Paramedical Sciences and Military Health
Volume 14, Number 4, 2020

Reivew Article

A review of Lasa's hemorrhagic fever

Javid taghinejad[1], Mahdieh Emadi[2]*

[1] *Department of Microbiology, Malekan Branch, Islamic Azad University, Malekan, Iran*
[2] *Department of Biology, Research Sciences and Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*

Abstract

Introduction: Lassa virus (LASV) is a single-stranded RNA virus that multiplies in cell cytoplasm. The virus has two major glycoproteins called GP1 and GP2, which suppress the immune system. Lassa virus proliferation is rapid and impossible to control.

Methods and Materials: The present review article uses the scientific databases PubMed, Medline, Google Scholar, the World Health Organization (WHO), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) site and Google search engine.

Results: In 1969, a Christian nurse named Laura Wayne first contracted the disease in the Lassa area. The virus has a natural reservoir of rats that secrete the virus through their feces and urine, and humans become infected through contact with animal waste. Diagnostic tests for the virus are currently PCR and serological molecular methods.

Discussion and Conclusion: The World Health Organization (WHO) has declared that the virus epidemic is dangerous, and achieving vaccine is a must to protect individuals against it. Currently, some research centers are developing vaccines to prevent the virus from progressing.

Keywords: Hemorrhagic fever, Lassa virus, Epidemiology

(*Corresponding Author) Mahdieh Emadi, Tehran, Islamic Azad University, Science and Research Branch
Phone: 02144865179 Email: mahdiehemadi8@gmail.com

مجله علوم پیراپزشکی و بهداشت نظامی
سال چهاردهم، شماره چهارم، ۱۳۹۸

مقاله مروری

مروری به تب هموراژیک لاسا

جاوید تقی نژاد[۱]، مهدیه عمادی[۲*]

[۱] گروه میکروبیولوژی، واحد ملکان، دانشگاه آزاد اسلامی، ملکان، ایران
[۲] گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: ویروس لاسا (LASV) یک ویروس RNA دار تک‌رشته‌ای که در سیتوپلاسم سلول تکثیر می‌یابد. این ویروس دارای دو گلیکوپروتئین اصلی به نام‌های GP۱ و GP۲ هست که باعث سرکوب سیستم ایمنی می‌شود. تکثیر ویروس لاسا سریع بوده و کنترل آن غیرممکن است.

مواد وروش‌ها: مقاله مروری حاضر از پایگاه‌های علمی PubMed, Medline, Google Scholar، سایت سازمان بهداشت جهانی (WHO)، مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری (CDC) و موتور جست‌وجوی Google استفاده گردیده است.

یافته‌ها: در سال ۱۹۶۹ پرستار مسیحی به نام لورا وین برای اولین بار در منطقه لاسا با این بیماری مواجه شده بود. این ویروس دارای مخزن طبیعی از نوعی موش صحرایی هست که ویروس را از طریق مدفوع و ادرار خود به بیرون ترشح می کند و انسان در طی تماس با فضولات حیوانی به این بیماری دچار می‌شود. آزمون‌های تشخیصی برای این ویروس در حال حاضر روش مولکولی PCR و سرولوژیکی می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری: سازمان بهداشت جهانی اپیدمی این ویروس را خطرناک اعلام کرده و برای مقابله با خطرات آن دستیابی به واکسن ضروری است. در حال حاضر برخی مراکز تحقیقاتی در حال تهیه واکسن برای این ویروس می‌باشند.

کلمات کلیدی: تب هموراژیک، ویروس لاسا، اپیدمیولوژی

مقدمه

تب هموراژیک (خونریزی دهنده) لاسا یک بیماری ویروسی حاد است که در مناطقی از آفریقای غربی شیوع دارد (۲، ۱). این بیماری در سال ۱۹۵۰ شناخته شد (۳). تا سال ۱۹۶۹ عامل اتیولوژیک (آسبب شناسی) این بیماری ناشناخته بود. درحالی‌که دو پرستار مسیحی در لاسای نیجریه براثر این بیماری فوت کرده بودند (۳، ۱). ویروس لاسا به دلیل محل جداسازی شده به این نام نام‌گذاری شد. این ویروس حدود ۱۰۰,۰۰۰ تا ۳۰۰,۰۰۰ نفر را سالانه در غرب آفریقا آلوده و ۵۰۰۰ نفر را به کام مرگ می‌کشاند (۲). ویروس تب لاسا از خانواده آرنا ویریده بوده و یک ویروس با ژنوم RNA هست (۴)؛ که انتقال آن از طریق تماس مستقیم با حشرات، حیوانات آلوده (مدفوع، خون، مایعات) انسان را آلوده می‌کند. در حال حاضر هیچ شواهد و مدارکی جهت انتقال از طریق هوا وجود ندارد (۳). در سال ۲۰۱۶ سازمان بهداشت جهانی WHO ویروس تب لاسا (LASV: Lassa mammarenavirus) را به‌عنوان طرح اولویت‌دار جهت تحقیق و درمان موردبررسی قرارداد و هشدار به‌عنوان پاتوژن (بیماری‌زا) نوظهور اشاره کرد (۵). باوجوداینکه ۵۰ سال از اپیدمی LASV می‌گذرد ولی همچنان مکانیسم پاتوژنز آن مشخص نیست (۶). مخزن اصلی و طبیعی تب لاسا، موش صحرایی Mastomys natalensis هست که اغلب در کشورهای

(*نویسنده مسئول) مهدیه عمادی؛ تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات
تلفن: ۰۲۱۴۴۸۶۵۱۷۹ آدرس الکترونیک: mahdiehemadi8@gmail.com

آفریقای غربی (نیجریه، سرالئون، گینه) گزارش‌شده است (۷)؛ که درنتیجه بیماری اندمیک (بومی‌گیری) ویروس لاسا به طور عمده در این کشورها رخ می‌دهد (۸).

در سال ۲۰۰۹ تب لاسا برای اولین بار در اروپا با مسافرت هوایی مرد جوانی با علائم تب ۱۰ روزه که از مالزی به لندن مسافرت کرده بود گزارش شد. در همین سال گزارش‌هایی از شیوع این بیماری در کشور مالی داده شد (۹). بیشترین شیوع لاسا در سال ۲۰۱۲ ثبت شد که در آن سال ۶۲۳ مورد آلودگی و ۷۰ مورد مرگ از ۱۹ کشور گزارش شد (۱۳، ۱۰). در سال ۲۰۱۶ در ۱۷ کشور با ۲۱۲ مورد آلودگی و ۶۳ مورد مرگ گزارش شد که نرخ مرگ در این سال ۹/۳۷٪ قرار داشت (۱۴).

