افرادی مانند کارکنان آزمایشگاه‌های هاری و افراد شرکت کننده در برنامه‌های مبارزه و کنترل هاری ضروری است. دامپزشکان، جنگلبانان، کارکنان کشتارگاه‌ها، افرادی که به کشورهای با شیوع بالا سفر می کنند و به طور کلی همه‌ی افرادی که ممکن است به نحوی به ویروس هاری آلوده شوند، به شدت توصیه شده است.

در کشور هایی که توصیه‌های سازمان جهانی بهداشت را به کار می برند، واکسیناسیون قبل از آلودگی در روزهای صفر (اولین روز مراجعه)، ۷، ۲۸ و به دنبال آن یک نوبت تزریق یادآور سال بعد انجام می شود. سپس هر دو یا سه سال یکبار، یک نوبت واکسن یادآور تزریق می شود. در صورت وجود امکانات آزمایشگاهی میتوان پادتن ضد هاری را در افراد واکسینه اندازه گیری کرد و چنانچه عیار آن کمتر از ۰/۵ واحد بین المللی در هر میلی لیتر سرم باشد تزریق مجدد واکسن ضروری است.

مراقبت از بیماران هار بستری در بیمارستان

دوره بالینی بیماری خواه با حالت هیجانی یا فلجی آغاز شود، کوتاه است. بیماران معمولاً هوشیارند و اکثراً از طبیعت بیماری خود، آگاهند. این بیماران به شدت مضطرب هستند بویژه وقتی هیجان نشان غالب بیماری باشد. به علت خطر انتقال بیماری از طریق تماس، بیماران را باید در اتاق انفرادی (ایزوله) نگهداری کرد و ضمن مراقبت‌های پزشکی مناسب، مسکن کافی برای آرام کردن بیمار به کار برد. تزریقات مکرر داخل رگی مورفین یا بنزودیازپین‌ها می تواند اضطراب و هیجان شدید در بیماران مبتلا به هاری خشمگین را آرام کند. هنگامی که هاری تشخیص قطعی داده شد، با توجه به مرگ حتمی بیمار، تمرکز درمان باید روی آسایش بیمار با آرامبخش‌های

^۱ Pre-exposure Immunization

سنگین مانند باربیتورات‌ها و مورفین باشد. از لوله‌گذاری و اقدامات پشتیبانی از حیات^۱ پرهیز شود. معمولاً مراقبت از بیمارانی که در آن‌ها تشخیص هاری داده شده است، نه تنها باعث اضطراب در کادر پزشکی و پرستاران می‌شود بلکه در محیط بیمارستان و عموم پرسنل ایجاد نگرانی می‌نماید. در حالی که برای کادر پزشکی مسوول مراقبت از بیمار هار، خطر بیش از سایر عفونت‌های ویروسی و باکتریایی نیست. پرسنل مسوول مراقبت از این بیماران باید از گان و عینک‌های ایمنی، ماسک و دستکش استفاده نمایند و در صورت مواجهه با نمونه‌های آلوده‌ی بیمار هار باید واکسیناسیون پس از مواجهه، دریافت نمایند. ویروس هاری در خون ظاهر نمی‌شود و به تواتر در بزاق، مایع مغزی-نخاعی، ادرار و در برخی از بافت‌های دیگر، ظاهر می‌شود. در بخش‌های عفونی بیمارستان‌هایی که امکان پذیرش بیمار هار وجود دارد، برای پرسنل مسوول مراقبت، واکسیناسیون ضد هاری به عنوان ایمنی قبل از آلودگی توصیه می‌شود. در مواردی لازم است اطرافیان بیمار که با وی تماس نزدیک داشته‌اند نیز درمان پس از مواجهه دریافت نمایند.

درمان بیماران مبتلا به هاری

همانطوری که قبلاً اشاره شد. بیماری هاری کشنده است ولی تاکنون گزارشاتی برای یازده بیمار هار ارائه شده که همه علایم بالینی را نشان داده و سپس شفا یافته‌اند. در سال ۲۰۰۴ میلادی، نوجوانی که در ویسکانسین امریکا به وسیله‌ی خفاش مجروح شده بود، مبتلا به هاری شد. او اولین انسانی بود که پس از درمان تجربی که شامل ایجاد کومای دارویی بود، بدون مصرف مواد بیولوژیک ضد هاری شفا یافت. در همه نجات‌یافتگان، خواه بوسیله درمان دارویی یا بدون آن، پاسخ ایمنی قوی و زود هنگامی دیده شده است. در ارتباط با کارهای انجام شده در سال‌های اخیر در زمینه‌ی درمان اشخاص هار، تحقیقات جدیدی در مورد داروهای ضد ویروسی به خصوص ویروس‌های با RNA تک رشته‌ای ضروری به نظر می‌رسد.

بیماری هاری در حیوان‌ها

گوشتخواران و خفاش‌ها، حیوان‌هایی هستند که در طبیعت موجب بقای ویروس هاری می‌شوند. در بین گوشتخواران اهلی، سگ به علت کثرت و همچنین الفتی که با انسان دارد در سرایت این بیماری نقش عمده‌ای دارد. علفخواران و جوندگان با وجود حساسیت به ویروس هاری نقشی در اپیدمیولوژی بیماری ندارند. در ایران نیز سگ عامل بیش از ۸۵٪ موارد گزش مشکوک به هاری است. تا کنون هیچ مورد انتقال هاری از جوندگان به انسان گزارش نشده است.

