

اپیدمیولوژی بالینی و کنترل بیماری‌های مرتبط با

دفاع بیولوژیک

کتاب اول / گفتار هفتم

اپیدمیولوژی بالینی و کنترل تولارمی (Tularemia)

فهرست مطالب

۱۶۰	الف - مقدمه و معرفی بیماری
۱۶۰	۱ - تعریف و اهمیت بهداشتی
۱۶۲	۲ - عامل یا عوامل اتیولوژیک
۱۶۳	ب - اپیدمیولوژی توصیفی و وقوع
۱۶۳	۱ - دوره نهفتگی
۱۶۳	۲ - سیر طبیعی
۱۶۸	۳ - انتشار جغرافیایی
۱۷۰	۴ - روند زمانی
۱۷۰	۵ - تاثیر سن، جنس و شغل و موقعیت اجتماعی
۱۷۰	۶ - تاثیر عوامل مساعد کننده
۱۷۱	۷ - حساسیت و مقاومت در مقابل بیماری
۱۷۱	۸ - میزان حمله‌های ثانویه
۱۷۱	۹ - منابع و مخازن، نحوه انتقال بیماری و دوره قابلیت سرایت
۱۷۳	ج - پیشگیری و کنترل
۱۷۳	I - پیشگیری اولیه به منظور حفظ سلامتی افراد سالم
۱۷۷	II - پیشگیری ثانویه به منظور بازگرداندن سلامتی افراد بیمار و جلوگیری از بروز عوارض
۱۸۲	III - پیشگیری ثالثیه، به منظور جلوگیری از پیشرفت عوارض و زمینگیر شدن بیماران
۱۸۳	IV - سایر اقدامات کنترلی
۱۸۳	د - چند نکته
۱۸۳	تظاهرات بالینی تولارمی در حیوانات

اپیدمیولوژی بالینی و کنترل تولارمی (Tularemia) با تاکید بر دفاع بیولوژیک

دکتر حسین حاتمی

دانشکده بهداشت و ایمنی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

الف - مقدمه و معرفی بیماری

۱ - تعریف و اهمیت بهداشتی

نوعی بیماری ناشی از باکتری‌های مشترک بین انسان و حیوانات است که بر اساس راه ورود و میزان ویروالانس عامل بیماری دارای تظاهرات بالینی گوناگونی می‌باشد. 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 عفونی 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. این عامل در طبق‌بندی CDC جزو گروه A می‌باشد.

عامل تولارمی، فرانسیسلا تولارنسیس، از ده‌ها 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 ۱۹۴۵-۱۹۳۲ 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 الیک" (Ken Alibek) اظهار نموده است: همه‌گیری تولارمی طی جنگ جهانی دوم که باعث گرفتاری ده‌ها هزار نفر از سربازان آلمانی و شوروی سابق در شرق اروپا گردید می‌تواند ناشی از انتشار عمدی فرانسیسلا تولارنسیس، بوده باشد. ضمناً در دهه‌های ۱۹۶۰-۱۹۵۰ ارتش آمریکا به تکنولوژی‌هایی دست یافت که به وسیله آن‌ها می‌توانست عامل تولارمی را نیز از طریق انتشار افشانه، 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 فرانسیسلا تولارنسیس، قرار داده یا آن‌ها را در اطاقک‌های پخش افشانه، نگه داشته‌اند و بدینوسیله واکسن زنده ضعیف شده ساخته شده از