ازآنجاکه تب لاسا بدون علائم خاصی است اغلب تشخیص بالینی آن دشوار بوده به خصوص در ابتدای بیماری و برای تشخیص دقیق می‌توان از آزمون‌های سرولوژیکی (سرم‌شناسی) و مولکولی در آزمایشگاه‌های تخصصی نتیجه گرفت (۱۲). انتقال انسان به انسان این بیماری از طریق تماس مخاطی، پوستی و یا آلودگی‌های بیمارستانی صورت می‌گیرد (۱۵). دوره بیماری متغیر است اغلب ۱۲-۶ روز هست. عفونت همراه با تب بالا به‌صورت هموراژیک مرگ‌بار است و علائم اولیه و غیراختصاصی شامل: سردرد، آرتاراژیا (درد بدن بالاخص در محل مفاصل)، میالژیا (درد ماهیچه) و آستانه تشدید، اسهال و استفراغ، سرفه، درد شکمی و در چند روز آینده با شدید شدن بیماری آسیب‌های کبدی و کلیوی همراه با خون‌ریزی مشاهده می‌شود (۱۶).

افرادی که در مقابل این بیماری از خود مقاومت نشان داده‌اند دچار ناشنوایی شدند که مهم‌ترین عارضه بیماری گزارش‌شده است (۱۷). القای سلولی در جانداران آن‌ها را در مقابل گلیکوپروتئین‌های ویروسی محافظت می‌کند (۴). اولین پاسخ ایمنی در بیماران مبتلابه تب لاسا وجود آنتی‌بادی IgG می‌باشد که نشان از حضور ایمنی هومورال (ایمنی مزاجی) جهت مقابله با بیماری می‌باشد (۶). با تشدید بیماری و تکثیر بالای ویروس در سیتوپلاسم سلول، ایمنی سلولی T به همراه $CD+_{۴}$ در محل‌های درگیر عفونت، ویروس‌ها با از بین بردن ایمنی سلولی T و سرکوب آن سیستم ایمنی را ضعیف و باعث آسیب به تکثیر سلول‌های دفاعی می‌شود (۱۷). مقاله مروری حاضر به‌صورت توصیفی مورد بررسی قرار داده‌شده، هدف از مطالعه حاضر بررسی مشخصات و ویژگی‌های اپیدمیولوژیک ویروس لاسا، راه‌های انتقال و علائم آن و تشخیص، درمان، کنترل و پیشگیری است.

روش بررسی

مطالعه مروری حاضر با استفاده از پایگاه‌های علمی بین‌المللی ازجمله PubMed، Medline، Google Scholar، سایت سازمان بهداشت جهانی (WHO)، مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری (CDC) و موتور جستجوی Google انجام شد. در این پایگاه‌ها از کلمات کلیدی همچون تب لاسا، لاسا، ویروس لاسا، اپیدمیولوژی لاسا، عوارض بیماری استفاده شد. مقالات پیداشده که تا پایان سال ۲۰۱۸ منتشرشده بودند مورد بررسی قرار داده شد.

ویروس‌شناسی

ویروس تب لاسا متعلق به خانواده آرنا ویریده است. این ویروس جزء ویروس‌های RNA منفی (nsRNA: negative strand RNA) طبقه‌بندی می‌شوند (۱۸). روابط فیلوژنتیکی (تبارزایش) و توزیع جغرافیایی همه آرنا ویروس‌ها بیشتر به مجموع ویروس‌های قدیمی و نوپدید تقسیم می‌شوند. ژنوم آرنا ویروس‌ها شامل دو بخش RNA تک‌رشته‌ای کوچک (S) و بزرگ (L) است. هر دو بخش ژنوم دارای یک سازمان ژن ambisense هستند و دو ژن را در جهت مخالف رمزگذاری می‌کنند (۱۹). این ویروس از هسته و نوکلئوپروتئین (NP) تشکیل‌شده است و به دور آن‌ها لیپید و گلیکوپروتئین چسبیده است. پروتئین NP، گلیکوپروتئین را کدگذاری می‌کند. بخش بزرگ L، RNA وابسته به RNA پلیمراز و پروتئین ماتریکس Z را کدگذاری می‌کند (۲۰). تابه‌حال ۴ نوع جدایِ از ویروس لاسا شناسایی‌شده است که نمونه اولیه این ویروس از شرق نیجریه (گونه شماره I) جداسازی شده است، گونه‌های (II,III) از مرکز نیجریه و گونه (IV) از کشورهای لیبری، سرالئون وگینه جداسازی شدند که شامل گروه بزرگی هستند، پنجمین نسل هم از مالزی جداسازی شده است (۲۳، ۲۱).

اپیدمیولوژی

تب لاسا (LF: Lassa fever) یک بیماری زئونوزی (بیماری مشترک

انسان و دام) است که به‌صورت حاد و مزمن می‌باشد. این بیماری هموراژیک و کشنده، ناشی از ویروس لاسا (LASV) از خانواده آرنا ویریده است. این بیماری از سال ۱۹۶۹ شایع شده و بیشتر در کشورهای آفریقای غربی ازجمله: گینه، نیجریه، ساحل‌عاج، مالی، نیجریه، بنین و سرالئون گزارش‌شده است (۲۶، ۲۴). میزان شیوع در کشورها متفاوت است برای مثال در سرالئون میزان شیوع ۸٪ ولی در نیجریه ۵۸٪ گزارش‌شده است (۲۷). درحالی‌که در گینه از ۴ تا ۵۵٪ متغیر است (۲۸). این احتمال وجود دارد که به دلیل وجود مخزن طبیعی (Mastomy spp) در مناطق جنگلی اپیدمی (همه‌گیری) بروز این بیماری بالا باشد. تا حدی از مطالعات مولکولی انجام داده شده نشان داده‌اند که سویه‌های جدا شده از مناطق مختلف دارای ژنوم متفاوتی است (۲۸).

