

اپیدمیولوژی بالینی و کنترل بیماری‌های مرتبط با

بیوتروریسم

کتاب اول / گفتار هفتم

اپیدمیولوژی بالینی و کنترل تولارمی (Tularemia)

فهرست مطالب

| | |
|-----|--|
| ۱۴۵ | الف - مقدمه و معرفی بیماری |
| ۱۴۵ | ۱ - تعریف و اهمیت بهداشتی |
| ۱۴۶ | ۲ - عامل یا عوامل اتیولوژیک |
| ۱۴۷ | ب - اپیدمیولوژی توصیفی و وقوع بیماری |
| ۱۴۷ | ۱ - دوره نهفتگی |
| ۱۴۸ | ۲ - سیر طبیعی |
| ۱۵۰ | ۳ - انتشار جغرافیائی |
| ۱۵۲ | ۴ - روند زمانی |
| ۱۵۲ | ۵ - تاثیر سن، جنس و شغل و موقعیت اجتماعی |
| ۱۵۳ | ۶ - تاثیر عوامل مساعد کننده |
| ۱۵۳ | ۷ - حساسیت و مقاومت در مقابل بیماری |
| ۱۵۳ | ۸ - میزان حمله‌های ثانویه |
| ۱۵۳ | ۹ - منابع و مخازن، نحوه انتقال بیماری و دوره قابلیت سرایت |
| ۱۵۵ | ج - پیشگیری و کنترل |
| ۱۵۵ | I - پیشگیری اولیه به منظور حفظ سلامتی افراد سالم |
| ۱۵۹ | II - پیشگیری ثانویه به منظور بازگرداندن سلامتی افراد بیمار و جلوگیری از بروز عوارض |
| ۱۶۸ | III - پیشگیری ثالثیه، به منظور جلوگیری از پیشرفت عوارض و زمینگیر شدن بیماران |
| ۱۶۸ | IV - سایر اقدامات کنترلی |
| ۱۶۹ | د - چند نکته |
| ۱۶۹ | تظاهرات بالینی تولارمی در حیوانات |
| ۱۶۹ | اهمیت اقتصادی تولارمی حیوانات |
| ۱۷۰ | منابع : |

اپیدمیولوژی بالینی و کنترل تولارمی (Tularemia) با تاکید بر جنبه‌های پزشکی و بهداشتی بیوتروریسم

دکتر حسین حاتمی

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

الف - مقدمه و معرفی بیماری

۱ - تعریف و اهمیت بهداشتی

نوعی بیماری باکتریال مشترک بین انسان و حیوانات است که بر اساس راه ورود و میزان ویبرولانس عامل بیماری دارای تظاهرات بالینی گوناگونی می‌باشد (۱).

بیماری تولارمی را در سال ۱۹۱۱ به عنوان بیماری شبه طاعون چونندگان، توصیف می‌کردند ولی به زودی به عنوان یک بیماری بالقوه شدید و کشنده در انسان نیز مطرح شد. همه‌گیری تولارمی در دهه‌های ۱۹۳۰ و ۱۹۴۰ میلادی به دنبال مصرف آب‌های آلوده در اروپا و شوروی سابق، حادث گردید و در همان زمان همه‌گیری حیوانی آن در ایالات متحده، به وقوع پیوست و چیزی نگذشت که به عنوان یکی از عوامل اتیولوژیک منتقله از طریق تماس آزمایشگاهی نیز مطرح شد و همین امر، منجر به بررسی اکولوژیک، میکروبیولوژیک و پاتولوژیک بیماری گردید و به جستجوی راه‌هایی برای پیشگیری از بروز آن پرداخته شد.

فرانسیسلا تولارنسیس، از دهه‌ها سال قبل به عنوان یکی از عوامل بالقوه جنگ‌های بیولوژیک، مطرح بوده است. این باکتری را یکی از چندین عامل میکروبی بررسی شده در واحد پژوهش‌های جنگ‌های میکروبی ژاپن در "منچوری" طی سال‌های ۱۹۳۲-۱۹۴۵ ذکر کرده‌اند و در غرب نیز به منظور اهداف نظامی، به کار برده شده است. یکی از محققین جنگ‌های بیولوژیک شوروی سابق به نام "کن الیبک" (Ken Alibek) اظهار نموده است که همه‌گیری تولارمی که باعث گرفتاری ده‌ها هزار نفر از سربازان آلمانی و شوروی سابق در شرق اروپا طی جنگ جهانی دوم گردید می‌تواند ناشی از انتشار عمدی فرانسیسلا تولارنسیس، بوده باشد. ضمناً در دهه‌های ۱۹۵۰-۱۹۶۰ ارتش آمریکا به تکنولوژی‌هایی دست یافت که بوسیله آن‌ها می‌توانست عامل تولارمی را نیز از طریق انتشار افشانه (آئروسول)، منتشر کند و در حال حاضر نیز به منظور درک هرچه بیشتر پاتوفیزیولوژی تولارمی، ساخت واکسن و پیشگیری دارویی و درمان این بیماری پژوهش‌هایی در دست اجرا است.

طی بعضی از مطالعات، افراد داوطلب را تحت تاثیر مستقیم افشانه‌های آلوده فرانسسیلا تولارنسیس، قرار داده یا آن‌ها را در اطاقک‌های پخش افشانه نگه داشته‌اند و بدینوسیله واکسن زنده ضعیف شده ساخته شده از سویه SCHU S-۴ را به آزمون گذاشته و اعلام نموده‌اند که واکسن مزبور تا حدودی بر علیه تولارمی القاء شده از طریق تلقیح پوستی یا انتشار افشانه، موثر بوده است. همچنین مشخص شده است که استریتومایسین، تتراسیکلین و کلرامفنیکل در پیشگیری و درمان این بیماری موثر است. در اواخر دهه ۱۹۶۰ فرانسسیلا تولارنسیس، یکی از چندین جنگ افزار تولیدی انباشته شده در انبارهای ارتش آمریکا بوده است. بر اساس اظهارات محقق روسی (الیبک)، شوروی سابق با بهره گیری از مهندسی ژنتیک، باعث ایجاد تغییراتی در فرانسسیلا تولارنسیس گردیده و سویه‌ای را تولید کرده که در مقابل واکسن و آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم است. در سال ۱۹۶۹ یکی از کارشناسان سازمان جهانی بهداشت، تخمین زد که در صورت رها سازی ۵۰ کیلوگرم افشانه آلوده فرانسسیلا تولارنسیس، بر فراز یک شهر با جمعیت پنج میلیون نفر، حدود ۲۵۰۰۰۰ نفر دچار بیماری شده ۱۹۰۰۰ نفر آنان به هلاکت خواهند رسید و از این گذشته بیماری حاصله به مدت چندین هفته ادامه می‌یابد و تا هفته‌ها بعد از بهبودی ممکن است عود نماید و این در حالیست که افراد واکسینه فقط به طور نسبی در مقابل افشانه‌های آلوده، مقاومند و همچنان احتمال ابتلای مجدد آنان وجود دارد. مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC) بر اساس این الگو، زبان‌های اقتصادی حاصله را به ازای هر یک‌صد هزار نفر انسانی که در معرض تماس، قرار می‌گیرند بالغ بر ۵/۴ بیلیون دلار محاسبه نموده است (۲) و بنا براین ملاحظه می‌گردد که علیرغم شایع نبودن این بیماری به منظور آمادگی در مقابل انتشار عمدی این بیماری و تاثیر پیشگیری، تشخیص و درمان به موقع در پیش آگهی بیماری لازم است در دروس بهداشت و بیماری‌های عفونی بر اهمیت موضوع، تاکید شود.

۲ - عامل یا عوامل اتیولوژیک

فرانسسیلا تولارنسیس یکی از بیماری‌ها ترین عوامل پاتوژن شناخته شده است و تلقیح یا استنشاق تعداد بسیار کمی از آن مثلا حدود ۱۰ عدد می‌تواند منجر به بروز بیماری بشود. انسان ممکن است به طور اتفاقی دچار عفونت شود که در این صورت گاهی دچار بیماری شدید و کشنده‌ای می‌شود ولی بیماری را به دیگران منتقل نمی‌کند.

فرانسسیلا تولارنسیس را به عنوان یکی از جنگ افزارهای بیولوژیک خطرناک تلقی نموده‌اند زیرا دارای خاصیت عفونت‌زایی شدید، قابلیت انتشار آسان و ظرفیت بالای ایجاد بیماری و مرگ، می‌باشد.

فرانسسیلا تولارنسیس، نوعی کوکوباسیل کوچک غیرمتحرک هوازی گرم منفی است که دارای پوشینه (Envelope) نازک لیپوپلی ساکاریدی بوده و علیرغم عدم تولید اسپور، از مقاومت بالائی برخوردار بوده به مدت چندین هفته در دمای پائین در محیط آب، خاک مرطوب، علوفه، پوشال، کاه و اجساد در حال فساد حیوانات، زنده می‌ماند. این ارگانیسم بر اساس نتایج تست‌های ویرولانسیس، واکنش‌های بیوشیمیائی و ویژگی‌های اپیدمیولوژیک، به دو گروه بیولوژیک (Biovar) مختلف، طبقه بندی می‌شود، بیووار تولارنسیس (تیپ A) و بیووار پالئارکتیک (تیپ B)، به طوری که تیپ A از ویرولانسیس بیشتری برخوردار بوده، در آزمایشگاه باعث تولید اسید از

گلیسرول می‌شود، فعالیت سیترولین یوریدین، از خود نشان می‌دهد و رایج ترین بیووار جدا شده در آمریکای شمالی می‌باشد. در حالیکه فرانسیسلا تولارنسیس بیوار پالئارکتیک، از ویرولانسیس کمتری برخوردار است، قادر به تولید اسید از گلیسرول نبوده و قادر به نشان دادن فعالیت سیترولین اوراز نیز نمی‌باشد.

همه موارد تولارمی انسانی در منطقه اروپا و آسیا ناشی از سویه‌های ملایم تر تیپ B است هرچند مطالعات اخیر، مواردی از عفونت ناشی از تیپ A نیز گزارش شده است. همچنین تعدادی فرانسیسلا تولارنسیس با رشد سریع از خون افراد مبتلا به نقایص ایمنی جدا شده است که به آزمون‌های سرمی فرانسیسلا تولارنسیس، پاسخ نداده است.

با استفاده از شیوه‌های بیوتکنولوژی و مهندسی ژنتیک، پلاسمیدهای فرانسیسلا را طوری طراحی کرده‌اند که نسبت به کلرامفنیکل و تتراسیکلین، مقاوم شود. ضمناً موارد مقاوم به استرپتومایسین را در مطالعات مرتبط با جنگ‌های بیولوژیک در آمریکا و شوروی سابق به آزمون گذاشته‌اند. همچنین به نظر می‌رسد توانسته باشند ویرولانسیس این باکتری را با دستکاری‌های آزمایشگاهی، افزایش دهند.