سویه SCHU S-4 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 استرپتومایسین، تتراسیکلین و کلرامفنیکل در پیشگیری و درمان این بیماری موثر هستند. در اواخر دهه ۱۹۶۰ فرانسیسلا تولارنسیس، یکی از چندین جنگ‌افزار تولیدی انباشته شده در انبارهای ارتش آمریکا بوده است. بر اساس اظهارات محقق روسی (الیبک)، شوروی سابق با بهره‌گیری از مهندسی ژنتیک، باعث ایجاد تغییراتی در فرانسیسلا 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 رهاسازی ۵۰ کیلوگرم افشانه آلوده فرانسیسلا تولارنسیس، بر فراز یک شهر با جمعیت پنج میلیون نفری، حدود ۲۵۰۰۰۰ نفر دچار بیماری شده ۱۹۰۰۰ نفر آنان به هلاکت خواهند رسید و از این گذشته بیماری حاصله ممکن است در عرض ۲-۱ روز پس از انتشار افشانه‌های آلوده، عارض شده به مدت چندین هفته ادامه داشته و در صورت عدم درمان، تا چندین هفته دیگر نیز ادامه یافته و بارها عود نماید و این در حالی است 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، زیان‌های اقتصادی حاصله را به ازای هر یک‌صد هزار نفر انسانی که در معرض تماس، قرار می‌گیرند بالغ بر ۵/۴ میلیارد دلار محاسبه نموده است و بنابراین ملاحظه می‌گردد که علیرغم شایع نبودن این بیماری به منظور آمادگی دفاع بیولوژیک، در مقابل انتشار عمدی و آگاهی از تاثیر پیشگیری، تشخیص و درمان به موقع در پیش‌آگهی بیماری لازم است در دروس پدافند غیرعامل، بهداشت و بیماری‌های عفونی بر اهمیت موضوع، تاکید شود.

۲ - تعریف موردهای تولارمی به منظور اهداف مراقبتی

الف - مورد محتمل تولارمی:

موردی است که با علائم منطبق بر یکی از چهره‌های بالینی تولارمی تظاهر نموده و بایکی از آزمون‌های زیر، پشتیبانی شود:

- ۱ - مثبت شدن آزمون آنتی‌بادی ضد فرانسیسلا تولارنسیس به گونه‌ای که افزایش چهار برابر را نشان ندهد و سابقه واکسیناسیون نیز وجود نداشته باشد.
- ۲ - مثبت شدن آزمون فلورسانت یا PCR از نظر وجود فرانسیسلا در یکی از نمونه‌ها

ب - مورد قطعی تولارمی:

موردی است که با علائم منطبق بر یکی از چهره‌های بالینی این بیماری ظاهر شده و بایکی از آزمون‌های زیر تایید گردد:

- ۱ - مثبت شدن کشت نمونه از نظر فرانسیسلا تولارنسیس
- ۲ - افزایش چهار برابر یا بیشتر در عیار آنتی‌بادی ضد فرانسیسلا تولارنسیس.

تعریف تماس با تولارمی:

سابقه گزش کنه یا مگس گوزن، تماس با نسوج حیوانات میزبان و یا تماس با آب آلوده.

۳- عامل یا عوامل اتیولوژیک

فرانسیسیلا تولارنسیس یکی از بیماری‌زاترین عوامل پاتوژن شناخته شده است و تلقیح یا استنشاق تعداد بسیار کمی از آن مثلاً حدود ۱۰ عدد می‌تواند منجر به بروز بیماری بشود. ولی در صورتی که از طریق دستگاه گوارش وارد بدن شود نیاز به ورود یکصد میلیون باکتری، می‌باشد. انسان ممکن است به طور اتفاقی مبتلا شود که در این صورت گاهی دچار بیماری شدید و کشنده‌ای می‌گردد ولی بیماری را به دیگران منتقل نمی‌کند.

این باکتری را به عنوان یکی از **جنگ‌افزارهای بیولوژیک خطرناک**، تلقی نموده‌اند زیرا دارای خاصیت عفونت‌زایی شدید، قابلیت انتشار آسان و توان بالای ایجاد بیماری و مرگ، می‌باشد.

فرانسیسیلا تولارنسیس، نوعی کوکوباسیل کوچک غیرمتحرک هوازی گرم منفی است که دارای پوشینه (Envelope) نازک لیپوپلی ساکاریدی بوده و علیرغم عدم تولید اسپور، از **مقاومت محیطی** بالایی برخوردار است و به مدت چندین هفته در دمای پایین در محیط آب، خاک مرطوب، علوفه، پوشال، کاه و اجساد در حال فساد حیوانات، زنده می‌ماند. مقاومت آن در **محیط سرد و مرطوب**، حتی در حالت یخ‌زدگی به مدت ۳-۴ ماه، در **محیط آب**، اجساد، خاک، علوفه و **گوشت یخ‌زده** خرگوش به مدت چند هفته می‌باشد. ولی دمای ۵۵ درجه سانتیگراد را فقط به مدت ۱۰ دقیقه تحمل نموده در صورتی که از طریق **افشانه**، منتشر شود، مقاومت چندانی در محیط اطراف نخواهد داشت.