بااین‌حال مسائل اقتصادی، اجتماعی، فاکتورهای ژنتیکی انسانی و جهش در سویه‌های ویروسی درشدت بیماری تب لاسا تأثیرگذار می‌باشد. شواهدی از بروز این بیماری در کشورهای سنگال، بورکینا فاسو، غنا، کامرون و آفریقای مرکزی در دست می‌باشد (۳۰، ۲۹). تب لاسا (LF) به طور عمده از طریق تماس با جوندگان آلوده صورت می‌گیرد و به میزان کم به‌صورت تماس فرد به فرد منتقل می‌شود؛ بنابراین در مناطق روستایی و جنگلی نسبت به جوامع شهری میزان شیوع بیشتری را خواهد داشت. کارکنان بهداشتی، پزشکان و پرستاران در بیمارستان‌ها بدون استفاده از تجهیزات حفاظتی بیشتر در معرض خطر ابتلا به بیماری هستند. انتقال تب لاسا از این طریق ۲۰٪ می‌باشد (۳۱). تعدادی از کارمندان سازمان بهداشت جهانی و مأموران صلیب سرخ در طی تحقیق و بررسی این بیماری در سرالئون جان خود را از دست دادند (۳۲). با تغییرات فصلی از گرم و خشک به مرطوب میزان شیوع این بیماری بالا می‌رود که بین سال‌های ۱۹۹۹-۲۰۰۲ (از می‌تا نوامبر) با توجه به داده‌های مرگ و میر در این سال‌ها در سرالئون تایید شد (۳۳). در ۸۰٪ از بیماران سیر بیماری گاهی وقت‌ها ملایم و یا بدون علائم می‌باشد اما ۲۰٪ از بیماران دارای بیماری چند عاملی قابل تشخیص هستند دوران کمون این بیماری ۲۱-۶ روز بوده و انتقال از طریق جنسی تا به حال تائید نشده است (۳۴). طبق برآورد انجام‌شده LASV مسئول ۳۰۰۰۰۰-۱۰۰۰۰۰ عفونت و ۵۰۰۰ مورد مرگ‌ومیر به‌صورت سالانه می‌باشد (۳۵). باشیوع این بیماری سایر بیماری‌های عفونی هم ممکن است دیده شوند که این میزان ۶۵-۳۶ درصد متغیر است (۳۶). برخی مطالعات در بیمارستان‌هایی که موارد مبتلا به لاسا را تحت مراقبت بودند نشان داد که کارکنان بیمارستانی مثل پزشکان و پرستاران تیتر آنتی بادی اختصاصی این ویروس را در حد بالایی نداشتند که این مسئله گویای رعایت نکات بهداشتی در پیشگیری از بیماری می‌باشد (۳۷). در محیط بیمارستانی احتمالاً انتقال ویروس از طریق تماس با مایعات بدن مثل ادرار و بزاق می‌تواند نقش داشته باشد (۳۸) و انتقال بین حیوانات از مسیر هوایی در محیط آزمایشگاهی ثابت شده است (۳۹). شکار حیوانات وحشی و جوندگان در غرب آفریقا و مصرف گوشت آن‌ها نقش به سزایی در انتقال بیماری از حیوان به انسان دارد (۴۰). با توجه به اهمیت M. Natalensis در گردش تب لاسا، مطالعات آزمایشگاهی نشان داد که عفونت بدون علامت مداوم در نوزاد این حیوان ایجاد می‌شود. در بسیاری از اندام‌ها، بافت‌ها و مایعات ازجمله گره لنفاوی به طور قابل‌توجهی عفونت ویروسی یافت می‌شود و همچنین در کبد، طحال، ریه، خون و مغز نوزاد M. Natalensis تا ۷۴ روز بعد از لقاح جنسی قابل‌رؤیت می‌باشد علاوه بر این LASV از گلو و ادرار حیوانات آلوده بدون تغییرات بافتی جداسازی شده است. M. Natalensis نقش مهمی در انتقال و حذف ویروس لاسا در طبیعت دارد. بیشترین عوارض بیماری در حیوانات مننگو انسفالیت است (۴۱).

راه‌های انتقال بیماری

ویروس لاسا زئونوتیک است و جوندگان آلوده در اجتماع گونه‌های Mastomys natalensis مخزن‌هایی هستند که قادر به دفع ویروس از طریق ادرار، بزاق، مدفوع و سایر مایعات بدن برای انسان هستند. گسترش ثانویه انسان به انسان در یک جامعه ممکن است از طریق استنشاق یا بلع رخ دهد. انتقال بیمارستانی نیز نادر نیست (۴۲). Mastomys natalensis رایج‌ترین جوندگان در سراسر قاره آفریقا هستند که به طور عمده در مناطق روستایی و مسکن‌های انسانی یافت می‌شوند. این جوندگان عفونت مداوم LASV را نشان می‌دهند، اما تا حد زیادی تحت تأثیر این بیماری نیستند و ویروس در مدفوع آن‌ها یافت می‌شود. گزارش‌شده است که شیوع بیماری در جمعیت M. natalensis به میزان ۶۰ تا ۸۰ درصد است. اخیراً، سایر گونه‌های جوندگان ازجمله Hylomyscus pamfi و Mastomys erythroleucus

میزبان LASV هستند. انتقال به انسان در درجه اول از طریق تماس با ادرار یا مدفوع جوندگان آلوده صورت می‌گیرد. دست زدن و مصرف جوندگان آلوده نیز راهی برای عفونت است. انتقال هوا از طریق دفع جوندگان هوایی (گرد و غبار) در طی فعالیت‌های تمیز کردن ممکن است رخ دهد. جوندگان M.natalensis به‌راحتی مناطقی را که محل نگهداری مواد غذایی است، کلون می‌کنند، به‌ویژه در جوامعی که فاضلاب بهداشتی ضعیف یا شرایط زندگی شلوغی دارند، خطر قابل توجهی برای سرریز شدن ایجاد می‌کند. انتقال انسان به انسان کمتر رایج است، اما LASV می‌تواند از طریق تماس مستقیم با ترشحات جسمی افراد آلوده به تب لاسا گسترش یابد و خطرات بیشتری برای مراقبت‌های بهداشتی و کارکنان بشردوستانه ایجاد کند که با پیشرفت بیماری و افزایش بار ویروسی ایجاد می‌شود. خطرات انتقال جنسی مشکوک است، زیرا LASV می‌تواند به مدت ۳ ماه در عفونت علامت‌دار گذشته در منی تشخیص داده شود (۴۴، ۴۳).