فرانسیسلا تولارنسیس، قادر به ایجاد عفونت در انسان از طریق پوست، غشاهای مخاطی، دستگاه گوارش و ریه‌ها می‌باشد. این ارگانسیم نوعی باکتری داخل سلولی اجباری است که داخل ماکروفاژها تکثیر می‌یابد. مهمترین ارگان‌های هدف آن شامل عقده‌های لنفاوی، ریه‌ها، پلور، طحال، کبد و کلیه‌ها هستند. باسیل‌های تلقیح شده به پوست بدن یا غشاهای مخاطی، تکثیر یافته و به عقده‌های لنفاوی ناحیه‌ای، راه یافته در آنجا تکثیر بیشتری پیدا می‌کنند و سپس به سایر ارگان‌های بدن، منتشر می‌گردند. باکتری می‌در فاز اولیه بیماری، ممکن است شایع باشد. واکنش اولیه نسوج بدن در مقابل عفونت، شامل نکروز چرکی شدیدی است که حاوی تعداد زیادی لکوسیت‌های پلی مرفونوکلئر، همراه با تهاجم ماکروفاژها، سلول‌های اپی‌تلیوئید و لنفوسیت‌ها می‌باشد. این ضایعات سپس حالت گرانولوماتوز به خود می‌گیرند و آزمایشات هیستوپاتولوژیک آن‌ها نکروز مرکزی و گاهی ناحیه کازئیفیه همراه با احاطه سلول‌های اپی‌تلیوئید، سلول‌های ژانت چند هسته‌ای و فیبروبلاست‌ها را نشان می‌دهد که از بعضی جهات به گرانولوم‌های سلی و سارکوئیدوزی، شباهت دارند (۲).

ب - اپیدمیولوژی توصیفی و وقوع بیماری (OCURRENCE)

۱ - دوره نهفتگی

این دوره به ویرولانسیس سویه‌های عفونتها و تعداد باکتری وارد شده به بدن بستگی دارد و حدود ۱۴-۱ روز و معمولاً ۳-۵ روز می‌باشد (۱).

میمون‌هایی که تحت تاثیر افشانه‌های آلوده به فرانسیسلا تولارنسیس تیپ A به وسیله سویه‌های SCHU S-۴ یک نانومتری قرار گرفته‌اند در عرض ۲۴ ساعت و آنهایی که تحت تاثیر افشانه‌های با ذرات ۸

نانومتری قرار گرفته‌اند در عرض ۴۸ ساعت دچار برونشیت حاد شده‌اند و حدود ۷۲ ساعت بعد وجود التهاب در نسوج پری برونشیل و دیواره آئول‌ها یافت شده است.

در صورتی که از عامل تولارمی به عنوان جنگ افزار بیولوژیک، استفاده شود و به صورت افشانه، منتشر گردد پس از ۳-۵ روز باعث همه‌گیری بیماری حاد تب دار همراه با پنومونی اولیه، پلوریت و لنفادنوپاتی ناف ریه می‌شود (۲).

۲ - سیر طبیعی

بررسی‌های سرواپیدمیولوژیک، حاکی از آنست که در مناطق آندمیک بیماری بسیاری از موارد تولارمی انسانی ممکن است فاقد علائم بالینی باشد (۳).

بزرگترین طغیان ثبت شده ناشی از تولارمی استنشاقی در سال‌های ۱۹۶۶-۶۷ در یک منطقه کشاورزی در سوئد، رخ داده و باعث گرفتاری بیش از ۶۰۰ نفر شده است. اغلب این موارد به دنبال انجام فعالیت‌های کشاورزی که همراه با تولید افشانه بوده، حادث گردیده است. در این همه‌گیری، موارد تماس، طی یک دوره چند ماهه اتفاق افتاده ولی در فصل زمستان یعنی زمانی که علوفه خشک آلوده شده به وسیله جوندگان را انبار می‌کرده‌اند به اوج خود رسیده است.

در بین ۱۴۰ مورد ثابت شده ناشی از استنشاق مواد آلوده، اغلب دارای علائم حاد تب، خستگی، لرز، سردرد و کسالت بوده‌اند و فقط ۱۴٪ موارد ثابت شده بیماری همراه با پنومونی بوده است و نهایتاً همگی به تراسیکلین، پاسخ داده و موردی از مرگ در بین آن‌ها اتفاق نیفتاده است.

هرچند انتظار می‌رود در موارد انتقال فرانسسیلا تولارنسیس از طریق هوا با پنومونی اولیه، مواجه شویم ولی در بعضی از موارد، گرفتاری چشمی به صورت تولارمی چشمی، تولارمی اولسروگلاندولر ناشی از نفوذ فرانسسیلا به پوست آسیب دیده و یا گرفتاری حفره دهانی حلقی همراه با آدنوپاتی گردنی نیز حادث می‌گردد. در همه‌گیری بیماری در سوئد که قبلاً به آن اشاره شد کونژونکتیویت در ۲۶٪ موارد، عفونت زخم پوستی در ۱۲٪ موارد، فارنژیت در ۳۱٪ آنان و اولسر دهانی در ۹٪ آن‌ها رخ داده است. لازم به ذکر است که طغیان‌های دیگری از بیماری ناشی از فعالیت‌های کشاورزی مشابه همه‌گیری سوئد از فنلاند نیز گزارش شده است به طوری که اغلب بیماران از علائم غیراختصاصی، شاکمی بوده و علائم اختصاصی پنومونی را نداشته‌اند. ضمناً بزرگی عقده‌های لنفاوی ناف ریه بارزترین یافته رادیوگرافیک آن‌ها را تشکیل می‌داده است.

تولارمی استنشاقی ناشی از جنگ افزار بیولوژیک

هرچند فرانسسیلا تولارنسیس را به طرق مختلفی می‌توان در محیط، منتشر کرد ولی بسیاری از محققین، معتقدند که انتشار آن بوسیله افشانه، نتایج پزشکی و بهداشتی زیان‌بارتری به بار می‌آورد. به طوری که

انتشار عمدی آن در یک منطقه پرجمعیت، باعث ایجاد موارد زیادی از بیماری حاد تب دار غیراختصاصی در عرض ۳-۵ روز می‌گردد و سپس در عرض چند روز تا چند هفته بعد باعث گرفتاری ریه و پلور در عده کثیری از آنان می‌شود و لذا هرچند مسئولین بهداشت، متوجه طغیان یک بیماری تنفسی غیر معمول می‌شوند ولی افتراق آن از یک طغیان طبیعی بیماری‌های رایج و بویژه آنفلوآنزا و پنومونی‌های آتیبیک، کار مشکلی خواهد بود.

شروع ناگهانی یک بیماری حاد و شدید در عده کثیری از افراد، پیشرفت سریع بیماری در اغلب موارد به سمت گرفتاری دستگاه تنفس فوقانی تا برونشیت و حتی پنومونی تهدید کننده حیات و بروز بیماری سیستمیک تب دار در سایر بالغین و کودکانی که قبلاً از سلامت کاملی برخوردار بوده‌اند باید زنگ خطر بروز یک حادثه بحرانی و تهدید کننده بهداشت عمومی و از جمله احتمال وقوع بیوتروریسم را برای مسئولین و دست اندر کاران بهداشت جامعه به صدا در آورد. و تا روشن شدن تشخیص، لازم است تیمی شامل پزشک، اپیدمیولوژیست و متخصص آزمایشگاه بالینی همکاری نزدیکی داشته باشند تا هرچه سریع‌تر مشخص شود آیا با یک پنومونی آتیبیکال یا یکی از انواع پنومونی‌های ایجاد شده به وسیله جنگ افزارهای بیولوژیک نظیر تولارمی، طاعون، آنتراکس یا تب Q مواجه هستیم.

در صورتی که گروه‌های متعددی از انسان‌ها دچار تولارمی استنشاقی شوند باید به یک حمله بیوتروریستی فکر کرد. شروع ناگهانی بیماری و یک اوج (Peak) واحد در منحنی همه‌گیری، حاکی از یک همه‌گیری با منبع مشترک بدون موارد ثانویه می‌باشد (۲).

عوارض تولارمی

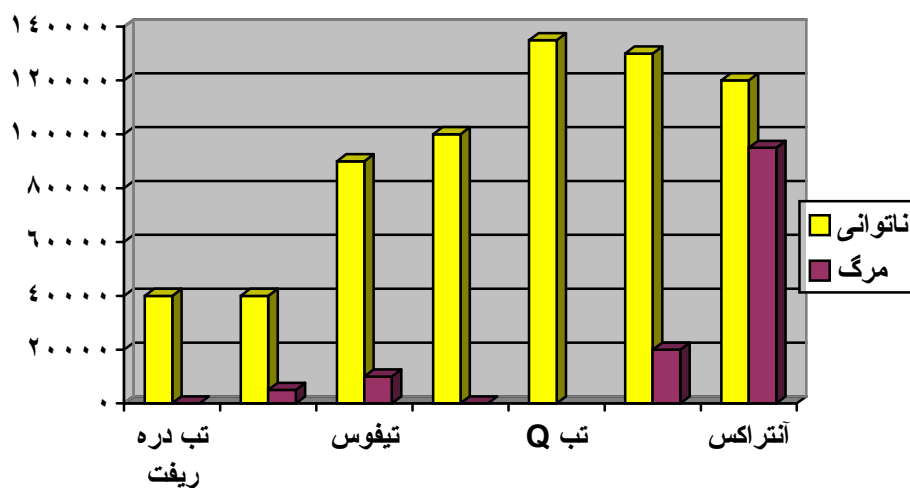
پریکاردیت و منتزیت ناشی از تولارمی از جمله عوارض نادری هستند که معمولاً در مواردی که بیماری تشخیص داده نشده و به نحو مناسبی درمان نمی‌گردد عارض می‌شوند. پریکاردیت معمولاً در اثر انتشار مستقیم محتویات عقده‌های لنفاوی چرکی ناحیه مدیاستن و یا از طریق کانون ریوی، حاصل می‌شود و منتزیت نیز در اثر باکتری، ایجاد شده و باعث افزایش لنفوسیت‌ها در مایع نخاع می‌گردد (۴).

پیش‌آگهی

بیماری تولارمی قبل از کشف آنتی میکروبیال‌ها نوعی بیماری طولانی بوده که به مدت چندین هفته تا چند ماه ادامه می‌یافت و سپس دوره نقاهت طولی‌المدتی همراه با ضعف و ناتوانی شدیدی را پشت سر گذاشته در اغلب موارد بهبود می‌یافته است (جدول و نمودار ۱). امروزه با تشخیص و درمان به موقع بیماری این دوره کمتر از یک ماه به طول می‌انجامد و میزان مرگ حاصله نیز از ۳۰-۵ درصد قبلی به کمتر از ۱٪ در موارد برق آسا و تیفوئیدی بیماری، کاسته شده است (۵).