در سگ دوره نهفتگی بیماری بین ده روز تا دو ماه یا بیشتر است و دوره نهفتگی طولانی یک ساله نیز مشاهده شده است. اولین علامت ابتلای سگ به هاری، تغییر رفتار و عادت‌های معمولی حیوان است. در این مرحله حیوان پریشان و مضطرب بوده، آرام و قرار ندارد. با پیشرفت بیماری رفتار غیر عادی حیوان شدت می‌یابد و بالاخره

^۱ Life-support measures

اشتهای کاذب پدید می‌آید و به بلع سنگ و چوب و چیزهای غیر قابل هضم مبادرت می‌ورزد و هر چه سر راه خود ببیند به دندان می‌گیرد.

به زودی به علت فلج ماهیچه‌های حلق، بزاق از دهان جاری می‌شود. بیماری در گوشتخواران از جمله سگ نیز به دو شکل خشمگین و فلجی ظاهر می‌شود. صدای سگ در دوران بیماری خشن، ناموزون و بریده می‌شود و کم کم سرکشی حیوان شدت پیدا کرده به طور جنون آمیزی به حیوان‌ها و انسان‌ها حمله می‌کند. در روزهای چهارم و پنجم بیماری اختلال عمل تنفسی شدیدتر شده، علایم فلجی در پاها ظاهر می‌شود و در نهایت حیوان تلف می‌شود. در شکل فلجی بیماری علایم سرکشی و میل به حمله وجود ندارد و حیوان به گوشه‌ی تاریکی پناه می‌برد. دشواری در بلع، اختلال‌های تنفسی و بالاخره پیشرفت فلجی موجب مرگ حیوان می‌شود. در هاری گربه دوره‌ی نهفتگی از سگ کوتاه‌تر است و علایم بیماری در این حیوان با سرکشی فوق‌العاده و حمله‌های جنون آمیز همراه است. گرگ‌ها به سبب قدرت زیاد و ایجاد جراحات‌های عمیق و متعدد در سر و صورت از لحاظ انتقال هاری خطرناک‌ترین حیوان وحشی است. به طور معمول بیماری هاری در گرگ‌ها به شکل خشمگین و تهاجمی بروز می‌کند. گرگ‌ها حس و غریزه‌ی حفاظت جان خود را از دست می‌دهد و از این رو در حمله و جنگ و گریزی که در بین جماعتی ایجاد می‌کند، ضمن اینکه موجب آلودگی گروهی می‌شود به فکر فرار نمی‌افتد تا بالاخره در اثر ضربه‌های وارده و ضعف و ناتوانی حاصل از خود بیماری، کشته می‌شود یا می‌میرد، حال آنکه گرگ سالم که بیشتر به علت گرسنگی به کسی حمله می‌کند یا وارد گله‌ای می‌شود به محض شنیدن سر و صدای مردم فرار میکند. هاری در دیگر حیوان‌های گوشتخوار، از قبیل شغال و روباه با هاری سگ تفاوت زیادی ندارد و از لحاظ دوره‌ی نهفتگی و دیگر علایم نیز شبیه آن است. در سگ و گربه، از زمان ظهور عامل بیماری در بزاق حیوان تا بروز علائم کمتر از ۱۰ روز به طول می‌انجامد. لذا چنانچه سگ یا گربه تا ۱۰ روز پس از گزیدن فرد سالم باشد، در زمان گزش سالم بوده است.

بیماری هاری در خفاش‌ها

در قاره‌های متخلف، لیسایروس‌ها در خفاش‌ها یافت می‌شوند. تا به حال، خفاش‌ها به عنوان ناقل برای همه‌ژنوتیپ‌های شناخته شده‌ی ویروس هاری (بجز ویروس موکولا) مشخص شده‌اند. خفاش‌ها، ویژگی‌های زیستی مشخصی دارند که آنها را از گوشتخوار میزبان کاملاً متمایز می‌نمایند. این ویژگی‌ها عبارتند از اندازه‌ی کوچک آنها، زیاد بودن طول عمر، و پایین بودن میزان رشد (زاد و ولد) در جمعیت داخلی آنها. به علاوه گونه‌های مختلف خفاش ویژگی‌های متنوع و کاملاً تعریف شده‌ای دارند. بنابراین خصوصیات لیسایروس‌های آداپته شده به خفاش‌ها می‌باید متفاوت از لیسایروس‌های گونه‌های گوشتخواران باشد. بیان مطلب فوق همچنان به عنوان یک فرضیه تلقی می‌شود زیرا همه‌ی جوانب اپیدمیولوژی و زیست‌شناسی جمعیتی خفاش‌ها کاملاً کشف نشده است.