علائم بیماری

دوره کمون تب لاسا ۷ تا ۲۱ روز است (۴۵). علائم اولیه تب لاسا غیراختصاصی است و ممکن است شامل تب، ضعف، سردرد، گلودرد، میالژی (درد عضله)، سرفه، درد قفسه سینه، درد شکم، تهوع، استفراغ و اسهال باشد. در بیشتر موارد، علائم خفیف است. بااین‌حال، بیماری شدید با خونریزی غیرطبیعی، ورم عمومی، سختی تنفسی، افت فشارخون، پروتئینوری (دفع پروتئین کلیه در ادرار)، ترانس آمینیت، ناشنوایی، انسفالوپاتی و یا فشارخون بالا در تقریباً ۲۰٪ موارد ایجاد می‌شود. اگرچه میزان کلی مرگ و میر ناشی از تب لاسا پایین است، اما در بین بیمارانی که در بیمارستان بستری هستند ۱۵ تا ۲۰ درصد است. میزان مرگ و میر بیشتر در حین شیوع و در میان زنان باردار، به‌ویژه در سه‌ماهه سوم بارداری گزارش‌شده است. اگر در ۶ روز اول بیماری در بیماران شروع شود، درمان با ریباویرین خطر مرگ و میر را به کمتر از ۵٪ کاهش می‌دهد، اما در صورت شروع دیررس ریباویرین در دوره بیماری، اثر مفید بر مرگ‌ومیر کاهش می‌یابد (۴۷، ۴۶).

تشخیص

یکی از چالش‌های مهم در غرب آفریقا، تمایز بین علل بیماری تب‌دار با علائم اولیه مشابه بالینی، ازجمله: مالاریا، آنفلوانزا، دنگی، تب زرد و تب لاسا، با امکانات آزمایشگاهی محدود و در دسترس بودن معرف‌ها است (۴۶).

تشخیص آزمایشگاهی عفونت LASV با تشخیص ویروس (کشت)، LASV RNA، پاسخ آنتی‌بادی IgG یا IgM اختصاصی به LASV یا آنتی‌ژن‌های LASV در زمان تکثیر انجام می‌شود. LASV RNA با استفاده از آزمایش تقویت اسید نوکلئیک تشخیص داده می‌شود که می‌تواند شامل فن‌هایی مانند (PCR: polymerase chain reaction)، تکثیر ایزوترمال متصل به حلقه (LAMP: Loop-mediated isothermal amplification) و سنجش جابجایی سویه باشد. آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌ژن‌ها را می‌توان با آزمایش روش ایمونوفلورسانس غیرمستقیم (IFA: immunofluorescence assay یا IIFT: indirect immunofluorescence)، وسترن بلات (WB: western blot)، الایزا یا آزمون تشخیصی سریع (RDT: Rapid diagnostic tests) تشخیص داد. عفونت‌های فعال را می‌توان با جداسازی ویروس، PCR، مثبت بودن آنتی‌ژن LASV یا IgM همراه با علائم بالینی سازگار با تب لاسا تشخیص داد (۴۳). جداسازی LASV در کشت سلولی یک روش تشخیصی است که می‌تواند در مراحل حاد بیماری به کار رود (۴۸).

روش‌های (RT-PCR: Reverse transcription polymerase chain reaction) به‌طور گسترده در نمونه‌های غربالگری و در تنظیمات آزمایشگاهی مرجع در تشخیص لاسا مورداستفاده قرار می‌گیرد، اما سطح پیشرفت و آموزش استفاده از آن‌ها را در تنظیمات مراقبت‌های محیطی محدود می‌کند. برای غلبه بر این محدودیت، یک RT-LAMP جدید درحال‌توسعه است، اما هنوز یک ارزیابی میدانی برای ارائه اطلاعات در مورد عملکرد آن انجام نشده است (۴۹).

آزمون‌های تشخیصی مولکولی (PCR، LAMP و سنجش‌های مشابه) برای شناسایی مناطق بسیار محافظت‌شده از ژنوم پاتوژن طراحی‌شده‌اند و اغلب به‌عنوان حساس‌ترین روش برای تشخیص عفونت فعال مورد استفاده قرار می‌گیرند. آزمایش‌های تشخیصی مولکولی برای LASV عموماً بخش ژنوم S را که نواحی GPC یا NP را رمزگذاری می‌کند، هدف قرار می‌دهد (۵۰).

از آزمایش‌های سرولوژیکی می‌توان برای شناسایی آنتی‌بادی‌های IgM و IgG مطرح‌شده در برابر آنتی‌ژن‌های LASV و همچنین ضبط

مستقیم و شناسایی آنتی‌ژن‌های LASV استفاده کرد. پروتئین‌های LASV NP، GP و Z ایمنی هستند. از آزمایش‌های IgM و آنتی‌ژن می‌توان برای تشخیص عفونت فعال استفاده کرد، اگرچه همه بیماران IgM قابلیت تشخیص در مرحله حاد ندارند و هر دو آنتی‌بادی IgM و IgG در موارد شدید قابل سرکوب هستند (۵۲، ۵۱).

با در نظر گرفتن علائم منتشرشده و علائم تب لاسا، به‌عنوان راهنمایی برای شناسایی موارد مشکوک و درخواست آزمایش مولکولی ویروس لاسا (از فرم درخواست آزمایشگاه تشخیصی) استفاده‌شده است (۵۳) که عبارتند از:

۱ـ بیماران مبتلابه:

آ) تب ۳۸ درجه سانتی‌گراد حداقل به مدت ۲ روز

ب) تب حصبه و مالاریا منفی یا فقط ۱+ در اسمیر ضخیم مستثنا شد.

ج) و برخی یا یکی از علائم زیرکه شامل: درد قفسه سینه، گلودرد، سردرد، درد عضلانی، استفراغ و اسهال.

۲ـ یا: بیماران مبتلابه تب که خونریزی یا ورم صورت را نشان می‌دهد.

۳ـ یا: بیماران مبتلابه تب که پس از ۲ روز درمان به ضد مالاریا یا آنتی‌بیوتیک پاسخ نمی‌دهند.

۴ـ یا: بیماران مبتلا به تب که در طی سه هفته گذشته با یک مورد تب لاسا تائید شده در تماس بودند.

درمان

گزینه‌های درمانی فعلی برای LF محدود است و نتایج این درمان‌ها تا حد زیادی به حال بیمار یا مرحله بیماری بستگی دارد. مدیریت علائم شامل مسکن‌هایی مانند پاراستامول است، اما از داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی و آسپیرین به دلیل افزایش خطر خونریزی باید جلوگیری کرد. اگر خونریزی رخ دهد، ترومبوسیتوپنی با تزریق پلاکت اصلاح می‌شود. نقص انعقادی را می‌توان با محصولات خونی مانند پلاسما یخ‌زده تازه درمان کرد، درحالی‌که تزریق خون برای آن دسته از بیمارانی که به دلیل خونریزی مداوم کم‌خونی دارند در نظر گرفته شود. در ۵۰٪ موارد اسهال رخ می‌دهد. کسانی که اسهال قابل توجهی دارند باید در صورت لزوم جایگزینی الکترولیت انجام شود. مایعات داخل وریدی برای حفظ حجم کافی مایعات در بیماران بستری باید شروع شود (۵۵، ۵۴).