جدول ۱ - مقایسه میزان ناتوانی و مرگ ناشی از انتشار عمدی یک هزار کیلوگرم از عوامل عفونت‌زای مختلف (۶)

| عامل / بیماری | رهاسازی در مسیر باد بر حسب کیلومتر | موارد مرگ | موارد ناتوانی |
|-----------------|---------------------------------------|-----------|---------------|
| تب دره ریفت | ۱ | ۴۰۰ | ۳۵۰۰۰ |
| آنسفالیت کنه‌ای | ۱ | ۹۵۰۰ | ۳۵۰۰۰ |
| تیفوس | ۵ | ۱۹۰۰۰ | ۸۵۰۰۰ |
| بروسلوز | ۱۰ | ۵۰۰ | ۱۰۰۰۰۰ |
| تب Q | ۲۰+ | ۱۵۰ | ۱۲۵۰۰۰ |
| تولارمی | ۲۰+ | ۳۰۰۰۰ | ۱۲۵۰۰۰ |
| آنتراکس | ۲۰++ | ۹۵۰۰۰ | ۱۲۵۰۰۰ |



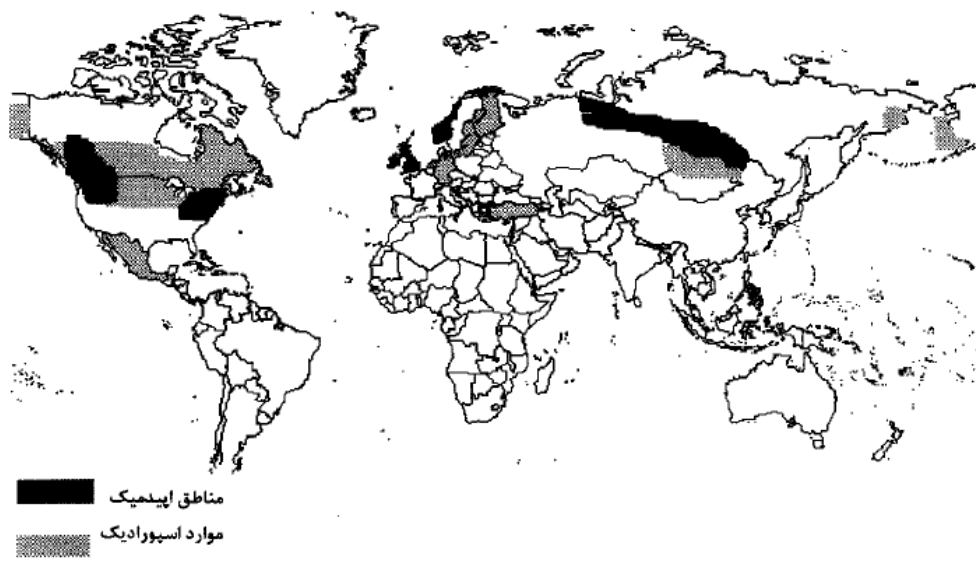
نمودار ۱ - مقایسه میزان ناتوانی و مرگ ناشی از انتشار عمدی یک هزار کیلوگرم از عوامل عفونت‌زای مختلف (۶)

۳ - انتشار جغرافیایی

۱ - وضعیت جهانی و منطقه‌ای بیماری

یکی از ویژگی‌های تولارمی، انتشار مشخص آن در نواحی وابسته به نیمکره شمالی هول آرکتیک - بخش‌های شمالی دنیای قدیم و جدید است (نقشه ۱). در دنیای جدید، شواهد معتبری از بالای مدار شمالی تا مکزیک وجود دارد. عموماً انتشار پاله آرکتیک، ناحیه جغرافیایی شامل اروپا، شمال آسیا از هیمالیا، شمال عربستان

و شمال آفریقا از صحرا مشابه نه آرکتیک، ناحیه جغرافیایی شامل: گرین لند، آمریکای شمالی و بخش‌های شمالی و کوهستانی آمریکای شمالی که اکنون به عنوان بخشی از هول آرکتیک در نظر گرفته می‌شود بوده، از سیبری شمالی تا آفریقای مدیترانه‌ای ادامه دارد. از نقطه نظر عفونت شناخته شده پرنده‌گان مهاجر و انگل‌های خارجی آنها، عدم وجود بیماری در آمریکای جنوبی، استرالیا و بخش عمده آفریقا تعجب آور است. ما قادر به تایید گزارش‌های ذکر شده از تولارمی در تایلند نبوده‌ایم، لیکن بررسی‌های اخیر، منطقه شناخته شده را تا ایران بسط داده است. در آمریکای شمالی، تمام ایالات و استان‌ها در درون منطقه تولارمی شناسایی شده و در اروپا، ایبریا (نام قدیم شبه جزیره اسپانیا و پرتغال) بطور استثنایی عاری از عفونت می‌باشد. جزایر بریتانیا نیز، علیرغم مجاورت با عفونت قاره‌ای، عاری از تولارمی است (۷).



نقشه ۱ - انتشار تولارمی در نیمکره شمالی (۸)

بیماری تولارمی در اغلب مناطق آمریکای شمالی و اروپائی - آسیائی، منتشر است. این بیماری در مناطق شمالی و مرکزی اروپا بویژه کشورهای اسکاندیناوی و شوروی سابق، رخ داده است. بیماری مزبور نوعی بیماری روستائی است ولی در مناطق شهری و نیمه شهری نیز حادث می‌شود.

میزان بروز این بیماری در سطح جهان مشخص نمی‌باشد و احتمالاً به نحو شایعی تشخیص داده نمی‌شود و گزارش نمی‌گردد. در ایالات متحده از سالانه چند هزار مورد در سال‌های قبل از ۱۹۵۰ به سالانه کمتر از ۲۰۰ مورد در دهه ۱۹۹۰ کاهش یافته است.

بیماری معمولاً در کشور آمریکا به صورت انفرادی رخ میدهد ولی در مناطق آسیائی - اروپائی، طغیان‌های ناشی از تماس با آب، بندپایان یا هوای آلوده، حادث گشته و هر بار صدها نفر را مبتلا کرده است (۲).

II - وضعیت بیماری در ایران با تاکید بر آندمیسیته و مطالعات انجام شده

۴ - روند زمانی

این بیماری ممکن است در همه ماه‌های سال اتفاق افتد و نوسانات فصلی آن ناشی از میزان تماس با عوامل محیطی می‌باشد (۵). مثلاً در ایالات متحده در همه ماه‌های سال، بروز مینماید ولی ممکن است شیوع آن در بین بالغین، طی فصل شکار خرگوش، در ابتدای فصل زمستان و در کودکان، در فصل تابستان که کنه‌ها و مگس گوزن (deer flies) به فراوانی در محیط اطراف وجود دارند بیشتر باشد (۱).

۵ - تاثیر سن، جنس و شغل و موقعیت اجتماعی

همه گروه‌های سنی و هر دو جنس، در مقابل ابتلاء به تولارمی از حساسیت یکسانی برخوردارند هرچند فعالیت‌های ویژه‌ای نظیر قصابی، شکار و کشاورزی، زمینه ساز تماس بیشتر مردان با فرانسیسلا تولارنسیس، می‌باشد و کارکنان آزمایشگاه‌ها بویژه در معرض خطر بیشتری هستند و از طریق تلقیح اتفاقی ارگانسیم‌ها یا استنشاق افشانه‌های آن‌ها ممکن است مبتلا شوند و حتی تماس معمولی با محیط کشت باز می‌تواند منجر به انتقال عفونت شود. البته علیرغم قابلیت سرایت و بیماریزائی شدید تا کنون انتقال انسان به انسان این بیماری گزارش نشده است.

در یکی از کشورهای صنعتی بین سال‌های ۹۲-۱۹۸۵ تعداد ۱۴۰۹ مورد بیماری با ۲۰ مورد مرگ ناشی از آن گزارش شده است که نشان دهنده بروز سالانه ۱۷۲ مورد و میزان کشندگی ۱/۴ درصد می‌باشد و موارد بیماری در کودکان کمتر از ده ساله و بالغین بیشتر از ۵۰ ساله بیشتر بوده است و از ۱۲۹۸ موردی که اطلاعات آن موجود بوده است ۷۲/۶ درصد آن در جنس مذکر اتفاق افتاده و این تفاوت جنسی در همه رده‌های سنی، مشاهده شده است. ضمناً اغلب موارد طی ماه‌های ژوئن (خرداد) تا سپتامبر (شهریور) که انتقال بیماری به وسیله بندپایان، به حد اکثر میزان خود می‌رسد، حادث گردیده است.

مواردی از بیماری که در زمستان‌ها منتقل می‌شود معمولاً در شکارچیان و تله گذاران که در تماس با جسد حیوانات هستند رخ میدهد.

۶ - تاثیر عوامل مساعد کننده

از آنجا که مصونیت بعد از ابتلاء به تولارمی یا پس از واکسیناسیون علیه این بیماری، در اثر فعال شدن ایمنی سلولی، حاصل می‌شود انتظار می‌رود در این بیماری نیز نظیر توبرکولوز و بروسلوز، زمینه‌های نقص ایمنی سلولی در روند بیماری بی‌تاثیر نباشد.

۷ - حساسیت و مقاومت در مقابل بیماری

ایمنی سلولی، نقش مهمی در پاسخ به عفونت ایفاء می‌کند و مصونیت طولانی مدتی را ایجاد می‌نماید که هرچند در مقابل بیماری سیستمیک، موثر است ولی ممکن است عفونت مجدد موضعی نیز رخ دهد (۳). در بین تماس یافتگان، انتظار می‌رود میزان حمله بیماری در سنین مختلف و در هر دو جنس، یکسان باشد و خطر بروز نیز در ارتباط مستقیم با میزان تماس با منبع مشترک خواهد بود. ضمناً طغیان تولارمی استنشاقی در یک منطقه شهری باید ظن وقوع تولارمی با انتشار عمدی را برانگیزد، چرا که تمام طغیان‌های گزارش شده تولارمی در مناطق روستائی، حادث شده است (۲).

۸ - میزان حمله‌های ثانویه

این بیماری از انسان به انسان منتقل نمی‌شود.