این ارگانیسم بر اساس نتایج آزمون‌های سنجش حدت، واکنش‌های بیوشیمیایی و ویژگی‌های اپیدمیولوژیک، به دو گروه بیولوژیک (Biovar) مختلف، طبقه بندی می‌شود، **بیووار تولارنسیس (تایپ A)** و **بیووار هولارکتیک (Holarctica) (تایپ B)**، به طوری که تایپ A از ویرولانسی بیشتری برخوردار بوده، در آزمایشگاه باعث تولید اسید از گلیسرول می‌شود، فعالیت سیترولین یوریدین، از خود نشان می‌دهد و رایج‌ترین بیووار جدا شده در آمریکای شمالی می‌باشد. در حالی که فرانسیسیلا تولارنسیس **بیووار پالئارکتیک**، ویرولانسی کمتری دارد، قادر به تولید اسید از گلیسرول نبوده و قادر به نشان دادن فعالیت سیترولین اورآز نیز نمی‌باشد.

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

در **محیط‌های کشت معمولی**، رشد نمی‌کند و نیاز به موادی همچون سیستین یا سیستئین دارد و افزودن CO_2 باعث تشدید رشد آنها می‌گردد. محیط کشت‌های اختصاصی می‌تواند شامل: تیوگلیکولات، آگار خونی گلوکز - سیستئین و آگار شکلاتی باشد.

به منظور اهداف تروریستی، با سوء استفاده از شیوه‌های بیوتکنولوژی و مهندسی ژنتیک، پلاسمیدهای فرانسیسیلا 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 و آنگونه که نوشته‌اند ویرولانسی این باکتری را با دستکاری‌های ژنتیکی، افزایش داده‌اند.

فرانسیسیلا 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 می‌تواند در فاز اولیه بیماری، پدیده شایعی است. واکنش اولیه نسوج بدن در مقابل عفونت، شامل نکروز چرکی شدیدی است که حاوی تعداد زیادی لکوسیت‌های پلی مرفونوکلتر، همراه با تهاجم ماکروفاژها، سلول‌های اپی‌تلیوئید و لنفوسیت‌ها می‌باشد. این ضایعات سپس حالت گرانولوماتوز به خود می‌گیرند و آزمایش‌های هیستوپاتولوژیک آن‌ها نکروز مرکزی و گاهی ناحیه کازئیفیه همراه با احاطه سلول‌های اپی‌تلیوئید، سلول‌های ژانت چندهسته‌ای و فیبروبلاست‌ها را نشان می‌دهد که از بعضی جهات به گرانولوم‌های سلی و سارکوئیدوزی، شباهت دارند.

ب - اپیدمیولوژی توصیفی و وقوع (Occurrence)

۱ - دوره نهفتگی

این دوره به ویرولانسی سویه‌های عفونتزا و تعداد باکتری وارد شده به بدن بستگی دارد و حدود ۱۴-۱ روز و معمولاً ۵-۳ روز می‌باشد. میمون‌هایی که تحت تاثیر افشانه‌های آلوده به فرانسسیلا تولارنسیس تایپ A به وسیله سویه‌های SCHU S-4 یک نانومتري قرار گرفته‌اند در عرض ۲۴ ساعت و آنهایی که تحت تاثیر افشانه‌های با ذرات ۸ نانومتري قرار گرفته‌اند در عرض ۴۸ ساعت دچار برونشيوليت حاد شده‌اند و حدود ۷۲ ساعت بعد وجود التهاب در نسوج پری برونشيوال و دیواره آلوئول‌ها یافت شده است. در صورتی که از عامل تولارمی به عنوان جنگ‌افزار بیولوژیک، استفاده شود و به صورت افشانه، منتشر گردد پس از ۵-۳ روز باعث همه‌گیری بیماری حاد تب دار همراه با پنومونی اولیه، پلوریت و لنفادنوپاتی ناف ریه می‌شود. توضیح این که وسعت محدوده دوره نهفتگی تولارمی و اختلاف اعداد و ارقام ذکر شده در منابع مختلف، ناشی از تفاوت در تعداد باکتری وارد شده به بدن، نوع بیووار بیماریزا و راه ورود باکتری‌ها می‌باشد.