ریباویرین و حمایت عمومی لازم است. ریباویرین زمانی که به‌صورت خوراکی تجویز شود تقریباً دو برابر مؤثر است و اگر ظرف شش روز از شروع بیماری تجویز شود، ممکن است مرگ را ۹۰٪ کاهش دهد. کم‌آبی، ادم، افت فشارخون و عملکرد کلیوی ضعیف متداول است. جایگزینی مایعات یا استفاده از انتقال خون نیاز به نظارت دقیق دارد (۳).

فاویپیراویر دیگر مهارکننده RNA با طیف گسترده است (دارای مجوز آنفولانزا) که طیف فعالیت گسترده‌ای در برابر ویروس‌های RNA دارد و نشان داده‌شده است که در مدل‌های حیوانات باعث کاهش Lassa viremia می‌شود (۵۶).

مولکول‌های کوچک با داربست‌های مرتبط با بنزیمیدازول دارای فعالیت در برابر انواع آرنوویروس‌ها هستند و می‌توانند در پردازش LASV یا ورود ویروسی اختلال ایجاد کنند. یکی از این ترکیبات (ST-۱۹۳) در یک مدل حیوانی تب لاسا، جایی که خوکچه‌هندی تحت درمان با لاسا علائم کمتری از بیماری و افزایش بقا را نشان داده است، ارزیابی‌شده است (۵۷).

ذرات RNA تداخل کوچک (siRNA: Small interfering RNA) نشان داده‌شده است که می‌تواند سیستم تکثیر LASV را برای مطالعات آزمایشگاهی مهار کند (۵۸).

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی برای خنثی‌سازی LASV از بازماندگان تب لاسا تبار آفریقای غربی به نظر می‌رسد به زیر واحدهای پروتئینی Lassa GP فردی یا ترکیبی متصل می‌شوند که می‌تواند به طور قاطع خنثی‌کننده هر چهار نوع LASV شروع اولیه برای توسعه سیستم ایمنی و طراحی واکسن باشد (۶۰، ۵۹).

استفاده از ویروس ضعیف شده زنده یا وکتورهای نوترکیب ویروسی یک رویکرد جذاب برای توسعه واکسن تب لاسا است. مشاهدات اپیدمیولوژیک تب لاسا در غرب آفریقا نشان می‌دهد که زنده ماندن یک عفونت LASV تنها ممکن است محافظت طولانی مدت در برابر بیماری کشنده داشته باشد. عفونت مجدد با سویه‌های مختلف ایمنی را بیشتر می‌کند. اگرچه تخمین زده می‌شود که حداکثر ۱۸٪ موارد تب لاسا سالانه عفونت مجدد داشته باشند، اما عود بیماری بالینی هرگز ثبت نشده است. پاسخ‌های ایمنی سلولی نقش مهمی در رفع

عفونت LASV دارند. واکسن‌های زنده مؤثرترین مسیر طبیعی برای ارائه آنتی‌ژن‌ها به مولکول‌های MHC هستند. علاوه بر این، با توجه به قدرت واکسن‌های زنده، احتمالاً آن‌ها با ارائه محافظت پس از یک دوز، توصیه‌های (WHPP TPP: WHO Target Product Profiles) را برآورده می‌کنند (۴۳).

تولید واکسن ترکیبی و تک دز در برابر تب زرد و تب لاسا پیشنهادشده است. هزینه و مشکلات لجستیکی تحویل آن بسیار زیاد خواهد بود، خصوصاً که کمتر از ۲۰٪ از کشورهایی که موردمطالعه قرارگرفته‌اند ۸۰٪ از واکسیناسیون دوران کودکی را دریافت می‌کنند (۳).

پیشگیری و کنترل

پیشگیری از تب لاسا به ارتقاء بهداشت جامعه جهت کاهش پتانسیل تماس جوندگان –انسان بستگی دارد. اقدامات لازم برای جلوگیری از جوندگان شامل ذخیره دانه و سایر مواد غذایی در ظروف ضد جوندگان، بهداشت مناسب مواد غذایی و دست‌ها، دفع زباله به‌دوراز منزل، نگهداری تمیز لوازم منزل و به دام انداختن جوندگان یا استفاده از گربه‌ها به‌عنوان یک بازدارنده طبیعی است. بهداشت محیط منظم و پایدار همچنین برای کاهش فعالیت جوندگان موردنیاز است (۶۱). روشنگری و آگاهی مردم در مورد عوامل خطر مرتبط با شیوع بیماری برای پیشگیری از اهمیت برخوردار است. برای کاهش عفونت انسان باید اقدامات حفاظتی اعمال شود. افراد آلوده باید جداشده و مایعات بدن و مدفوع آن‌ها به‌درستی دفع شوند. کارکنان بهداشت و درمان باید با استفاده از تجهیزات محافظ شخصی (PPE: Personal protective equipment) اقدامات احتیاطی مناسبی را برای جلوگیری از شیوع بیماری‌های بیمارستانی بیماری انجام دهند (۴۲).

با توجه به خطر ابتلا به ویروس شخص به شخص از طریق مایعات بدن، کارکنان آزمایشگاه باید هنگام پردازش نمونه‌های عفونی از خطر بالقوه ویروس لاسا آگاه باشند. نگهداری و دست زدن به نمونه مستعد ممکن است خطرات ایمنی را برای کارکنان آزمایشگاه به همراه داشته باشد و همچنین باعث کاهش حساسیت سنجش‌های تشخیصی می‌شوند. دستورالعمل‌های سازمان بهداشت جهانی برای جمع‌آوری، ذخیره و استفاده از نمونه‌های آزمایش ویروس ابولا هنگام آزمایش ویروس لاسا باید رعایت شود (۴۶).