۹ - منابع و مخازن، نحوه انتقال بیماری و دوره قابلیت سرایت

تا به حال بروز عفونت طبیعی در ۱۰۰ گونه پستانداران، ۹ گونه از حیوانات اهلی، ۲۵ گونه از پرندگان و چندین گونه از ماهی‌ها به اثبات رسیده است ولی همه آن‌ها در انتشار بیماری نقش مهمی ایفاء نمی‌کنند (۵). علاوه بر اینکه حیوانات مختلفی میزبان فرانسیسلا تولارنسیس هستند این ارگانیسم را از محیط آب، خاک و گیاهان نیز جدا نموده‌اند. حیوانات کوچکی نظیر موش، موش صحرائی، موش آبی، سنجاب، خرگوش، و خرگوش صحرائی، مخازن طبیعی این میکروارگانیسم، می‌باشند و عفونت را از طریق گزش کنه، کک و پشه و تماس با محیط آلوده، کسب می‌کنند. هرچند حالت بومی حیوانی (Enzootic) تولارمی در بسیاری از محیط‌ها به سیر بی

اوروفارنکس با آب آلوده، به واسطه تماس با خون یا نسوج حیوانات مبتلا در حین پوست کندن یا پانسمان یا معاینه جسد حیوان، بوسیله دست، لمس یا خوردن گوشت حیوان مبتلایی که به‌اندازه کافی پخته نشده باشد، از طریق نوشیدن آب آلوده، به وسیله استنشاق گرد و غبار، دانه یا علف خشک آلوده و به ندرت توسط گاز گرفتگی گرگ صحرایی (Coyote)، سنجاب، گراز، گربه و سگ‌هایی که احتمالاً به دلیل خوردن گوشت حیوانات مبتلا، دهان آن‌ها آلوده شده است و از راه پوست و خراش ناشی از پنجه حیوانات آلوده نیز انتقال می‌یابد. البته عفونت‌های آزمایشگاهی هم بروز مینماید و اغلب به صورت پنومونی اولیه یا تولارمی تیفوئیدی، ظاهر می‌شود (۱). همچنین گزارش‌های معدودی از انتقال تولارمی از طریق گزش گربه وجود دارد ولی با توجه به اینکه گربه‌ها به ندرت به این بیماری مبتلا می‌شوند به نظر می‌رسد ارگانیسم‌ها از طریق مکانیکی به وسیله چنگال و دندان‌های این حیوان، انتقال یافته باشند. لازم به تاکید است که انتقال به وسیله گربه یکی از منابع مهم عفونت در کودکان به حساب می‌آید (۵).

انتقال مستقیم از فردی به فرد دیگر، رخ نمی‌دهد ولی در صورت عدم درمان ممکن است عامل عفونت، طی دو هفته اول بیماری در خون و همچنین به مدت یک‌ماه یا بیشتر در زخم‌ها یافت شود. مگس‌ها به مدت ۱۴ روز، و کنه‌ها در سراسر دوران عمر دو ساله خود می‌توانند عفونتزا باشند. گوشت یخ زده خرگوش در دمای منهای ۱۵ درجه سانتیگراد، به مدت بیش از سه سال عفونتزا باقی مانده است (۱).

ج - پیشگیری و کنترل

هدف طب، حفظ تندرستی به هنگام سلامت و بازگرداندن آن در زمان بیماریست
(ابن سینا)

۱ - پیشگیری اولیه به منظور حفظ سلامتی افراد سالم

موفقیت در پیشگیری از تولارمی انسانی مستلزم پیشگیری از تماس با ناقلین بندپا و نسوج آلوده حیوانات است.

آموزش توده مردم، مبنی بر محافظت خود در مقابل گزش کنه، مگس و پشه و اجتناب از نوشیدن، استحمام، شنا یا فعالیت در آب آلوده مناطقی که عفونت در بین حیوانات وحشی، شایع می‌باشد.

استفاده از دستکش‌های نفوذناپذیر، حین پوست کندن یا دست زدن به حیوانات و مخصوصاً خرگوش، طبخ کامل گوشت خرگوش وحشی و جوندگان.

ممنوعیت حمل حیوانات عفونی شده یا لاشه آن‌ها بین شهرها یا استان‌ها.
استفاده از ماسک صورت، روپوش و دستکش‌های بدون منفذ، در حین کار کردن با محیط کشت فرانسسیلا تولارنسیس (۱).

کودکانی که در مناطق آندمیک کنه زندگی می‌نمایند به طور مرتب باید پوست و موهای خود را از نظر وجود کنه بررسی کرده و در صورت وجود کنه آن را با ناخن انگشتان خود جدا نکنند و برای این کار از انبرک یا موچین، استفاده نمایند. همچنین باید مواظب باشند کنه بین انگشتان آن‌ها له نشود.

کودکان باید از تماس با جوندگان و خرگوش بیمار یا لاشه آن‌ها خودداری کنند. ضمناً حیوانات خانگی که در اثر ابتلاء به این بیماری تلف می‌شوند بایستی بطور کامل سوزانده و تبدیل به خاکستر شوند و یا در جای مناسبی دفن گردند.

هرگونه گوشت مصرفی، باید به اندازه کافی پخته شود

شکارچیان و بویژه شکارچیان خرگوش بایستی نسبت به راه‌های انتقال و علائم بالینی بیماری آگاهی داشته باشند (۵)

بیمارانی که طی دوره کمون تولارمی، تحت پوشش آنتی میکروبیال‌هایی نظیر استرپتومایسین، جنتامایسین، داکسی‌سیکلین یا سیپروفلوکساسین قرار گیرند و این اقدام به مدت ۱۴ روز ادامه یابد در مقابل بروز علائم بالینی تولارمی، محافظت خواهند شد. طی کارآزمایی با سویه SCHU S-4 فرانسسیلا تولارنسیس هشت نفر افراد داوطلبی که در معرض افشانه‌های آلوده، قرار گرفته بودند، به مدت ۲۸ روز، همه روزه یک گرم تتراسیکلین خوراکی و هشت نفر دیگر روزانه ۲ گرم از این دارو رابه مدت ۱۴ روز دریافت نمودند که همگی در مقابل بیماری محافظت شدند و تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت. یادآور می‌شود که تجویز دارو از ۲۴ ساعت قبل از اینکه در معرض عفونت قرار گیرند آغاز شده بود. همچنین ۲ نفر از ۱۰ نفر داوطلبی که تتراسیکلین به مقدار یک گرم در روز و به مدت ۵ روز مصرف کرده بودند پس از قطع دارو دچار علائم بالینی این بیماری شدند.

در صورت وقوع حمله بیوتروریستی و کشف به موقع انتشار عمدی تولارمی، توصیه شده است کلیه تماس یافتگان، به مدت ۱۴ روز تحت پوشش داکسی‌سیکلین یا سیپروفلوکساسین خوراکی قرار گیرند، ولی تحت شرایطی که چنین حمله‌ای زمانی کشف شود که با موارد اولیه تولارمی مواجه شده‌ایم افرادی که احتمالاً در معرض تماس، قرار گرفته‌اند باید از نظر بروز تب، تحت نظر قرار گیرند و کلیه افرادی که در عرض ۱۴ روز پس از اینگونه تماس‌ها دچار تب و بیماری شبه آنفلوآنزای غیر قابل توجهی می‌شوند با شک به تولارمی، درمان گردند.

در صورتی که کارکنان آزمایشگاه‌ها در معرض تماس‌های موثری نظیر حوادث سانتریفیوژ یا اصابت سرسوزن آلوده به نمونه‌های حاوی فرانسسیلا تولارنسیس قرار گیرند لازم است تحت پوشش کموپروپیل‌اکسی بعد از تماس، قرار گیرند ولی در صورت پائین بودن میزان خطر، لازم است از نظر بروز تب، تحت نظر قرار گیرند و سپس در صورت ایجاد تب، درمان زودرس، برای آنان آغاز شود.

نیازی به پیشگیری دارویی بعد از تماس، در تماس یافتگان نزدیک با بیماران مبتلا به تولارمی، نمی‌باشد زیرا انتقال فرد به فرد، رخ نمی‌دهد (۲).

نحوه کمپروفیلاکسی

هرچند کمپروفیلاکسی قبل از تماس، توصیه نشده است ولی با توجه به مطالعات آزمایشگاهی (Invitro)، داروهائی نظیر سیپروفلوکساسین و داکسی‌سیکلین که در کمپروفیلاکسی آنتراکس و طاعون، تجویز می‌گردد ممکن است محافظت کننده واقع شود.

در مواردی که نیاز به کمپروفیلاکسی بعد از تماس، باشد می‌توان به مدت ۲ هفته یکی از رژیم‌های زیر را تجویز نمود:

سیپروفلوکساسین / ۵۰۰ میلی گرم / دهان / ۱۲ ساعت / ۲ هفته
 داکسی‌سیکلین / ۱۰۰ میلی گرم / دهان / ۱۲ ساعت / ۲ هفته
 تتراسیکلین / ۵۰۰ میلی گرم / دهان / ۶ ساعت / ۲ هفته (۱۰).

کنترل عفونت

با توجه به اینکه تولارمی از انسانی به انسان‌های دیگر انتقال پیدا نمی‌کند، جداسازی بیماران در بیمارستان‌ها توصیه نشده است و رعایت موازین احتیاط‌های استاندارد، کفایت می‌کند.

در صورتی که از نظر بالینی مشکوک به تولارمی هستیم به هنگام ارسال نمونه به آزمایشگاه باید کارکنان آزمایشگاه را از این احتمال، مطلع نماییم.

اقدامات تشخیصی را می‌توان با رعایت موازین سلامت زیستی سطح ۲ (Biosafety level ۲) انجام داد. کار کردن بر روی محیط کشت حاوی فرانسيسلا تولارنسیس باید در یک کابینتی که سلامت بیولوژیک آن تامین شده باشد صورت گیرد ولی در تماس‌هائی که احتمال تبدیل نمونه به افشانه وجود دارد لازم است سلامت بیولوژیک سطح ۳ تامین گردد.

در صورت جداسازی اولیه ارگانیس‌م‌های مشکوک به فرانسيسلا تولارنسیس در آزمایشگاه‌های بالینی با پوشش سلامت زیستی سطح ۲ (BSL-۲) لازم است نمونه‌ها را به منظور تایید نهائی و بررسی‌هائی نظیر آنتی‌بیوگرام به آزمایشگاه‌های با پوشش سلامت زیستی سطح ۳ (BSL-۳) منتقل کنیم.

جسد قربانیان این بیماری باید با رعایت موازین احتیاط‌های استاندارد بهداشتی، لمس شود و از بعضی از انواع اتوپسی نظیر اره کردن استخوان آن‌ها خودداری گردد. لباس‌ها و لوازم پارچه‌ای آلوده به ترشحات بدن بیماران را باید ضدعفونی نمود.

رفع آلودگی محیطی و حفاظت

فرانسیسلا تولارنسیس، در شرایط طبیعی در محیط‌های سرد و مرطوب به مدت طولانی به حیات خود ادامه می‌دهد ولی اطلاعات دقیقی در مورد میزان مقاومت ارگانسیم‌هایی که از طریق افشانه در فضا آزاد می‌شوند وجود ندارد و فقط حدس زده می‌شود که تحت شرایطی نظیر خشک شدن، تابش نور آفتاب، اکسیداسیون و سایر شرایط محیطی، دوام چندانی نداشته باشند و غیر از آلودگی اولیه، آلودگی دیگری ایجاد نکنند.

در صورت ریختن نمونه‌های حاوی باسیل در محیط آزمایشگاه یا آلودگی اشیاء و محیط به ماده مرطوب مشکوک به فرانسیسلا تولارنسیس، رفع آلودگی با محلول ۱۰٪ از یک ماده سفید کننده خانگی به صورت اسپری کفایت می‌نماید.