لیسایروسها در آفریقا، استرالیا و یوروآسیا - سوبه‌های جدا شده‌ی لیسایروس از خفاش‌های آفریقایی منسوب به ژنوتیپ ۲ (Lagos) و ۴ (Duvenhage) هستند. ویروس جدا شده از خفاش‌ها در لاگوس (پایتخت

نیجریه) به نام *Lagos Bat Virus (LBV)* است که از خفاش‌های بزرگ میوه خوار آفریقایی (Mega chiroptera) جدا شده متعلق به ژنوتیپ ۲ می‌باشد. این ویروس ابتدا در گونه ای از خفاش‌ها *Eidolon (helvum)*، در نیجریه به سال ۱۹۵۶ جدا شد. اما بعدها در گونه‌های دیگری از خفاش‌ها در جمهوری آفریقایی مرکزی، سنگال و آفریقای جنوبی دیده شد. بروز یک اپی زئوسی (همه گیری) ناشی از گونه ویروس فوق سبب مرگ قابل ملاحظه‌ای در خفاش‌های *Epomophorus* در منطقه‌ی ناتال، آفریقای جنوبی شد. از آن به بعد هنوز هم گاه گاهی ویروس جدا می‌شود. اما تا به حال هیچ گونه‌ی مورد انسانی از ویروس فوق گزارش و تایید نشده است. ویروس *Duvenhage* منسوب به ژنوتیپ ۴، اولین بار در سال ۱۹۷۰ و از شخصی که پنج هفته قبل از آن توسط یک خفاش حشره خوار آفریقای جنوبی مورد گزش واقع شده بود و مبتلا به آنسفالیت ناشی از هاری و مرگ شده بود جدا شد. بعدها این ویروس در دو خفاش حشره خوار در آفریقای جنوبی و زیمبابوه نیز جدا شد.

در اروپا سویه‌های جدا شده به عنوان ژنوتیپ ۵ و ۶ شناخته می‌شوند. در قاره اروپا و در پنجاه سال گذشته موارد تک‌گیر (sporadic) تعریف شده‌ای از هاری ناشی از خفاش‌ها تشخیص داده شده است. در سال ۱۹۸۵ یک محقق فنلاندی متخصص زیست شناسی خفاش‌ها از ابتلای به بیماری هاری در گذشت. در همان زمان وقوع اپی زئوسی‌هایی در بین خفاش‌های *Serotine (Eptesicus serotinus)* در دیگر بخش‌های شمالی اروپا، عمدتاً در دانمارک و هلند، ثبت شد. امروزه دو گروه از ویروس‌های خفاش‌ها در اروپا شناخته شده اند: دسته ای از ویروس‌ها که از خفاش‌های *Serotine* منشا گرفته اند و به نام *EBLV-1* (ژنوتیپ ۵) شناخته می‌شوند. دسته‌ای دیگر که به ندرت از خفاش‌های *Myotis* جدا می‌گردند و *EBLV-2* (ژنوتیپ ۶) نامیده می‌شوند. از سال ۱۹۷۷ تا ۲۰۱۴ جمعاً ۱۰۸۵ مورد هاری خفاش در اروپا تایید شده است. تقریباً ۹۰٪ این خفاش‌ها بترتیب از دانمارک، هلند، آلمان، و لهستان بوده است. به طور کلی تا به حال چهار مورد هاری انسانی ناشی از خفاش‌ها در اروپا تایید شده اند: دو مورد در فدراسیون روسیه (۱۹۷۷ و ۱۹۸۵)، یک مورد فنلاند (۱۹۸۵)، و یک مرد ۵۶ ساله حامی محیط زیست در آنگوس اسکاتلند (۲۰۰۲). بعدها مورد دیگری از هاری خفاش در انسان در اوکراین گزارش شد لکن به تایید آزمایشگاهی نرسید.

در سال ۱۹۹۶ یک لیسایروس جدید *ABLV* (ژنوتیپ ۷) از خفاش‌های میوه خوار (روباه‌های پرند *Pteropus alecto*) در سواحل شرقی استرالیا جدا شد- کشوری که از سال ۱۸۶۷ به عنوان یک منطقه عاری از هاری شناخت می‌شد. همچنین یک زیر گونه از این ژنوتیپ از خفاش‌های حشره خوار جدا شد. دو مورد مرگ و میر انسانی ناشی از ابتلا به *ABLV* در استرالیا گزارش و تایید شده است. گستردگی جغرافیایی خفاش‌های حشره خوار که به عنوان میزبان لیسایروس‌ها در اروپا شناخته شده اند، به قاره‌ی آسیا نیز کشیده شده است.

هاری در خفاش‌های حشره‌خوار در قاره آمریکا- ویروس‌های جدا شده از خفاش‌ها تا به حال در ژنوتیپ ۱، دسته‌بندی شده‌اند. در قاره‌ی آمریکا واریانت‌های ژنتیکی و آنتی ژنتیکی بسیار زیادی از ژنوتیپ ۱ لیسایروس‌ها یافت می‌شوند که در بین گونه‌های مختلف خفاش‌ها در گردشند. ممکن است واریانت‌های متعددی در یک گونه یافت شوند. لذا در توزیع جغرافیایی واریانت‌ها همپوشانی، دیده می‌شود. این مساله اغلب در حیوانات زمینی نیز

مشاهده می‌شود. با این حال بروز هاری انسانی در نواحی معتدل آمریکای شمالی کم است و تقریباً نیمی از موارد هاری توسط عفونت ناشی از ویروس هاری خفاش‌ها می‌باشد که در بیشتر موارد ویروس مربوط به خفاش‌های مو نقره ای (silver hair) و خفاش‌های *Pipistrelle* شرقی (*pipistrellus aubflavus*) می‌باشد.