چندین درس آموخته‌شده در این شیوع می‌تواند برای مقابله با شیوع آینده مفید باشد. این دروس عبارتند از: ۱. لزوم اطمینان از هماهنگی مؤثر و بسیج زود هنگام منابع در سطح محلی، شامل رسانه‌ها و جوامع محلی در استراتژی‌های کنترل شیوع ۲. تأمین ظرفیت آزمایشگاهی کارآمد جهت تأیید ۳. توانمندسازی کارکنان بهداشتی بر دانش و اقدامات پیشگیرانه ۴. اطمینان از نظارت فعال، شاخص بالای سوءظن و اقدامات کنترل عفونت در بخش‌های بیمارستان‌ها و سالن‌های جراحی؛ و ۵. نیاز به آمادگی همه‌گیری پایدار در ایالات مستعد LF. همچنین ازنظر بیمه و جبران خسارت کارکنان بهداشتی که به این بیماری مبتلا می‌شوند، نیاز به رسیدگی به مسائل حقوقی به‌ویژه در رابطه با کارکنان بهداشت و سایر افراد درگیر در کنترل شیوع بیماری است (۶۲).

بحث

تب لاسا یک بیماری خونریزی دهنده حاد ویروسی است. ویروس در غرب آفریقا بومی است و همچنین در مورد بیوتروریسم نگرانی‌هایی وجود دارد. انتقال ویروس لاسا بین انسان ممکن است از طریق تماس مستقیم با خون آلوده یا ترشحات بدن انجام شود (۱۵).

از این بررسی، به‌طور واضح مشخص‌شده است که تب لاسا به‌عنوان یک بیماری ویروسی بسیار مهم سهم اپیدمیولوژیک را در غرب آفریقا به عهده دارد جایی که در آن میزان بیماری بومی بسیار زیاد است. پیامدهای بهداشت عمومی از این امر قابل اغراق نیست. جدا از شیوع دوره‌ای احتمالی بیماری همه‌گیر تب لاسا در منطقه، افزایش بی‌سابقه در ترافیک بین مرزی و مسافرت‌های بین‌المللی شانس ابتلا به ویروس را به سایر مناطق داخل و خارج قاره آفریقا افزایش می‌دهد. کمبود منابع موجود برای سیستم مراقبت‌های بهداشتی و بی‌ثباتی سیاسی که کشورهای آفریقای غربی را توصیف می‌کند، همچنان مانع تلاش برای کنترل هر دو بیماری عفونی در حال ظهور و در حال حاضر ویرانگر در منطقه می‌شود (۸).

تشخیص دقیق و سریع تب لاسا به‌ویژه به‌دلیل عدم وجود ویژگی‌های بالینی غیر ویژه، درجه بالای تنوع ژنتیکی ویروس لاسا که در غرب آفریقا مشاهده می‌شود و نگرانی‌های ایمنی زیستی در مورد آزمون‌های آزمایشگاهی برای عوامل به شدت بیماری‌زا به ویژه

چالش برانگیز است. درحالی‌که بسیاری از روش‌های تشخیصی برای ویروس لاسا وجود دارد، در حال حاضر هیچ روش به‌موقع و معتبر برای ویروس پان-لاسا در دسترس نیست که بتواند تنوع در بین سویه‌های ویروسی را ضبط کند و در هر مقطع زمانی در طول دوره بالینی بیماری تشخیصی ارائه دهد (۴۶).

بااین‌وجود، آموزش کافی از ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی و سایر کارکنان بهداشت عمومی و هم چنین ایجاد آزمایشگاه‌های مجهز به بیماری‌های عفونی و مراکز تحقیقاتی در بهبود روش‌های تشخیصی سریع و معالجه بیماری‌های بسیار عفونی مانند تب لاسا کمک کرده و به جلوگیری از شیوع‌های احتمالی کمک می‌کند. علاوه بر این، ریباویرین باید در بیمارستان‌ها و مراکز درمانی در مناطق آندمیک به‌ویژه در جوامع روستایی قابل‌استفاده باشد، این به کنترل بیماری کمک می‌کند (۶۳).

نتیجه‌گیری

علی رغم پیشرفت‌های بسیار خوبی که در سال‌های اخیر در درک چرخه زندگی از آرنا ویروس‌ها ازجمله ویروس لاسا به دست آمده و بینش‌های جدید به دست آمده در پاتوژنز و اپیدمیولوژی مولکولی تب لاسا و همچنین توسعه وضعیت فن‌آوری‌های پیشرفته برای تشخیص این بیماری تهدیدکننده زندگی، همچنان نگرانی‌هایی وجود دارد (۶۴). ویروس لاسا با شیوع بیماری‌های روانی همراه با مرگ و میر زیاد همراه است، ازاین‌رو شناسایی زودرس افراد آلوده برای اجرای سریع دستورالعمل‌های مناسب پرستاری از موانع مهم است (۶۵). شیوع فعلی تب لاسا با اتخاذ اقدامات احتیاطی استاندارد مناسب در بیمارستان‌ها و همچنین جوامع می‌تواند به طور مؤثر کنترل شود. بر آموزش عموم مردم در مورد نحوه انتقال این ویروس و نیاز به بهداشت فردی و بهداشت محیط مناسب باید تأکید شود (۳۴).