۲ - سیر طبیعی

بررسی‌های سرواپیدمیولوژیک، حاکی از آن است که در مناطق آندمیک بیماری، بسیاری از موارد تولارمی انسانی ممکن است فاقد علائم بالینی باشد. بزرگترین طغیان ثبت شده ناشی از تولارمی استنشاقی در سال‌های ۶۷-۱۹۶۶ 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 در انبارها با علفه خشک آلوده شده به وسیله جوندگان، تماس داشته‌اند، به اوج خود رسیده است. در بین ۱۴۰ مورد ثابت شده ناشی از استنشاق مواد آلوده، اغلب دارای علائم حاد تب، خستگی، لرز،

سر درد و کسالت بوده‌اند و فقط ۱۴٪ موارد ثابت شده بیماری همراه با پنومونی بوده است و نهایتاً همگی به تتراسیکلین، پاسخ داده و موردی از مرگ در بین آن‌ها اتفاق نیفتاده است.

هرچند انتظار می‌رود در موارد انتقال فرانسیسلا تولارنسیس از طریق هوا و از جمله در حملات بیولوژیک، در درجه اول، با پنومونی اولیه و با شیوع کمتری با شکل تیفوئیدی بیماری مواجه شویم ولی در بعضی از موارد، گرفتاری چشمی به صورت تولارمی چشمی، تولارمی اولسروگلاندولر ناشی از نفوذ فرانسیسلا 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، شاکی بوده و علائم اختصاصی پنومونی را نداشته‌اند. ضمناً بزرگی عقده‌های لنفاوی ناف ریه بارزترین یافته رادیوگرافیک آن‌ها را تشکیل می‌داده است.

اشکال بالینی اولیه بیماری بر اساس ویرولانسیس 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 لنفادنوپاتی ناحیه‌ای تظاهر می‌نماید. این بیماران گاهی دچار علائم بارز گوارشی همچون 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 همچون سرفه همراه با خلط، تنگ نفس، تاکی‌پنه، درد پلوریتیک یا هموپتیزی ممکن است وجود نداشته باشد.

جدول ۱ - تظاهرات شایع تولارمی در اطفال

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

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. 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.

میزان مرگ ناشی از بیماری در دوران قبل از کشف آنتی‌بیوتیک‌ها در موارد شدید ناشی از تایپ A در حدود ۵ تا ۱۵ درصد بوده است و میزان کشندگی ۶۰-۳۰ درصد را نیز در رابطه با موارد سیستمیک و پنومونی شدید، گزارش کرده‌اند ولی در حال حاضر میزان مرگ ناشی از بیماری را در یکی از کشورهای صنعتی، حدود ۲٪ ذکر کرده و متذکر شده‌اند که بیماری ناشی از تایپ 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 میکروارگانسیم‌ها ظاهر شده در عرض چند روز به پوستول و اولسر، تبدیل می‌گردد. اولسر حاصله حساس بوده و ممکن است به وسیله 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 **اروفارنژیال**، 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 غیرمستقیم در اثر انتشار هماتوژن با منشاء کانون‌های دور دست ایجاد شود. بیماری ناشی از آزاد شدن افشانه‌های آلوده به فرانسیسلا تولارنسیس، انتظار می‌رود باعث ایجاد فارنژیت، برونشولیت، 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 تایپ A در عرض ۳-۵ روز دچار علائم سیستمیک بیماری حاد می‌شوند ولی فقط ۵۰-۲۵ درصد آنان در مراحل اولیه بیماری، دارای علائم

رادیولوژیک پنومونی بوده‌اند. از طرفی گاهی عفونت ریوی به سرعت به سمت پنومونی، نارسایی تنفسی و مرگ، پیش می‌رود و لی آسبه 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 همچون تولارمی تیفوئیدی، علائم غیراختصاصی تب، درد شکم، اسهال و استفراغ ممکن است در ابتدای بیماری علائم بارزی 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 نارسایی ارگان‌ها حادث می‌شود.

تشخیص افتراقی

بیماری چنگال گربه، اسپوروتریکوز، مونونوکلئوز عفونی، تیفوئید، تب Q، پنومونی مایکوپلاسمایی، پسیتاکوز، ملیوئیدوز... و گلاندرز.