هاری در خفاش‌های خوناشام (Vampire) - هاری ناشی از خفاش‌های خوناشام یکی از مهمترین مسایل بهداشت عمومی در نواحی تحت حاره‌ای و حاره‌ای آمریکا از جمله منطقه‌ی کارائیب است. ویروس ژنوتیپ یک منسوب به دیگر ویروس‌های هاری خفاش‌ها در آمریکا، در خفاش‌های (*Haematophagus*) و عمدتاً در خفاش *desmodus rotundus* دیده می‌شود. این ویروس اغلب به انسان و حیوانات منتقل می‌شوند. هاری فلجی در گاوها ناشی از گزش خفاش‌های خوناشام اهمیت قابل ملاحظه‌ای در صنعت پرورش دام این مناطق دارد. در آمریکای لاتین و منطقه‌ی کارائیب در سال ۱۹۸۵ تخمین خسارت احشام ناشی از این عامل سالانه ۱۰۰۰۰۰ راس معادل ۳۰ میلیون دلار بود.

انتشار جغرافیایی

بیماری هاری از قدیم در نقاط مختلف دنیا وجود داشته و از ۴۰۰۰ سال پیش به نام بیماری " ترس از آب " شناخته شده است. آگاهی از وضعیت بیماری هاری در کشورهای مختلف همیشه مورد توجه سازمان جهانی بهداشت بوده است، ولی از آنجا که بعضی مراکز هاری دنیا، اطلاعات کافی در مورد این بیماری در اختیار سازمان‌های بین‌المللی قرار نمی‌دهند، آمار و گزارش‌های منتشر شده توسط سازمان جهانی بهداشت نمی‌تواند وضعیت بیماری هاری را در جهان آن طور که هست نشان دهد. طبق گزارش‌های رسمی، هر ساله حدود شصت هزار انسان و میلیون‌ها حیوان در اثر ابتلای به هاری جان خود را از دست می‌دهند. سالانه ۱۵ تا ۲۰ میلیون نفر در اثر گزش حیوان‌های مشکوک به هاری علیه این بیماری درمان می‌شوند. از نظر همه‌گیری شناختی، بیماری هاری در دنیا به دو شکل هاری شهری (*Urban rabies*) و هاری وحشی (*Sylvatic rabies*) وجود دارد. هاری شهری به طور معمول بین گوشتخواران اهلی، به خصوص سگ‌ها و گربه‌ها شایع است. در اوایل قرن بیستم، هاری در بین سگ‌ها به صورت اپی‌ژئوسی‌های کم و بیش گسترده در نقاط مختلف دنیا وجود داشت. برخی کشورها نظیر آمریکا، کانادا و کشورهای اروپایی با انجام برنامه‌های مبارزه با هاری موفق شدند هاری شهری را از بین ببرند. در کشورهای در حال پیشرفت اقدام‌های موثری برای کنترل این بیماری به عمل نیامده است و هاری شهری، همانند گذشته در سگ‌ها و حیوان‌های اهلی شایع است. به طور معمول انتقال بیماری از سگ به سگ و حیوان‌های اهلی و در نهایت به انسان مشاهده می‌شود و چرخه‌ی بیماری در حیوانات غیر ناقل و در انسان با مرگ شخص مبتلا پایان می‌پذیرد. هاری وحشی در بین گرگ‌ها، روباه‌ها، شغال‌ها، خفاش‌های خونخوار، خفاش‌های حشره‌خوار و میوه‌خوار شایع است و حیوان‌های مذکور در مناطق مختلف دنیا مخازن دائمی ویروس هاری هستند و در عین حال می‌توانند بیماری را به حیوان‌های اهلی، مانند سگ‌ها و نشخوارکنندگان و گهگاه به انسان منتقل کنند. برای کنترل بیشتر هاری به صفر رساندن تلفات انسانی، حذف هاری منتقله از سگ با کنترل آن در مخزن، از اواخر دهه ۸۰ میلادی مطرح شده

است. مبنای این دیدگاه نیز تایید سگ به عنوان مهمترین عامل انتقال بیماری به انسان است. بر این اساس تا کنون کشورهای در حال توسعه متعددی برای این هدف برنامه ریزی کرده اند. فیلیپین، سریلانکا و بنگلادش از جمله کشورهای موفق در این حوزه بوده اند.