به منظور تمیزی بیشتر و جلوگیری از خاصیت خورندگی ماده سفید کننده، پس از ۱۰ دقیقه می‌توان با الکل ۷۰٪ نیز محیط را تمیز نمود. به منظور رفع آلودگی‌های جزئی از آب صابون نیز می‌توان استفاده کرد. افرادی که در معرض تماس مستقیم با پودر یا افشانه‌های مایع آلوده به فرانسیسلا تولارنسیس قرار گرفته‌اند لازم است بدن و لباس خود را با آب و صابون، تمیز نمایند.

مقدار کلر موجود در آب‌های تصفیه شده باعث از بین بردن فرانسیسلا تولارنسیس و جلوگیری از انتقال آن توسط آب می‌شود.

در یک جمعیت شهرنشین، احتمال تولارمی از حیوانات یا از طریق گزش کنه به انسان، چندان زیاد نمی‌باشد و با ارتقاء آگاهی‌های بهداشتی مردم مبنی بر اینکه به حیوانات بیمار یا جسد آن‌ها نزدیک نشوند و خود را در مقابل گزش احتمالی بندپایان، محافظت کنند، کفایت می‌نماید (۲).

واکسیناسیون

آنتی‌بادی‌هایی که علیه فرانسیسلا تولارنسیس، تولید می‌شوند ممکن است نقش ناچیزی در محدود کردن روند عفونت، ایفاء کنند ولی ایمنی سلولی که در عرض ۲-۴ هفته حاصل می‌شود نقش مهمی در محدود کردن و ریشه کنی عفونت، ایفاء می‌نماید. ماکروفاژهای فعال شده، قادر به کشتن فرانسیسلاها هستند. ضمناً سلول‌های پلی‌مرفونوکلئر، در مراحل اولیه ورود ارگانسیم‌ها به بدن و قبل از ورود آن‌ها به داخل سلول‌ها رشد فرانسیسلاها را محدود می‌نمایند. ایمنی حاصله چه از طریق اکتساب عفونت و چه از طریق واکسیناسیون، حاصل می‌گردد (۱۱).

در اوائل دهه ۱۹۳۰ میلادی، در شوروی سابق واکسن زنده ضعیف شده تولارمی به منظور ایمنسازی حدود ده میلیون نفر از ساکنین مناطق بومی این بیماری تلقیح شد (۲) و میزان موارد بیماری از سالانه حدود یکصد هزار مورد به چند صد مورد در حال حاضر، کاهش یافت (۸). و در کشور آمریکا نیز از واکسن زنده

ضعیف شده دیگری به منظور مصونسازی کارکنان آزمایشگاهی که بر روی فرانسیسلا تولارنسیس کار می‌کردند استفاده شده است.

ضمناً استفاده از واکسن کشته شده تولارمی در آمریکا باعث کاهش مرگ ناشی از تولارمی استنشاقی در کارکنان آزمایشگاه به ۵/۷۰ نفر در هر ۱۰۰۰ نفر گردیده در حالیکه این رقم در رابطه با واکسن زنده ضعیف شده، ۰/۲۷ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر در سال، گزارش گردیده است. لازم به ذکر است که تلقیح واکسن زنده ضعیف شده در همهٔ افراد داوطلب، از وقوع تولارمی ناشی از انتشار افشانه جلوگیری نموده و از تاثیر نسبی برخوردار بوده است.

ایمنی محافظت کننده، به فاصله ۲ هفته بعد از بروز عفونت طبیعی یا واکسیناسیون، حاصل می‌شود و لذا با توجه به کوتاه بودن دوره نهفتگی تولارمی و ناکافی بودن مصونیت ناشی از واکسن‌های موجود، در مقابل تولارمی استنشاقی انجام واکسیناسیون تولارمی به منظور پروفیلاکسی بعد از تماس، توصیه نمی‌شود (۲). لازم به ذکر است که ایمونوپروفیلاکسی انفعالی (Passive) جایگاهی در پروفیلاکسی قبل یا بعد از تماس با عامل تولارمی ندارد (۱۰).

II - پیشگیری ثانویه به منظور بازگرداندن سلامتی افراد بیمار و جلوگیری از بروز عوارض و احتمالاً قطع زنجیره انتقال

اشکال بالینی اولیه بیماری بر اساس ویرولانسی عامل عفونت‌زا، تعداد باکتری که به بدن وارد می‌شود و محل ورود آن‌ها از نظر نحوه تظاهر علائم و محل آن‌ها متفاوت می‌باشد. تظاهرات اولیه بیماری، شامل تولارمی اولسروگلاندولر، گلاندولر، تیفوئیدی و سپتیک می‌باشد. اصطلاح تولارمی تیفوئیدی برای توصیف چهره‌هایی از تولارمی به کار می‌رود که با علائم سیستمیک همراه با تب و سایر علائم غیراختصاصی بدون ضایعات پوستی و مخاطی یا لنفادنوباتی ناحیه‌ای تظاهر می‌نماید. این بیماران گاهی دچار علائم بارز گوارشی نظیر اسهال و درد شکم می‌شوند.

شروع تولارمی معمولاً ناگهانی است و با تب ۳۸-۴۰ درجه سانتیگراد، سردرد، احساس لرز و لرز واقعی، درد عمومی بدن با برتری ناحیه کمر، حالت زکام و گلودرد، تظاهر می‌نماید. در معاینه، عدم تطابق نبض و تب در ۴۲٪ بیماران یافت می‌شود، سرفه خشک یا همراه با خلط مختصر و درد یا احساس سنگینی زیر جناغ سینه به نحو شایعی وجود دارد ولی علائم عینی بروز پنومونی نظیر سرفه همراه با خلط، تنگ نفس، تاکی‌پنه، درد پلوریتیک یا هموپتیزی ممکن است وجود داشته یا نداشته باشد. وجود تعریق، تب، لرز، ضعف پیش رونده، کسالت، بی‌اشتهایی و کاهش وزن، حاکی از تداوم بیماری است. مطالعه بر روی افراد داوطلب، نشان داده است که تماس با افشانه حاوی فرانسیسلا تولارنسیس، ممکن است بعضی از بیماران را طی روزهای اول و دوم بیماری، ضعیف و ناتوان کند و عدم توانایی انجام کارهای روزمره به مدت چندین روز بعد از شروع درمان آنتی‌بیوتیکی نیز ادامه یابد.

در موارد درمان نشده تولارمی، علائم بیماری در اغلب موارد به مدت چندین هفته و گاهی چندین ماه ادامه می‌یابد و ناتوانی پیش‌رونده‌ای را به بیماران تحمیل می‌کند (۲). تظاهرات شایع تولارمی اطفال در جدول ۲ ذکر شده است.

هریک از اشکال بالینی تولارمی ممکن است باعث انتشار هماتولوژیک شود و به گرفتاری ریه و پلور، سپسیس و به ندرت مننژیت، منجر گردد.

جدول ۲ - تظاهرات شایع تولارمی در اطفال (۱۳)

| درصد | علائم یا نشانه هـ |
|------|-----------------------------|
| ۹۶ | آدنوپاتی |
| ۸۷ | تب بیش از ۳۸ درجه سانتیگراد |
| ۴۵ | اولسر، اسکار، پاپول |
| ۴۳ | فارنژیت |
| ۳۹ | دردهای عضلانی مفصلی |
| ۳۵ | تهوع، استفراغ |
| ۳۵ | بزرگی کبد و طحال |

مرگ ناشی از بیماری در دوران قبل از کشف آنتی‌بیوتیک‌ها در موارد شدید ناشی از تیپ A در حدود ۵-۱۵ درصد بوده است و میزان کشندگی ۳۰-۶۰ درصد را نیز در رابطه با موارد سیستمیک و پنومونی شدید، گزارش کرده‌اند ولی در حال حاضر میزان مرگ ناشی از بیماری در یکی از کشورهای صنعتی را حدود ۲٪ ذکر کرده و متذکر شده‌اند که بیماری ناشی از تیپ B به ندرت به عاقبت مرگباری منجر می‌شود.

در تولارمی *اولسروگلاندولر* که معمولاً طی تماس با جسد آلوده حیوانات و یا در اثر گزش کنه ایجاد می‌شود به طور همزمان با علائم عمومی، پاپول کوچکی در محل تلقیح میکروارگانیسم‌ها ظاهر شده در عرض چند روز به پوستول و اولسر، تبدیل می‌گردد. اولسر حاصله حساس بوده و ممکن است بوسیله اسکار، پوشیده شود. به طور معمول در عرض چند روز پس از ظاهر شدن پاپول در پوست، یک یا چند عقده لنفاوی نیز در محدوده عفونت اولیه بزرگ و حساس شده و حتی گاهی پس از شروع درمان نیز حالت تموج پیدا نموده و سر باز می‌کنند.

در تولارمی *اوکولوگلاندولر* که به دنبال آلودگی مستقیم چشم ایجاد می‌شود حالت اولسراسیون در ملتحمه چشم شروع می‌شود و سپس باعث کمویس، واسکولیت و لنفادنیت ناحیه‌ای می‌گردد. تولارمی *گلاندولر*، با لنفادنوپاتی بدون اولسر، تظاهر می‌نماید.

تولارمی اروپارنژیال، در اثر مصرف آب آلوده، غذای آلوده و گاهی استنشاق ذرات یا افشانه‌های آلوده ایجاد می‌شود. افراد مبتلا ممکن است دچار استوماتیت شوند ولی به نحو شایعتری به فارنژیت یا تونسیلیت اگزوداتیو، و گاهی همراه با اولسر، می‌شوند. لنفادنوپاتی گردنی بارزی هم ممکن است عارض شود.

پنومونی ناشی از تولارمی، ممکن است در نتیجه استنشاق مستقیم افشانه‌های آلوده و یا به طور غیر مستقیم در اثر انتشار هماتوزن با منشاء کانون‌های دور دست ایجاد شود. بیماری ناشی از آزاد شدن افشانه‌های آلوده به فرانسیسلا تولارنسیس، انتظار می‌رود باعث ایجاد فارنژیت، برونشبولیت، پنومونیت، لنفادنیت ناف ریه‌ها همراه با علائم عمومی بشود ولی با این وجود تولارمی استنشاقی به نحو شایعی باعث ایجاد بیماری سیستمیک اولیه بدون علائم گرفتاری دستگاه تنفس، می‌گردد. یافته‌های رادیوگرافیک اولیه تولارمی استنشاقی، شامل انفیلتراسیون‌های اطراف برونش، برونکوپنومونی در یک یا چند لوب و در اغلب موارد، تجمع مایع در فضای پلور و آدنوپاتی ناف ریه‌ها می‌باشد.

با این وجود گاهی یافته‌های بالینی، ناچیز بوده و یا اصلاً وجود ندارند و بعضی از بیماران ممکن است فقط دارای یک یا چند کانون پراکنده انفیلتراسیون ریوی و یا ضایعات گرانولوماتوز پارانشیم ریه یا پلور باشند.