در مجموع، تولارمی نسبت به طاعون یا آنتراکس استنشاقی، سیر آهسته‌تری دارد و موارد مرگ 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، نارسایی 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 برونکوپنومونی، از بیماری‌های دیگر بازشناخت و توجه داشت که علیرغم تجویز آنتی‌بیوتیک، سیر این بیماری معمولاً به سمت حالت برق‌آسا، توکسیک و کشنده به پیش می‌رود.

موارد خفیف‌تر تولارمی استنشاقی ممکن است از تب Q غیرقابل افتراق باشد و تست آزمایشگاهی سریعی هم برای افتراق آن دو وجود نداشته باشد در حالی که چنین آزمون‌هایی برای تشخیص احتمالی آنتراکس و طاعون وجود دارد و آزمون‌های تاییدی آن‌ها پس از چند روز پاسخ می‌دهد و جداسازی و تشخیص فرانسسیلا تولارنسیس، مستلزم گذشت چندین هفته می‌باشد.

تولارمی استنشاقی ناشی از جنگ‌افزار بیولوژیک

هرچند فرانسسیلا تولارنسیس را به طرق مختلفی می‌توان در محیط، منتشر کرد ولی بسیاری از محققین، معتقدند که انتشار آن به وسیله 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 دست اندرکاران بهداشتی - درمانی، متوجه طغیان یک بیماری تنفسی غیرمعمول می‌شوند ولی افتراق آن از 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

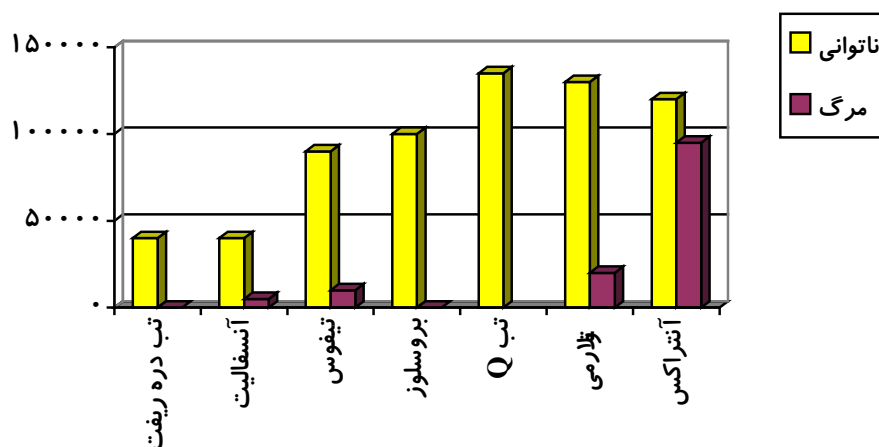
سمت گرفتاری دستگاه تنفس فوقانی تا برونشیت و حتی پنومونی تهدید کننده حیات و بروز بیماری سیستمیک تبار در سایر بالغین و کودکانی که قبلاً از سلامت کاملی برخوردار بوده‌اند باید زنگ خطر بروز یک حادثه بحرانی و تهدید کننده بهداشت عمومی و از جمله احتمال وقوع بیوتروریسم را برای مسئولین و دست‌اندرکاران بهداشت جامعه به صدا در آورد و تا روشن شدن تشخیص، لازم است یک گروه کاری (تیم) شامل پزشک، اپیدمیولوژیست و متخصص آزمایشگاه بالینی همکاری نزدیکی داشته باشند تا هرچه سریع‌تر مشخص شود آیا با یک پنومونی آتیپیکال طبیعی یا یکی از انواع پنومونی‌های ایجاد شده به وسیله جنگ‌افزارهای بیولوژیک همچون تولارمی، طاعون، آنتراکس یا تب Q مواجه هستیم. بدیهی است که حضور متخصصین بیماری‌های عفونی که دوره MPH را به طور کامل گذرانده و یا پزشکانی که دارای تخصص اپیدمیولوژی بالینی با گرایش بیماری‌های عفونی هستند و تجربه فعالیت در کنترل بحران‌های بیولوژیک را دارند نیاز به حضور اپیدمیولوژیست‌های پایه را مرتفع خواهد کرد. 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.