بیماری هاری در ایران

در ایران مانند بیشتر کشورهای دنیا بیماری هاری، از نظر بهداشتی و اقتصادی حایز اهمیت است. به تقریب همه ایستانهای کشور کم و بیش آلوده هستند. همه ساله موارد زیادی هاری در حیوانات مختلف بویژه در سگها مشاهده می شود. در استانهای شمالی ایران روباه، شغال و سگ ناقلان این بیماری هستند. در استانهای شمال غربی و غرب، گرگها مخازن طبیعی ویروس هاری و همچنین ناقل آن هستند. به طور کلی در اکثر شهرها و روستاها، هاری شهری بین سگهای ولگرد و گربهها شایع است. در جریان بیست سال اخیر موارد هاری حیوانی در سراسر کشور رو به فزونی گذاشته و این افزایش موارد هاری حیوانی موجب ازدیاد مجروحان گزیده شده را فراهم کرده است. با توجه به افزایش آگاهی مردم در مورد خطرهای ناشی از گزش حیوانات، همه ساله تعداد زیادی مجروح در مراکز درمان ضد هاری در نقاط مختلف کشور علیه هاری واکسینه می شوند. به طوری که در سال ۲۰۰۶ تعداد ۱۲۳۷۲۷ نفر در مراکز مختلف کشور علیه هاری درمان شده اند. در جریان سالهای ۱۹۷۴ تا ۲۰۰۶ میلادی در مجموع ۱،۳۸۰،۰۵۹ نفر که به وسیلهی حیوانات هاری یا مشکوک به هاری مجروح شده بودند، زیر پوشش درمان ضد هاری پس آلودگی قرار گرفتند و در این مدت، ۹۹۶۴ حیوان گزنده که اغلب آنها سگهای ولگرد بوده اند نیز پس از آزمایش در انستیتو پاستور ایران هار تشخیص داده شدند و ۴۷۱ انسان نیز در اثر ابتلای به هاری جان خود را از دست داده اند. بیشتر این افراد پس از گزیده شدن به علت عدم آگاهی به مراکز درمان ضد هاری مراجعه نکردند و عده ی کمتری از آنان با مدتی تاخیر مراجعه کرده بودند.

برنامه‌ی ملی مبارزه با بیماری هاری و کنترل آن

بیماری هاری هنوز در ۹۰ کشور منطقه بین خطرناکترین ناقلان یعنی سگها شایع است. حدود ۲/۸ میلیارد نفر در این مناطق آلوده به هاری زندگی می کنند و هر سال ۳۰ میلیون واحد واکسن ضد هاری به عنوان درمان پس از آلودگی مصرف می شود. نزدیک به ۹۰٪ افراد آلوده به هاری که نیازمند به واکسیناسیون ضد هاری هستند در این کشورها زندگی می کنند. به استثنای کشورهایی که مخازن حیوانی هاری را از بین برده، یا به نحو شایسته‌ای تقلیل داده‌اند، بیماری هاری حتی در کشورهایی که مراکز مجهز و منظم برای درمان ضد هاری پس از مواجهه دارند، به صورت یک مساله ی مهم بهداشتی وجود دارد. امروزه واکسن‌های موثر و ایمن بخش برای مصرف انسان و حیوان و همچنین فناوری و روش‌های مناسب برای کنترل هاری مشخص شده است و تنها باید پس از دسترسی به امکانات مذکور به نحو صحیح در کشورها مورد استفاده قرار گیرد. تا دهه ۱۹۶۰ میلادی کشورهای زیادی خبر کنترل و اجرای برنامه‌های مبارزه با هاری در کشورهاشان را گزارش کرده‌اند، ولی در دهه ۱۹۸۰ بجز چند کشور، اجرای برنامه‌های یاد شده متوقف شد. از سال ۱۹۸۰ به کمک سازمان جهانی بهداشت در بعضی از کشورها دوباره اجرای

مبارزه با هاری و کنترل آن شروع شد. ایمن‌سازی روباه‌ها که ناقلان هاری وحشی در اروپای غربی هستند، با موفقیت انجام شده است. سازمان جهانی بهداشت در پی مطالعه‌هایی که در مورد تعداد سگ‌های موجود در مناطق واقع در کشورهای آمریکای لاتین، شمال آفریقا، و آسیا نموده، امکان شکستن زنجیره انتقال هاری در سگ با ایمن سازی ۷۰٪ آن‌ها را عملی دانسته است. به نظر می‌رسد اگر این ایمن‌سازی با واکسن مناسب و همراه با ممانعت از افزایش و کنترل جمعیت سگ‌های ولگرد انجام پذیرد، چرخه‌ی آلودگی و انتقال این بیماری به انسان قطع خواهد شد. در خصوص کنترل جمعیت این حیوانات نیز روش "زنده‌گیری- عقیم‌سازی- رها سازی" توصیه شده است.

به طور کلی عواملی که در برنامه‌های مبارزه و کنترل هاری باید در نظر گرفته شوند، عبارتند از:
الف) نظارت و بررسی همه‌گیری شناسی و گردآوری اطلاعات.

ب) ایمن‌سازی با واکسن‌های جدید و پادگنی (آنتی ژنتیک) برای انسان و حیوان‌ها و به کار بردن واکسن‌های خوراکی برای ایمن نمودن حیوان‌های وحشی.

ج) کنترل سگ‌ها از نظر جمعیت و کشتن سگ‌های ولگرد و بالاخره دایر نمودن قرنطینه برای ورود حیوان‌ها به داخل کشور.

د) سازماندهی دقیق و اجرای برنامه‌ی مبارزه با هاری و استمرار در ادامه‌ی آن در کشورهایی که با کشورهای آلوده مرزهای خاکی مشترک دارند.