هرچند افراد داوطلب تحت کارآزمایی با افشانه‌های آلوده تولارمی تیپ A در عرض ۳-۵ روز دچار علائم سیستمیک بیماری حاد می‌شوند ولی فقط در ۲۵-۵۰ درصد آنان در مراحل اولیه بیماری، دارای علائم رادیولوژیک پنومونی بوده‌اند. از طرفی گاهی عفونت ریوی به سرعت به سمت پنومونی، نارسائی تنفسی و مرگ، پیش می‌رود و لی آبه ریه به ندرت عارض می‌گردد.

تولارمی تیفوئیدی به حالتی از بیماری اطلاق می‌گردد که علائم سیستمیک عفونت حاد بدون روشن بودن محل تلقیح میکروارگانیسم‌ها یا گرفتاری آناتومیک خاصی تظاهر نماید. این چهره بیماری باید از تولارمی استنشاقی همراه با بیماری ریوی افتراق داده شود.

سپتی سمی ناشی از تولارمی، بیماری بالقوه شدید و کشنده‌ای است و نظیر تولارمی تیفوئیدی، علائم غیراختصاصی تب، درد شکم، اسهال و استفراغ ممکن است در ابتدای بیماری علائم بارز را تشکیل دهند. این بیماران حالت توکسیک دارند و گاهی به سمت اختلال هوشیاری و کوما به پیش می‌روند.

شوک سپتیک و سایر عوارض سندروم پاسخ التهابی سیستمیک در موارد درمان نشده، عارض می‌گردد و انعقاد داخل عروقی منتشر، خونریزی، سندروم دیسترس تنفسی حاد و نارسائی ارگان‌ها حادث می‌شود (۲).

تشخیص افتراقی

بیماری چنگال گربه، اسپوروتریکوز، مونونوکلئوز عفونی، تیفوئید، تب Q، پنومونی مایکوپلاسمائی، پسیتاکوز، ملیوئیدوز ۰۰۰ و گلاندرز (۱۲).

در مجموع، تولارمی نسبت به طاعون یا آنتراکس استنشاقی، سیر آهسته تری دارد و میزان مرگ و میر کمتری نیز به بار می‌آورد، طاعون با سرعت بیشتری به سمت پنومونی شدید به پیش می‌رود، مقادیر زیادی خلط آبکی یا چرکی تولید می‌کند و هموپتیزی، نارسائی تنفسی، سپتی سمی و شوک سپتیک نیز به بار می‌آورد. ضمناً آنتراکس استنشاقی را می‌توان با توجه به یافته‌های مشخصه رادیوگرافیک و عریض شدن قرینه مدیاستن و عدم وجود برونکوپنومونی از بیماری‌های دیگر باز شناخت و توجه داشت که علیرغم تجویز آنتی‌بیوتیک، سیر این بیماری معمولاً به سمت حالت برق آسا، توکسیک و کشنده به پیش می‌رود.

موارد خفیف تر تولارمی استنشاقی ممکن است از تب Q غیر قابل افتراق باشد و تست آزمایشگاهی سریعی هم برای افتراق آن دو وجود نداشته باشد در حالیکه چنین تست‌هایی برای تشخیص احتمالی آنتراکس و طاعون وجود دارد و تست‌های تاییدی آن‌ها پس از چند روز پاسخ می‌دهد و جداسازی و تشخیص فرانسسیسلا تولارنسیس، مستلزم گذشت چندین هفته می‌باشد (۲).

تشخیص بیماری

از آنجا که تولارمی انسانی، بیماری نسبتاً نادری است در صورت مواجه شدن با آن ممکن است بوسیله پزشکان بالینی و آزمایشگاه‌های تشخیصی، با ظن قوی مطرح نگردد و با توجه به اینکه تست سریعی در سطح وسیع برای تشخیص آن وجود ندارد شک به انتشار عمدی تولارمی، زمانی حاصل شود که دست اندرکاران امور بهداشتی با طغیان ناشی از یک بیماری حاد تنفسی همراه با ویژگی‌های اپیدمیولوژیک غیر معمول، مواجه شوند.

شک به تولارمی در پزشکان زیرک باید زمانی حاصل شود که با بیماران مبتلا به پنومونی آتیپیک، پلوریت و آدنوپاتی ناف ریه مواجه می‌شوند.

پزشکانی که به تولارمی استنشاقی شک می‌کنند باید هرچه سریع‌تر، به جمع آوری نمونه از ترشحات تنفسی و خون پرداخته مراتب را جهت مراعات موازین بهداشتی و اقدامات تشخیصی لازم، اطلاع دهند.

فرانسسیسلا تولارنسیس را ممکن است بتوان در آزمایش فلورسنت آنتی‌بادی مستقیم یا رنگ آمیزی ایمونوهیستوکمیکال، تشخیص داد. هرچند زیر میکروسکوپ نوری به صورت ارگانسم‌های کوچک پلی‌مورف و رنگ پذیری ضعیف بدون دارا بودن حالت دو قطبی از باسیل یرسینیا پستیس، باز شناخته می‌شود و با توجه به اینکه اسپوره‌های آنتراکس هم به صورت باسیل‌های گرم مثبت طولی رنگ می‌پذیرند بدینوسیله آنتراکس استنشاقی را نیز می‌توان رد نمود.

با بهره‌گیری از روش نشاندار کردن آنتی‌بادی بوسیله فلورسنت می‌توان به تشخیص سریع بیماری دست یافت زیرا در صورتی که آزمایشگاه آمادگی و انگیزه کافی داشته باشد نتیجه آزمون در عرض چند ساعت آماده می‌شود. موارد مشکوک به تولارمی استنشاقی باید هرچه سریع‌تر به مسئولین بهداشتی، گزارش شود.

تشخیص قطعی تولارمی، تنها با مثبت شدن کشت نمونه‌ها حاصل می‌گردد. این ارگانسیم را می‌توان از کشت نمونه‌های تهیه شده از شستشوی گلو، خلط و حتی آسپیراسیون ترشحات معده در حالت ناشتا جدا کرد و تولارمی استنشاقی را تشخیص داد ولی تنها در موارد نادری در کشت خون، رشد می‌کند. این ارگانسیم‌ها در محیط کشت جامد حاوی سیستئین و تیوگلیکولات، آگار خونی حاوی سیستئین و آگار خونی به خوبی رشد می‌کنند و زمانی که نمونه‌هایی نظیر خلط از محل‌های غیر استریل بدن تهیه می‌شوند می‌توان از محیط کشت آگار شکلاتی که برای جدا کردن نایسریا گونه‌ها به کار می‌رود استفاده نمود.

محیط کشت را باید در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد، انکوبه کرد و گرچه رشد باکتری‌ها ممکن است در عرض ۲۴-۴۸ ساعت قابل رویت شوند ولی این زمان می‌تواند طولانی باشد و لذا توصیه شده است محیط کشت را حداقل به مدت ده روز نگه داریم.

روش‌های کشف آنتی ژن باکتری نظیر الیزا و سایر فنون اختصاصی نظیر PCR را می‌توان جهت تشخیص فرانسسیلا تولارنسیس و مشخص کردن سویه‌های آن به کار گرفت ولی این آزمایش‌ها فقط در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی و مرجع، انجام می‌شوند و جواب آن‌ها در عرض چند ساعت آماده می‌گردد. لازم به ذکر است که آنتی‌بادی‌های سرمی در عرض ده روز یا بیشتر به سطح تشخیصی می‌رسند و لذا سرولوژی، اطلاعات اندکی را در رابطه با اداره کردن طغیان بیماری، تامین می‌کند و این تست‌ها به منظور تامین اهداف اپیدمیولوژیک، به کار می‌روند (۲).

به هنگام درخواست تست‌های سرولوژیک تشخیصی تولارمی و نیز در زمان تفسیر این تست‌ها لازم است توجه داشته باشیم که هرچند از تست آگلوتیناسیون داخل لوله‌ای به نحو رایجی استفاده می‌شود ولی میزان آنتی‌بادی تا هفته سوم بیماری به اندازه کافی افزایش پیدا نمی‌کند و این در حالیست که اگر شروع درمان بیماری تا آن زمان به تاخیر انداخته شود بر پیچیدگی و شدت علائم بیماری افزوده شده و درمان آن نیز مشکل‌تر می‌شود (۱۴). در این تست عیار واحد ۱:۱۶۰ به عنوان مثبت محتمل (Presumptive) در نظر گرفته می‌شود (۱۱). زیرا این عیار، حاکی از وجود عفونت فعلی یا بهبود یافته است و لذا در صورت مثبت بودن تست با این عیار در فردی که از نظر بالینی مشکوک به تولارمی است بر این اساس می‌توان درمان تولارمی محتمل را آغاز نمود (۵) ولی در صورت افزایش چهار برابر عیار در دو نمونه سرمی که به فاصله ۲-۳ هفته از یکدیگر تهیه شده باشد از ارزش تشخیصی (Diagnostic) برخوردار خواهد بود. مثبت‌های کاذب این تست شامل بروسلوز و سابقه واکسیناسیون وبا (۵) می‌باشد و به نحو شایعی نتیجه منفی کاذب نیز به بار می‌آورد به طوری که در هفته سوم بیماری در ۳۰٪ موارد ممکن است همچنان منفی باشد (۱۱). از طرفی عیارهای تا چند هزارم این تست هم نادر نیست که در این

صورت به تدریج از میزان آن کاسته شده تا چند سال بعد در عیار ۱:۲۰ تا ۱:۸۰ قابل کشف می‌باشد (۱۴). تست میکروآگلوتیناسیون نیز در بسیاری از آزمایشگاه‌های بالینی انجام می‌شود و حساسیت آن حدود یک‌صد برابر تست آگلوتیناسیون داخل لوله‌ای است (۱۱) و عیار ۱:۱۲۸ آن ارزش تشخیصی دارد (۲).

ارزش تست ELISA نیز به منظور کشف آنتی‌بادی‌ها و آنتی ژن‌های فرانسسیلا تولارنسیس به اثبات رسیده است و از تست واکنش زنجیره پلی‌مراز (PCR) نیز استفاده کرده‌اند ولی حساسیت آن بیشتر از کشت مستقیم میکروارگانسیم نبوده است.

تست پوستی تولارمی (تولارین) به منظور بررسی واکنش حساسیت تاخیری نسبت به فرانسسیلا تولارنسیس به کار می‌رود طی هفته اول بیماری مثبت می‌شود و تا سال‌ها بعد نیز مثبت می‌ماند ولی این تست باعث افزایش عیار آنتی‌بادی آگلوتینه کننده نیز می‌شود و تفسیر آزمون‌های سرمی مربوطه را مخدوش می‌کند (۱۱)، از طرفی تا بحال آنتی ژن دیگری که در این تست مداخله نموده و باعث ایجاد مثبت کاذب شود، یافت نشده است (۴).

لازم به ذکر است که تغییرات آزمایشگاهی تولارمی کمکی به تشخیص بیماری نمی‌کند. تعداد لکوسیت‌ها بین ۲۰-۵ هزار متغیر است، پیوری استریل در ۳۰-۲۰ درصد موارد عارض می‌شود و تست‌های فعالیت کبدی در ۱۵-۵ درصد موارد، غیرطبیعی می‌باشد (۱۵).