References

1- Special Pathogens Branch, Centers for Disease Control and Prevention. Lassa fever Fact Sheet. 3 December 2004 Retrieved 27 November 2009 from [http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/lassaf.htm]
2- World Health Organization, Media Centre Fact Sheet No. 179, Lassa fever. Revised April 2005. Retrieved 5 December 2009 from [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs179/en/]
3- Richmond, J.K., Baglole, D.J. Lassa fever: epidemiology, clinical features, and social consequences. British Medical JouRNAl.2003; 327(29):1271-1275.
4- Fisher-Hoch, S.P., Hutwagner, L., Brown, B., McCormick, J.B. Effective Vaccine for Lassa fever. JouRNAl of Virology. 2000; 74(15):6777-6783.
5- World Health Organization. An R&D blueprint for action to prevent epidemics2016. [http://www.who.int/csr/ research-and-development/r_d_blueprint_plan_ of_action.pdf? Ua=1. Accessed 22 January 2017.]
6- Johnson KM, McCormick JB, Webb PA, Smith ES, Elliott LH, King IJ. Clinical virology of Lassa fever in Hospitalized patients. J Infect Dis 1987; 155:456–64.
7- Monath TP, Newhouse VF, Kemp GE, Setzer HW, Cacciapuoti A. Lassa virus isolation from Mastomys natalensis rodents during an epidemic in Sierra Leone. Science. 1974 Jul 19;185(4147):263-5.
8- Ogbu O, Ajuluchukwu E, Uneke CJ. Lassa fever in West Africa sub region: an overview. J Vector Borne Dis. 2007; 44:(1(–11.
9- Atkin S, Anaraki S, Gothard P, Walsh A, Brown D, Gopal R, Hand J, Morgan D. The first case of Lassa fever imported from Mali to the United Kingdom, February 2009. Eurosurveillance. 2009 Mar 12;14(10):19145.
10- Centre for Disease Control and Prevention. Lassa fever fact sheet.2014. Available[:http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/factsheets/lassa_fever_fact_sheet.pdf. Accessed January 2016.]
11- World Health Organisation. World Health Organisation fact sheet on Lassa fever. 2015; 10(11).
12- World Health Organization. Lassa fever in Nigeria: Global alert and response. 2012. Available at [http://www.who.int/csr/don/2012_04_04/en/. Accessed January 2016.]
13- Achinge IG, Kur TJ, Gyoh KS. Lassa fever outbreak in Makurdi, North Central Nigeria: what you need to know. IOSR JouRNAl of Dental and Medical Sciences. 2013; 7(5):42-46.
14- ACAPS. ACAPS Briefing Note: Nigeria – Lassa fever. 2016. Available at [http://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/start-acaps-nigeria-lassa-epidemic-briefing-note.pdf. Accessed January 2016.]
15- Fisher-Hoch SP, Tomori O, Nasidi A, Perez-Oronoz GI, Fakile Y, Hutwagner L, McCormick JB. Review of cases of nosocomial Lassa fever in Nigeria: the high price of poor medical practice. Bmj. 1995 Sep 30;311(7009):857-9.
16- Carey DE, Kemp GE, White HA, Pinneo L, Addy RF, Fom AL, Stroh G, Casals J, Henderson BE. Lassa fever epidemiological aspects of the 1970 epidemic, Jos, Nigeria.

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1972 Jan 1;66(3):402-8.
17- Cummins D, McCormick JB, Bennett D, Samba JA, Farrar B, Machin SJ, Fisher-Hoch SP. Acute sensorineural deafness in Lassa fever. Jama. 1990 Oct 24;264(16):2093-6.
18- Wulff, H.; Lange, J.V.; Webb, P.A. Interrelationships among arenaviruses measured by indirect immunofluorescence. Intervirology 1978;9(6):344-50
19- Buchmeier MJ. Arenaviridae: the viruses and their replication. Fields virology. 2007:1792-827.
20- Andersen KG, Shapiro BJ, Matranga CB, Sealfon R, Lin AE, Moses LM, Folarin OA, Goba A, Odia I, Ehiane PE, Momoh M. Clinical sequencing uncovers origins and evolution of Lassa virus. Cell. 2015 Aug 13;162(4):738-50.
21- Günther S, Emmerich P, Laue T, Kühle O, Asper M, Jung A, Grewing T, ter Meulen J, Schmitz H. Imported lassa fever in Germany: molecular characterization of a new lassa virus strain. Emerging infectious diseases. 2000 Sep;6(5):466.
22- Leski TA, Stockelman MG, Moses LM, Park M, Stenger DA, Ansumana R, Bausch DG, Lin B. Sequence variability and geographic distribution of Lassa virus, Sierra Leone. Emerging infectious diseases. 2015 Apr;21(4):609.
23- Manning JT, Forrester N, Paessler S. Lassa virus isolates from Mali and the Ivory Coast represent an emerging fifth lineage. Frontiers in microbiology. 2015 Oct 1;6:1037.
24- Bausch DG, Demby AH, Coulibaly M, Kanu J, Goba A, Bah A, Conde N, Wurtzel HL, Cavallaro KF, Lloyd E, Baldet FB. Lassa fever in Guinea: I. Epidemiology of human disease and clinical observations. Vector borne and zoonotic diseases. 2001 Dec 1;1(4):269-81.
25- Fichet-Calvet, E. & Rogers, D. J. Risk maps of Lassa fever in West Africa. PLoS. Negl. Trop. Dis. 2009; 3. e388.
26- McCormick, J. B. et al. A case-control study of the clinical diagnosis and course of Lassa fever. J. Infect. Dis. 1987 Mar 1;155(3):445-55
27- Andersen KG, Shapiro BJ, Matranga CB, Sealfon R, Lin AE, Moses LM, Folarin OA, Goba A, Odia I, Ehiane PE, Momoh M. Clinical sequencing uncovers origins and evolution of Lassa virus. Cell. 2015 Aug 13;162(4):738-50.
28- Kouadio L, Nowak K, Akoua-Koffi C, Weiss S, Allali BK, Witkowski PT, Krüger DH, Couacy-Hymann E, Calvignac-Spencer S, Leendertz FH. Lassa virus in multimammate rats, Côte d'Ivoire, 2013. Emerging infectious diseases. 2015 Aug;21(8):1481.
29- Centers for Disease Control and Prevention. Lassa fever. CDC Fact Sheet. [https:// www.cdc.gov/vhf/lassa/pdf/factsheet.pdf 2016.]
30- Mylne, A. Q. N. et al. Mapping the zoonotic niche of Lassa fever in Africa. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 2015 Aug 1;109(8):483-92
31- Lo Iacono, G. et al. Using modelling to disentangle the relative contributions of zoonotic and anthroponotic transmission: the case of Lassa fever. PLoS. Negl. Trop. Dis. 2015 Jan 8;9(1):e3398.
32- Tomori O, Fabiyi A, Sorungbe A, Smith A, McCormick JB. Viral hemorrhagic fever antibodies in Nigerian populations. Am J Trop Med Hyg 1988 Mar 1;38(2):407-10.
33- Wilson M. Infectious diseases: an ecological perspective BMJ 1995 Dec 23;311(7021):1681-4.
34- World Health Organization. WHO Lassa fever fact sheet No 179. Geneva: WHO, 2000.
35- Lassa fever Fact Sheet. Centers for Disease Control and Prevention. Available [http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/Fact_Sheets/Lassa_Fever_Fact_Sheet.pdf.]
36- Monath TP, Mertens PE, Patton R, Moser CR, Baum JJ, Pinneo L, Gary GW, Kissling RE. A hospital epidemic of Lassa fever in Zorzor, Liberia, March-April 1972. The American jouRNAl of tropical medicine and hygiene. 1973 Nov 1;22(6):773-9.
37- Helmick, C.G.; Webb, P.A.; Scribner, C.L.; Krebs, J.W.; McCormick, J.B. No evidence for increased risk of Lassa fever infection in hospital staff. Lancet 1986 Nov 22;328(8517):1202-5
38- Stephenson, E.H.; Larson, E.W.; Dominik, J.W. Effect of environmental factors on aerosol-induced lassa virus infection. J. Med. Virol. 1984;14(4):295-303
39- Peters CJ, Jahrling PB, Liu CT, Kenyon RH, McKee KT, Oro JB. Experimental studies of arenaviral hemorrhagic fevers. InArenaviruses 1987 (pp. 5-68). Springer, Berlin, Heidelberg.
40- Ter Meulen J, Lukashevich I, Sidibe K, Inapogui A, Marx M, Dorlemann A, Yansane ML, Koulemou K, Chang-Claude J, Schmitz H. Hunting of peridomestic rodents and consumption of their meat as possible risk factors for rodent-to-human transmission of Lassa virus in the Republic of Guinea. The American jouRNAl of tropical medicine and hygiene. 1996 Dec 1;55(6):661-6.
41- Walker DH, Wulff H, Lange JV, Murphy FA. Comparative pathology of Lassa virus infection in monkeys, guinea-pigs, and Mastomys natalensis. Bulletin of the World Health Organization. 1975;52(4-6):523.
42- Mofolorunsho KC. Outbreak of lassa fever in Nigeria: measures for prevention and control. Pan African Medical JouRNAl. 2016 Jul 15;23(1).
43- Mazzola,LT; Kelly-Cirino,C. Diagnostics for Lassa fever virus: a genetically diverse pathogen found in low-resource settings:BMJ Global Health. 2019 Feb 1;4(Suppl 2):e001116.
44- Olayemi A, Cadar D, Magassouba NF, Obadare A, Kourouma F, Oyeyiola A, Fasogbon S, Igbokwe J, Rieger T, Bockholt S, Jérôme H. New hosts of the Lassa virus. Scientific reports. 2016 May 3;6(1):1-6.
45- Yun NE, Walker DH. Pathogenesis of Lassa fever. Viruses. 2012 Oct;4(10):2031-48.
46- Raabe V, Koehler J. Laboratory diagnosis of Lassa fever.