کشورهای زیادی در دنیا برنامه‌های مقطعی و کم و بیش ناقص مبارزه با هاری را به اجرا در آوردند ولی موفقیتی به همراه نداشته است. دلایل عدم موفقیت آن کشورها به شرح زیر است:

- فقدان یک اراده‌ی کشوری
- ضعف در همکاری‌های بین بخشی
- ضعف در آنتی ژنیسیته واکسن‌های ضد هاری مصرفی برای انسان و حیوان
- عدم مراجعه کافی مردم برای واکسیناسیون سگ‌ها
- عدم بودجه کافی برای تامین نیروی انسانی مورد نیاز و تهیه وسایل لازم

کنترل بیماری هاری در ایران

سازمان‌های متولی مدیریت و کنترل هاری در کشور حوزه‌های مشخص و در عین حال مرتبط دارند. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی با ۷۰۰ مرکز بهداشتی مسئول رسیدگی به حیوان‌گزیدگان است. سازمان دامپزشکی کشور واکسیناسیون حیوانات اهلی، سازمان حفاظت محیط زیست نظارت بر هاری حیات وحش و وزارت کشور کنترل بیماری در حیوانات ولگرد را بعهده دارند. به منظور کنترل بیماری هاری در ایران دو نکته مهم مورد توجه بوده است:

۱. درمان ضد هاری انسان پس از آلودگی
۲. ائتلاف سگ‌های ولگرد و ایمن‌سازی سگ‌هایی که صاحب دارند.

ولی آمار فزاینده حیوان گزیدگی حاکی از ناکارآمدی این دو روش در کنترل بیماری در کشور است. بنابراین استراتژی کشوری با مشارکت همه سازمان‌های ذیربط و همچنین سرمایه‌گذاری یکپارچه برای کنترل هر چه بیشتر هاری در کشور و نیل به کاهش حیوان گزیدگی و رساندن تلفات انسانی به صفر، مورد نیاز است.

درمان ضد هاری انسان پس از آلودگی

اقدام لازم جهت جلوگیری از بروز بیماری در هار گزیدگان باید هرچه زودتر پس از وقوع جراحت با درمان موضعی و درمان اختصاصی آغاز شود. به این جهت مجروحان هار گزیده باید به مراکز درمانی ضد هاری دسترسی داشته باشند. در ایران تا سال ۱۳۶۰ مراکز درمانی ضد هاری تنها در مراکز استان‌ها وجود داشت و از آن سال تا کنون بنا به ضرورت، جهت راهنمایی مجروحان و ایمن کردن هار گزیدگان، هرساله مراکز درمان ضد هاری بیشتری در نقاط مختلف کشور دایر شده است به نحوی که در حال حاضر تعداد این مراکز قریب به ۷۰۰ است. سال ۱۳۵۵ آخرین سالی بود که برای واکسیناسیون هار گزیدگان از واکسن ضد هاری حاوی نسج عصبی استفاده شد. مصرف این واکسن به علت بروز عوارض عصبی در افراد واکسینه و ضعف قدرت پادگنی آن متوقف شد. از سال ۱۳۵۶ به اعتبار پژوهش‌های موفقیت آمیزی که در ایران و پیامد آن در آلمان غربی انجام شد واکسن تهیه شده روی سلول دیپلوئید انسان (HDCV) جایگزین واکسن قبلی شد و به جای تزریق ۱۴ نوبت متوالی واکسن نسج عصبی، ۶ نوبت از واکسن HDCV در روزهای صفر، ۳، ۷، ۱۴، ۲۰، و ۹۰ توصیه شد. در حال حاضر کمیته مشورتی هاری سازمان جهانی بهداشت، واکسیناسیون بعد از تماس را در پنج نوبت در روزهای صفر، ۳، ۷، ۱۴ و ۲۸ یا در افراد کاملاً سالم از نظر سیستم ایمنی، در چهار نوبت در روزهای صفر، ۳، ۷ و ۱۴ توصیه می‌کند. شایان ذکر است که در منابع فوق تخصصی و تخصصی بالینی هم واکسیناسیون چهار نوبتی را توصیه کرده و تاکید کرده اند در صورت سلامت سیستم ایمنی، مورد استفاده قرار گیرد.

از سال ۱۳۵۶ مجروحان سراسر کشور با واکسن HDCV علیه بیماری هاری ایمن شدند. واکسن مذکور در همه‌ی افراد مایه‌کوبی شده به خوبی تحمل شده است و تنها در بعضی موارد در اطراف محل تزریق واکنش‌های موضعی مشاهده شده، ولی پس از مایه‌کوبی هرگز واکنش‌های عصبی مشاهده نشده است. با توجه به قدرت بالای ایمنی بخشی واکسن مذکور طی یک گزارش، مشاهده شد که میزان پادتن، حداقل چهار سال پس از درمان ضد هاری بعد از آلودگی، در سطح قابل توجهی باقی می‌ماند و در صورت تزریق یک نوبت از واکسن HDCV دوباره میزان پادتن به نزدیکی سطح پایان واکسیناسیون اولیه می‌رسد. مصرف واکسن HDCV در ایران تا اواخر سال ۱۳۷۱ ادامه داشت و به علت گرانی این واکسن، از اواخر سال ۱۳۷۱ تا کنون، از واکسن کشت سلولی VERO (تهیه شده در کشت سلول کلیه میمون سبز آفریقایی) استفاده می‌شود. واکسن VERO هم از لحاظ ایمنی بخشی و هم از نظر عدم ایجاد عوارض جانبی بسیار مناسب است و می‌توان آن را با واکسن HDCV مقایسه نمود.