جدول ۳ - تشخیص تولارمی استنشاقی ناشی از بیوتروریسم (۲)

الف - با توجه به علائم و نشانه‌های بالینی

- * شروع ناگهانی بیماری حاد تب دار
- * پیشرفت بیماری به سمت فارنژیت، برونشیت، پنومونی، پلوریت و آدنوپاتی ناف ریه
- * بروز سپتی سمی و سندروم پاسخ التهابی

ب - با توجه به ویژگی‌های اپیدمیولوژیک

- * همه‌گیری با منبع مشترک
- * وقوع بیماری در منطقه شهری و در شرایط غیر کشاورزی
- * بروز ناگهانی و غیرمنتظره بیماری شدید دستگاه تنفس در افرادی که کاملاً سالم بوده‌اند
- * عدم ارتباط با سن و جنس ولی در ارتباط مستقیم با میزان تماس

ج - با بهره‌گیری از میکروبیولوژی و سرولوژی

- * وجود کوکوباسیل‌های گرم منفی کوچک در رنگ آمیزی مستقیم ترشحات تنفسی
- * کشت خلط، ترشحات راه‌های تنفسی و خون در محیط کشت غنی شده از سیستمین

- * بررسی آنتی‌بیوگرام سویه‌های جدا شده
- * رنگ آمیزی آنتی‌بادی فلورسنت مستقیم، در آزمایشگاه‌های مرجع، در خط اول اقدامات تشخیصی سریع قرار دارد
- * آزمایش واکنش زنجیره پلی‌مرز (PCR) و آزمون‌های کشف آنتی ژن نیز به تشخیص سریع بیماری، کمک مینماید
- * آزمایش میکروآگلوتیناسیون در عرض ۱۰ روز قادر به نشان دادن آنتی‌بادی‌های موجود در سرم می‌باشد
- * بررسی ویروالانس باکتری و تعیین مشخصات ژنتیک مولکولی آن نیز در بعضی از آزمایشگاه‌های تخصصی، انجام پذیر است

د - با استفاده از تغییرات پاتولوژیک

- * یافته‌های هیستولوژیک نکروز حاد چرکی و واکنش گرانولوماتوز
- * ارگان‌های هدف، شامل ریه‌ها، عقده‌های لنفاوی، کبد و کلیه‌ها هستند

هـ - با انجام رادیوگرافی

- * وجود انفیلتراسیون‌های اطراف برونش که منجر به برونکوپنومونی در یک یا چند لوب می‌شوند
- * تجمع مایع در پلور که در اغلب موارد همراه با بزرگی عقده‌های لنفاوی ناف ریه‌ها می‌باشد
- * ممکن است فقط چند کانون پراکنده انفیلتراسیون ریوی وجود داشته باشد (۲).

درمان تولارمی

استرپتومایسین، داروی انتخابی تولارمی است. این دارو به مقدار ۳۰-۴۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز / عضلانی در دوزهای منقسم ۱۲ ساعته و به مدت ۷ روز تجویز می‌شود. در صورتی که بیمار مبتلا به تولارمی، سریعاً به درمان جواب دهد و یا دچار تولارمی خفیف باشد این دارو را با مقادیر ذکر شده، شروع کرده به مدت سه روز ادامه می‌دهیم و از روز چهارم به مدت چهار روز دیگر به جای مقادیر فوق، با دوز ۱۵-۲۰ میلی گرم، ادامه می‌دهیم.

در کودکان مبتلا به تولارمی و نیز در موارد شدید بیماری در صورتی که تب در عرض چند روز قطع نشود لازم است درمان با استرپتومایسین به مدت بیش از ۷ روز ادامه یابد.

مقاومت نسبت به استرپتومایسین گزارش شده است ولی پدیده نادری به حساب می‌آید.

در مجموع قطع تب و کاهش یا محو سایر علائم بیماری به سرعت و در عرض چند روز حاصل می‌شود ولی در صورتی که عقده‌های لنفاوی متورم، چرکی شده باشند پاسخ درمانی با تاخیر حاصل می‌گردد.

هرچند در مورد مصرف سایر آنتی‌بیوتیک‌ها تجربه کمی وجود دارد و تجربیات اخیر نیز نشان دهنده برتری استرپتومایسین بر سایر داروها بوده و میزان بهبودی ۹۷٪ بدون عود بعدی پس از درمان با این دارو مورد تاکید قرار گرفته است ولی جنتامایسین نیز جانشین قابل قبولی به حساب می‌آید و گرچه میزان بهبودی حاصل از آن را بالغ بر ۸۶٪ با میزان عود ۶٪ گزارش کرده‌اند ولی در مطالعات مربوطه، یا با موارد بسیار شدید مواجه بوده‌اند و یا داروی مزبور را به موقع تجویز نکرده‌اند و به نظر می‌رسد میزان تاثیر این دارو بیش از رقم ذکر شده باشد. این دارو به مقدار ۵ میلی گرم / کیلوگرم / روز در دوزهای منقسم ۱۲ ساعته به صورت عضلانی تجویز می‌شود.

عوامل باکتریوستاتیکی نظیر تتراسیکلین و کلرامفنیکل نیز با میزان تاثیر ۸۸٪ و ۷۷٪ در این بیماری به مصرف رسیده است ولی با توجه به میزان عود ۱۲٪ و ۲۲٪ گزارش شده، چندان مطلوب به نظر نمی‌رسند. ضمناً بررسی‌های آزمایشگاهی (Invitro) نشان دهنده تاثیر سفالوسپورین‌های نسل سوم بر فرانسیسلا تولارنسیس هستند ولی یک فقره مطالعه بالینی حاکی از شکست درمانی با سفتریاکسون در ۸ کودک مبتلا به تولارمی است.

بعضی از مطالعات حاکی از تاثیر ایمی‌پنم و سیلاستاتین (۱ مورد) سیپروفلوکساسین یا نورفلوکساسین (۶ مورد) و اریترومایسین (۴ مورد) می‌باشد.

کودکانی که با استرپتومایسین درمان می‌شوند باید از نظر عوارض گوشه این دارو تحت مراقبت قرار گیرند و قبل از شروع دارو از نظر وضعیت شنوایی، بررسی شوند و در صورت وجود کاهش شنوایی از داروهای دیگری استفاده شود و یا در موارد بسیار شدید تحت مراقبت نزدیک از جنتامایسین استفاده شود و پس از درمان نیز بررسی‌های اودیولوژیک در آن‌ها صورت گیرد.

بستری کردن بیماران در بیمارستان و درمان‌های پشتیبان نیز لازم است. در بیمارانی که دچار علائم منطبق بر شوک آندوتوکسیک هستند بستری کردن در بخش مراقبت‌های ویژه و نظارت مستقیم، لازم است و از تجویز استروئیدها نیز در اینگونه موارد نباید غافل شد. عقده‌های لنفاوی چرکی ممکن است نیاز به تخلیه جراحی داشته باشد (۵).

جدول ۴ - توصیه‌های درمانی تولارمی در وضعیت‌های با ابعاد محدود (۲)

الف - در بالغین

درمان برگزیده

* استرپتومایسین به مقدار ۲ گرم / روز / عضلانی

* جنتامایسین به مقدار ۵ میلی گرم / کیلوگرم / روز / عضلانی یا وریدی

درمان جایگزین

* داکسی‌سیکلین به مقدار ۲۰۰ میلی گرم / روز / وریدی

- * کلرامفنیکل به مقدار ۱۵ میلی گرم / کیلوگرم / ۶ ساعت / وریدی
- * سیپروفلوکساسین به مقدار ۴۰۰ میلی گرم / ۱۲ ساعت / وریدی

ب - در کودکان

درمان برگزیده

- * استرپتومایسین به مقدار ۱۵ میلی گرم / کیلوگرم / ۱۲ ساعت
- * جنتامایسین به مقدار ۲/۵ میلی گرم / ۸ ساعت

درمان جایگزین

- * داکسی سیکلین در وزن‌های مساوی یا بیشتر از ۴۵ کیلوگرم نظیر بزرگسالان و در وزن‌های کمتر از ۴۵ کیلوگرم به مقدار ۲/۲ میلی گرم / کیلوگرم / ۱۲ ساعت
- * کلرامفنیکل نظیر بزرگسالان
- * سیپروفلوکساسین به مقدار ۱۵ میلی گرم / کیلوگرم / ۱۲ ساعت

ج - در زنان باردار

درمان برگزیده

- * جنتامایسین، نظیر بالغین غیرباردار
- * استرپتومایسین، نظیر بالغین غیرباردار

درمان جایگزین

- * داکسی سیکلین، نظیر بالغین غیرباردار
- * سیپروفلوکساسین، نظیر بالغین غیرباردار

جدول ۵ - توصیه‌های درمانی تولارمی در وضعیت‌های با ابعاد وسیع

الف - در بالغین

درمان برگزیده

- * داکسی سیکلین ۱۰۰ میلی گرم / ۱۲ ساعت / دهان
- * سیپروفلوکساسین ۵۰۰ میلی گرم / ۱۲ ساعت / دهان

ب - در کودکان

درمان برگزیده

- * داکسی سیکلین در وزن‌های مساوی یا بیشتر از ۴۵ کیلوگرم نظیر بزرگسالان و در وزن‌های کمتر از ۴۵ کیلوگرم به مقدار ۲/۲ میلی گرم / کیلوگرم / ۱۲ ساعت
- * سیپروفلوکساسین به مقدار ۱۵ میلی گرم / کیلوگرم / ۱۲ ساعت / دهان

ج - در زنان باردار

درمان برگزیده

* سیروفلوکساسین ۵۰۰ میلی گرم / ۱۲ ساعت / دهان

* داکسی سیکلین ۱۰۰ میلی گرم / ۱۲ ساعت / دهان

لازم به یادآوری است که هرچند فلوروکینولون‌ها در حیوانات نارس باعث ایجاد آسیب غضروفی می‌شوند ولی درمان کوتاه مدت با این داروها در کودکان بیمار، باعث ایجاد اختلالات مفصلی نشده است و لذا به هنگام تصمیم‌گیری در مورد انتخاب این داروها منافع و مضرات احتمالی آن‌ها باید ارزیابی شود (۲).

III - پیشگیری ثالثیه، به منظور جلوگیری از پیشرفت عوارض و زمینگیر شدن بیماران

معمولا عارضه پایداری ایجاد نمی‌کند

IV - سایر اقدامات کنترلی

اقداماتی که طی طغیان‌ها، همه‌گیری‌ها و پاندمی‌های بیماری باید انجام داد

جستجو به منظور یافتن مخزن عفونت مرتبط با بندپایان، اماکن حیوانات، آب، خاک و فراورده‌ها (۱). لازم به تاکید است که جهت آمادگی در مقابل حمله بیوتروریستی احتمالی با افشانه‌های حاوی فرانسیسلا تولارنسیس، علاوه بر آنتی میکروبیال‌های مختلف، دستگاه تنفس مصنوعی و سایر تجهیزات اورژانس نیز باید پیش بینی شود (۲).