JouRNAl of clinical microbiology. 2017 Jun 1;55(6):1629-37.
47- McCormick JB, King IJ, Webb PA, Scribner CL, Craven RB, Johnson KM, Elliott LH, Belmont-Williams R. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. The New England jouRNAl of medicine. 1986 Jan 1;314(1):20-6.
48- Shaffer JG, Grant DS, Schieffelin JS, Boisen ML, Goba A, Hartnett JN, Levy DC, Yenni RE, Moses LM, Fullah M, Momoh M. Lassa fever in post-conflict Sierra Leone. PLoS Negl Trop Dis. 2014 Mar 20;8(3):e2748.
49- Takah NF, Brangel P, Shrestha P, Peeling R. Sensitivity and specificity of diagnostic tests for Lassa fever: a systematic review. BMC infectious diseases. 2019 Dec;19(1):647.
50- Safronetz D, Lopez JE, Sogoba N, Traore SF, Raffel SJ, Fischer ER, Ebihara H, Branco L, Garry RF, Schwan TG, Feldmann H. Detection of lassa virus, mali. Emerging infectious diseases. 2010 Jul;16(7):1123.
51- Branco LM, Grove JN, Boisen ML, Shaffer JG, Goba A, Fullah M, Momoh M, Grant DS, Garry RF. Emerging trends in Lassa fever: redefining the role of immunoglobulin M and inflammation in diagnosing acute infection. Virology jouRNAl. 2011 Dec 1;8(1):478.
52- Wulff H, Johnson KM. Immunoglobulin M and G responses measured by immunofluorescence in patients with Lassa or Marburg virus infections. Bulletin of the World Health Organization. 1979;57(4):631.
53- Asogun DA, Adomeh DI, Ehimuan J, Odia I, Hass M, Gabriel M, Ölschläger S, Becker-Ziaja B, Folarin O, Phelan E, Ehiane PE. Molecular diagnostics for lassa fever at Irrua specialist teaching hospital, Nigeria: lessons learnt from two years of laboratory operation. PLoS Negl Trop Dis. 2012 Sep 27;6(9):e1839.
54- Hallam,H;Hallam,S;Rodriguez,SE;Barret,ADT;David,W;Beasley,C.etal. Baseline mapping of Lassa fever virology, epidemiology and vaccine research and development.npj vaccins.2018.3 (11):1-12.
55- Houlihan, C. & Behrens, R. Lassa fever. BMJ j2986 doi:[https://doi.org/10.1136/bmj.j2986 (2017).]
56- Safronetz D, Rosenke K, Westover JB, et al. The broad-spectrum antiviral favipiravir protects guinea pigs from lethal Lassa virus infection post-disease onset. Sci Rep 2015; 5:14775.
57- Cashman KA, Smith MA, Twenhafel NA, et al. Evaluation of Lassa antiviral compound ST-193 in a guinea pig model. Antiviral Res 2011 Apr 1;90(1):70-9
58- Müller S, Günther S. Broad-spectrum antiviral activity of small interfering RNA targeting the conserved RNA termini of Lassa virus. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2007 Jun 1;51(6):2215-8.
59- Robinson JE, Hastie KM, Cross RW, et al. Most neutralizing human monoclonal antibodies target novel epitopes requiring both Lassa virus glycoprotein subunits. Nat Commun 2016; 7:11544.
60- Mire CE, Cross RW, Geisbert JB, et al. Human-monoclonalantibody therapy protects nonhuman primates against advanced Lassa fever. Nat Med 2017 Oct;23(10):1146.
61- Eisen RJ, Atiku LA, Boegler KA, et al. An evaluation of removal trapping to control rodents inside homes in a plague-endemic region of rural northwestern uganda. Vector-Borne and Zoonotic Diseases 2018 Sep 1;18(9):458-63.
62- Ajayi ,N; Nwigwe,CG; Azuogu ,BN; Onyire ,BN; Nwonwu,EU; Ogbonnaya,LU.et al.Containing a Lassa fever epidemic in a resource-limited setting: outbreak description and lessons learned from Abakaliki, Nigeria (January–March 2012). InteRNAtional JouRNAl of Infectious Diseases 2013 Nov 1;17(11):e1011-6
63- Lassa fever. WHO Newsletter, Geneva 2005.
64- Gunther S, Lenz O. Lassa virus. Crit Rev Clin Lab Sci2004; 41(4): 339–90.
65- White HA. Lassa fever A study of 23 hospital cases. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1972 Jan 1;66(3):390-8.