تا سال ۱۳۵۷ در ایران برای درمان ضد هاری در مجروحانی که زخم‌های عمیق و متعدد داشتند، علاوه بر واکسن ضد هاری، سرم ضد هاری (هترولوگ) که از حیوان‌ها تهیه می‌شد، به کار می‌رفت. سرم مذکور پس از تزریق به انسان واکنش‌های نامطلوبی ایجاد می‌کرد. برای جلوگیری از واکنش‌های مذکور در سال ۱۳۵۶ جهت تهیه

ایمونوگلوبولین اختصاصی ضد هاری انسانی برنامه‌ی همکاری بین سازمان انتقال خون و انستیتو پاستور ایران تنظیم و محصول جدید به مرور ساخته شد و جانشین سرم ضد هاری هترولوگ شد. تزریق این فرآورده‌ی حیاتی که از پلاسمای داوطلبان ایمن شده علیه هاری به دست می‌آید، هیچ گونه واکنش موضعی یا عمومی ایجاد نمی‌کند. در حال حاضر در همه مراکز درمان ضد هاری در ایران به مجروحانی که دارای زخم‌های عمیق و متعدد هستند و نیازمند درمان توام سرم و واکسن هستند، به مقدار ۲۰ واحد بین المللی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، از ایمونوگلوبولین ضد هاری انسانی ساخت سازمان انتقال خون ایران همراه با واکسن ضد هاری VERO تزریق می‌شود. از سال ۱۳۸۸ تا کنون واکسن PCEC (تهیه شده بر روی سلول‌های جنین مرغ) نیز در شبکه بهداشتی کشور موجود و برای درمان افراد هارگزیدگی استفاده می‌شود و دارای سطح مطمئنی از ایمنی زایی است.

اتلاف سگ‌های ولگرد و ایمن سازی سگ‌های صاحبدار

تا سال ۱۳۵۸ در شهر تهران بیماری هاری به ندرت مشاهده می‌شد. در آن سال بیماری در گربه‌ها شایع شد و سه مورد هاری گربه به تایید آزمایشگاه رسید. در سال‌های بعد آلودگی در سگ‌های ولگرد تهران شایع شد، به طوری که در سال ۱۳۶۰ تعداد ۵۹ مورد هاری حیوانی در شهر تهران توسط آزمایشگاه مرجع هاری تایید شد. به منظور مبارزه با هاری و کنترل آن در شهر تهران در سال ۱۳۶۳ ستاد مبارزه با هاری در تهران بزرگ با شرکت فعالانه شهرداری تهران، ژاندارمری مرکز، انستیتو پاستور ایران، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و سازمان دامپزشکی کشور تشکیل شد. اهداف عمده این ستاد، نابود کردن سگ‌های ولگرد تهران و ایمن کردن سگ‌های خانگی در نظر گرفته شد. از ابتدا مقرر شد کشتن سگ‌های ولگرد تهران با تفنگ و توسط کارکنان ژاندارمری صورت گیرد. از آغاز اجرای برنامه‌ی مذکور چهل گروه برنامه کشتن سگ‌های ولگرد را پیگیری کردند و در سال‌های بعد به علت کم شدن تعداد سگ‌های ولگرد تعداد گروه‌ها به ۱۲ گروه کاهش یافت. در جریان پنج سال اجرای برنامه‌ی مذکور فزون از ۲۰۰۰۰۰ سگ ولگرد در تهران نابود شد و اقدام‌های انجام شده منتهی به خاموش شدن اپی زئوسی هاری در تهران شد. در سایر استان‌های ایران، به ویژه استان‌های شمالی، شمال غربی و شرقی - که شیوع بیماری هاری در این مناطق بیشتر از سایر استان‌ها است - جهت کنترل بیماری برنامه‌هایی تنظیم و اجرا شده است، ولی بر خلاف برنامه اجرا شده در شهر تهران رضایتبخش نبوده اند. گرچه نابود کردن سگ‌های ولگرد یکی از اهداف اصلی مبارزه با هاری است، چون در جوامع شهری، روستایی از سگ‌ها به عنوان نگهبان، محافظ انسان و حیوان خانگی استفاده می‌شود، ایمن کردن سگ‌های مذکور نیز امری ضروری است. در سال ۱۳۷۵ شورای هماهنگی مبارزه با بیماری‌های قابل انتقال بین انسان و حیوان در ایران تشکیل شد و اقدام‌های جدیدتری در زمینه‌ی کنترل زئونوزها به خصوص هاری شروع شده است. با توجه به اینکه برای کنترل بیماری هاری علاوه بر نابودی سگ‌های ولگرد باید حداقل ۸۰٪ سگ‌های خانگی نیز واکسینه شوند، بنابراین امر واکسیناسیون حیوان‌ها باید به صورت جدی‌تری مورد توجه قرار گیرد. آموزش و آگاهی به مردم از عناصر بنیادی در امر مبارزه با هاری است. لازم است در این ارتباط رعایت اصول پیشگیری از انتقال هاری را در میان مردم ترویج نمود و از طریق

رسانه‌های گروهی ساکنان شهرها و روستاها را بیش از پیش به پیامدهای وخیم بیماری هاری و اهمیت واکسیناسیون حیوانات علیه این بیماری آگاه نمود.