- اقداماتی که به منظور حفظ افراد سالم، لازم است انجام شود

- آموزش افراد جامعه از طریق رسانه‌های گروهی
- شناسائی جمعیت در معرض خطر
- اولویت بندی مواد و تجهیزات موجود بر حسب گروه در معرض خطر
- کمپروبیلاکسی در مواردی که تاثیر آن به اثبات رسیده است

- مبارزه با مخازن و منابع

- کنترل بیماری در حیوانات
- استفاده از حشره کش‌ها و سمپاشی علیه کنه‌ها
- بررسی مواد غذائی و آب‌های مشکوک و توصیه به جوشاندن آب‌های مصرفی یا خودداری از مصرف مواد احتمالا آلوده تا زمان رفع آلودگی
- کنترل همه‌گیری رعب و وحشت، از طریق رسانه‌های گروهی

اقداماتی که طی بروز حوادث و سوانحی نظیر سیل، زلزله، آتشفشان، جنگ و امثال آن باید انجام داد

تامین بهداشت آب و غذا

د - چند نکته:

تظاهرات بالینی تولارمی در حیوانات

تظاهرات بالینی تولارمی در انواع حیوانی میزبان، معمولاً قابل تشخیص نیست. تذکرات لازم به شکارچیان در اجتناب از شکار خرگوش‌های کندرو یا بی حال، با نتیجه خوبی همراه بوده، لیکن تنها در بیماری پیشرفته (همانطوریکه در بررسی‌های تجربی حیوانات آزمایشگاهی مشاهده می‌شود)، سستی در حیوان ظاهر می‌گردد. عدم بروز علائم بیماری در جوندگان تا مرحله نهایی (به عنوان مثال در سگ‌های آبی طی اپی‌زئوتیک بیماری در مرکز پرورش آن‌ها)، امتیازی برای معالجه موثر آن‌ها بوده است. غالباً حیوانات بزرگی نظیر گاو، عیارهای آگلوتینین بالا نسبت به فرانسسیسلا تولارنسیس و بدون تاریخچه‌ای از بیماری تب دار نشان می‌دهند. میزان مرگ و میر شدید ناشی از بیماری در گوسفند به ثبت رسیده است. نشانی‌های توصیف شده بیماری، متمایز نبوده، لیکن معمولاً وجود تعداد زیاد کنه‌ها (جنس درماستتور) به عنوان شاخصی از عفونت در نظر گرفته شده و احتمال است فلج ناشی از کنه‌ها به علائم، ناتوانی و میزان مرگ و میر، کمک نماید. دور ساختن کنه‌ها، بهبودی را تسریع نموده، لیکن هیچ مورد گزارش مدونی از درمان کافی با آنتی‌بیوتیک و بدون خارج ساختن کنه‌ها وجود ندارد. در عفونت تجربی گوسفند، مجموع علائم گزارش شده در عفونت پیچیده طبیعی تظاهر نمی‌یابد.

پاولوفسکی، عدم بروز نشانی تولارمی را در سگ سانان و گربه سانان اهلی و وحشی، گزارش نموده و عده‌ای از محققین دیگر، ارگانسیم‌های تیپ B را از گربه‌های تلف شده بعد از مصرف امعاء و احشاء موش آبی به ثبت رسانده و عده‌ای هم بیماری آشکار را در ۲ کویوت از ۳ کویوت (کنیس لاتران) در عفونت ناشی از افشانه، مشاهده و گزارش کرده‌اند. همچنین اپی‌زئوسی بیماری با مرگ و میر فراوان در روباه‌های خاکستری مورد بررسی قرار گرفته، به استثنای مواردی اندک، هیچ گونه نشانی اختصاصی از بیماری شناخته نشده است (۷).

اهمیت اقتصادی تولارمی حیوانات

اهمیت اقتصادی مستقیم تولارمی برای انسان، عمدتاً از زمان کشف آنتی‌بیوتیک موثر و توسعه واکسن مناسب، کاهش یافته است. پیش از این کشفیات، اپیدمی‌های بسیار وسیعی در اتحاد جماهیر شوروی، اتفاق افتاده و مراکز شیوع خطرناکی در اسکاندیناوی وجود داشت. در آمریکای شمالی، زمانی بیماری در بین شکارچیان، تله گذاران و کارگران پرورش گوسفند، متداول بود. معمولاً، تولارمی درمان نشده برای مدت‌های طولانی با ناتوانی کامل بیمار ادامه می‌یابد. وقوع تولارمی به عنوان یک بیماری شغلی در بین تله گذاران و کشاورزان، خطرناک بوده، زیرا به ناتوانی کاری در خلال دوره‌های فعالیت شدید، منجر می‌گردید. در بخش وسیعی از بیماری بالینی، ضعف شدید به بستری شدن در بیمارستان و مراقبت طولانی طبی نیاز داشت. در ژاپن، غالباً برای معالجه آدنیت

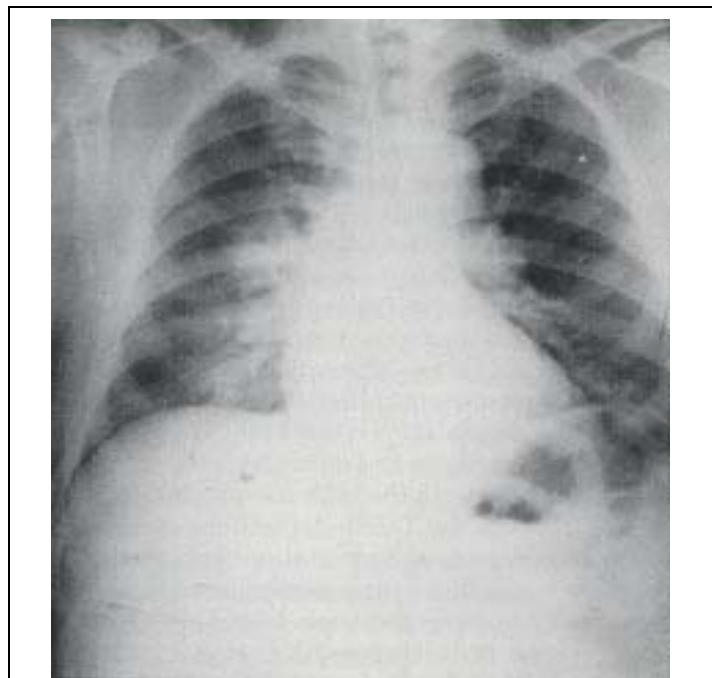
مزمّن، روش جراحی به کار می‌رفت. از نقطه نظر اقتصادی، هنوز بیماری به طور غیرمستقیم قابل اهمیت می‌باشد. از جنبه منفی موضوع، وقوع اپی‌زئوتیک بیماری در بین حیوانات تولید کننده پوست خز در طبیعت و در مراکز پرورشی این نوع حیوانات استفاده کمتر از حیوانات شکار- یا عدم استفاده از فرصت برای تفریح و سرگرمی و ضرر و زیان مصرف نکردن گوشت در نتیجه ترس - پشم‌های ناجور و تلفات حیوانات در کانون‌های شیوع در بین گوسفندان پرورشی، از آن جمله می‌باشند.

اندازه گیری تاثیر اقتصادی مثبت تولارمی مشکل تر و احتمالاً غیرقابل تخمین است. اساساً به علت آنکه تولارمی، بیماری جوندگان و لاگومورف‌هاست (حیواناتی که برای جنگل‌ها، علفزارها و محصولات کشت شده، مخرب بوده و گاهی اوقات به طرق بسیار غیرعادی زیان آور می‌باشند)، هرچیزی که به کشتن زیاد آن‌ها کمک کند، یک نفع اقتصادی محسوب می‌گردد. در نمونه‌های بارزی از ویرانی و تخریب به وسیله جمعیت زیاد جوندگان، آن کانون‌های جمعیتی که از بین نرفتند، ریشه کنی مستقیم بوسیله چندین بیماری عفونی و بویژه تولارمی را تحمل کردند. وجود طاعون در همان جمعیت موید آن است که اگر تولارمی به حد کافی در کنترل جمعیت موثر نبوده، طاعون با اثرات شدیدتر در بخش وسیعتری متصور خواهد بود (۷).

منابع :

- 1) David L. Heymann, Control of Communicable Diseases Manual, American Public Health Association, 18th edition, 2004, pp. 573-76
- 2) David T. Dennis, Thomas V. Inglesby, Donald A. Henderson, Tularemia as a Biological Weapon, Jama, Vol. 285, No. 21, June 6, 2001 , pp. 2763-74
- 3) G. Scott, Tularemia, in : Manson's Tropical Diseases, 20th edition, 1996, 899-905
- 4) Richard B. Hornick, Tularemia, in : Cecil Text Book of Medicine, 2000 , pp. 1701-1703
- 5) Thomas P. Bleck, Tularemia, in : Mandell, Douglas , Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th edition , 2000, pp. 2543-48
- 6) Anthony H. Cordesman, Arleigh A. Burke, Asymmetric and Terrorist Attacks with Biological Weapons, Centre for Strategic and International Studies , February 12, 2001, pp. 1-86
- 7) James H. Steele (Edit.) CRC Handbook Series in Zoonoses, Bacterial, Rickettsial and Mycotic Diseases, 2nd edition, volume 2.
ترجمه دکتر اسماعیل ذوقی، انسیتیتو رازی حصارک، جلد دوم، زئونوزهای باکتریال، صفحات ۲۹۴-۲۴۵)
- 8) A. D. Pearson, Tularemia, in : Oxford Textbook of Medicine, 3rd edition , Oxford University Press, New York, 1996, pp. 599-605

- 9) David T Dennis, Tularemia, in : Donald Armstrong, Jonathan Cohen's Infectious Diseases, 1st edition, 1999, pp. 6/34.19
- 10) Fort Detrick, Frederick, Maryland, Usamriid's Medical Management of Biological Casualties Handbook, U.S. Army Medical Research, Institute of Infectious Diseases, 4th edition, February 2001, pp. 1-88
- 11) Richard F. Jacobs, Tularemia, in : Harrison's Principles of Internal Medicine , 16th edition, 2005, pp. 917-21.
- 12) Richard B. Bornick, Tularemia, in : Paul D. Hoeprich and M. Golin Jordan, Infectious Diseases, 4th edition, 1994, pp. 1289-95
- 13) Gordon E. Schutze and Richard F. Jacobs, Tularemia, in : Nelson Textbook of Pediatrics, 16th edition, 2000, pp. 865-67.
- 14) Scott J Stewart, Tularemia, in : Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, Volume 3, pp. 949-53
- 15) Jay P. Sanford, Tularemia, in : Gorbach, Bartlett, Blachlow's Infectious Diseases, 2nd edition, 1998, pp. 1564-67.



پنومونی ناشی از تولارمی

انفیلتراسون‌های سگمانتر، آدنوپاتی ناف ریه، پلورزی