منابع

1. Bear GM. The natural history of rabies, 2nd edi, CRC press Boca Raton, 1991.
2. Schnell MJ, McGettigan JP, Wirblich C, Papaneri A. The cell biology of rabies virus: using stealth to reach the brain. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8:51-61.
3. WHO expert Committee on Rabies, Eight Report, Technical Report series, 1992, No.824, WHO, Geneva.
4. Davis PL, Holmes EC, Larrous F, et al. Phylogeography, population dynamics, and molecular evolution of European bat lyssaviruses. *J Virol* 2005; 79:10487-97.
5. WHO Expert Consultation on Rabies, WHO Technical Reports Series 931, 2005.
6. WHO expert Committee on Rabies, Eight Report, Technical Report series, 1992, No.824, WHO, Geneva.
7. Haddad N, Ben Khelifa R, Matter H, et al. Assay of Oral Vaccination of dogs against rabies in Tunisia with the vaccination strain Sadbern vaccine 1994; 12: 307-9.
8. Wilhelm UA, Schneider LG. Oral immunization of foxes against rabies: Practical Experiences of field trial in the Federal Republic of Germany. *Bull World Health Organ* 1990; 68:87-92.
9. WHO Expert Consultation on Rabies. WHO Technical report series 982. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf].
10. Gholami A, Fayaz A, Farahtaj F. Rabies in Iran: Past, Present and Future. *JoMMID* 2014; 2:1-10. Rabies, Fact Sheet N°99, Updated September 2015. World Health Organization. Available at: [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/>]
11. Javadi MA, Fayaz A, Mirdehghan SA, Ainollahi B. Transmission of rabies by Corneal Graft. *Cornea* 1996, 15: 431- 433.
12. Lafay F, Coulon P, Astic L, et al. Spread of the CVS strain of rabies virus and of the avirulent mutant AvO1 along the olfactory pathways of the mouse after intranasal inoculation. *Virology* 1985; 183: 320-30.
13. Hattwick MA, Rubin RH, Music S, et al. Postexposure rabies prophylaxis with human rabies immune globulin. *JAMA* 1974; 227:407-10.
14. Warrell DA. The clinical picture of rabies in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1976; 70:188-95.
15. Dupont JR, Earle KM. Human rabies encephalitis. A study of forty-nine fatal cases with a review of the literature. *Neurology* 1965; 15:1023-34.
16. Emmons RW, Leonard LL, DeGenaro F Jr, et al. A case of human rabies with prolonged survival. *Intervirology* 1973; 1:60-72.
17. de Souza A, Madhusudana SN. Survival from rabies encephalitis. *J Neurol Sci* 2014; 339:8-14.
18. Meslin FX, Kaplin MM, Kaprowski H. Laboratory Techniques in Rabies, 4th edi, World Health organization, Geneva, 1996.
19. Subramaniam Mani R , Narayan Madhusudana s. Laboratory Diagnosis of Human Rabies: Recent Advances *The Scientific World Journal* 2013,
20. Fayaz A, Simani S, Nour-Salehi S, Bahmanyar M. Booster effect of human diploid cell antirabies vaccine in previously treated person. *JAMA* 1981; 246:2334-5.
21. Guide for post-exposure prophylaxis: World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/rabies/human/postexp/en>.

22. Wilde H, Sirikawin S, Sabcharoen A, et al. Failure of postexposure treatment of rabies in children. *Clin Infect Dis* 1996; 22:228-32.
23. Rabies Bulletin Europe, Rabies Information System of the WHO Collaboration Centre for Rabies Surveillance and Research. Available at: http://www.who-rabies-bulletin.org/about_rabies/Bats/Facts_Figures.aspx.
24. Streicker DG, Recuenco S, Valderrama W, et al. Ecological and anthropogenic drivers of rabies exposure in vampire bats: implications for transmission and control. *Proc Biol Sci* 2012; 279:3384-92.
25. Bögel K, Meslin FX. Economics of human and canine rabies elimination: guidelines for programme orientation. *Bull World Health Organ* 1990; 68:281-91.
26. Chowdhury FR, Basher A, Amin MR, et al. Rabies in South Asia: fighting for elimination. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2015; 10:30-4.
27. Farahtaj F, Fayaz A, Howaizi N, et al. Human rabies in Iran. *Trop Doct*. 2014 Oct; 44:226-9.
28. Bahmanyar M, Fayaz A, Nour-Salehi S, et al. Successful protection of human exposed to rabies infection. *JAMA* 1976; 236:2751-4.
29. Singh K, Rupprecht CE, Bleck TP. Rabies (Rhabdoviruses), In: Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed., 2015, pp. 1984-1994. Jackson AC. Rabies. In: Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo, Harrison's Principles of Internal medicine, McGraw-Hill medical publishing division, New York, 19th ed. 2015, pp 1299-1304.