عوارض تولارمی

در رابطه با سیر طبیعی تولارمی باید به عوارض این بیماری نیز توجه داشته باشیم. پریکاردیت و مننژیت 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 مننژیت نیز در اثر باکتری، ایجاد شده و باعث افزایش لنفوسیت‌ها در مایع نخاع می‌گردد. به عبارت دیگر مننژیت ناشی از تولارمی هم همچون مننژیت سلی و بروسلائی، باعث افزایش لنفوسیت‌ها در مایع نخاع بیماران می‌گردد و جزو مننژیت‌های چرک‌زا نمی‌باشد.

جدول ۲ - مقایسه میزان ناتوانی و مرگ ناشی از انتشار عمدی ۱۰۰۰ کیلوگرم از عوامل عفونت‌زای مختلف

عامل بیماری	رها سازی 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 ۱۰۰۰ کیلوگرم از عوامل عفونت‌زای مختلف

پیش‌آگهی

در سیر طبیعی چهره‌های بالینی مختلف تولارمی، به پیش‌آگهی بیماری نیز باید توجه کنیم. چرا که؛ این بیماری قبل از کشف آنتی‌بیوتیک‌ها سیر بسیار طولانی داشته که به مدت چندین هفته تا چند ماه ادامه می‌یافت و سپس دوره نقاهت طول‌مدتی همراه با ضعف و ناتوانی شدیدی را پشت سر گذاشته در اغلب موارد بهبود می‌یافته است (جدول ۲ 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 ۳۳ درصد قبلی به کمتر از ۴٪ در موارد برق‌آسا و تیفوئیدی بیماری، کاسته شده است. کشنده‌ترین چهره بیماری را پنومونی و خوش‌خیم‌ترین شکل را اولسروگلاندولر، تشکیل می‌دهد.

عوامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی

این عوامل شامل: سروتایپ بیماریزا، تعداد باکتری وارد شده به بدن، نحوه تظاهر و چهره بالینی بیماری، وضعیت ایمنی، سرعت تشخیص و درمان بیماری و نوع آنتی‌بیوتیک تجویزی می‌باشد و شاخص‌های پیش‌آگهی بد بیماری شامل: نارسایی کلیه، زمینه‌الکلیسم، بیماری ریوی، باکتری‌می، نقص دستگاه ایمنی، افزایش CPK.

۳- انتشار جغرافیایی

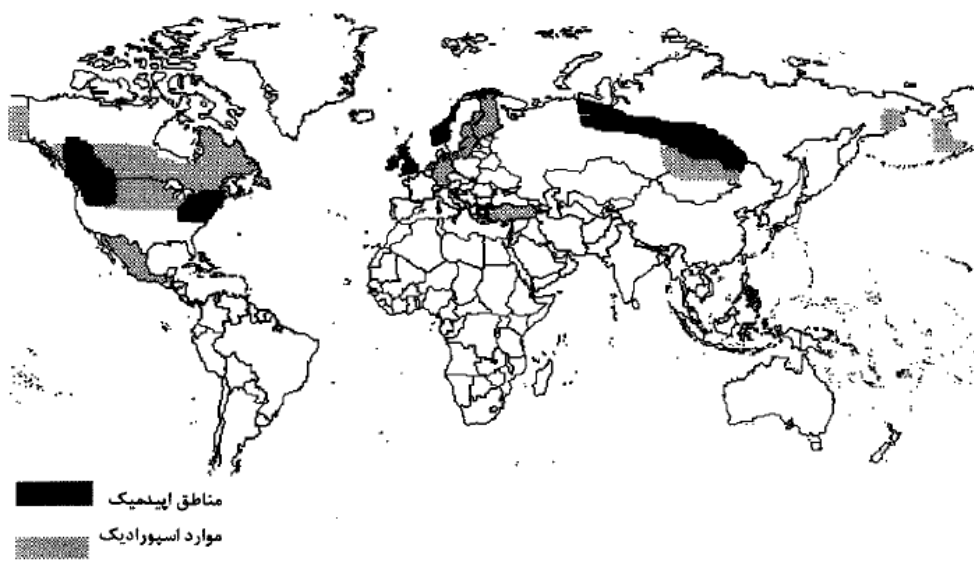
الف - وضعیت جهانی و منطقه‌ای بیماری

یکی از ویژگی‌های تولارمی، انتشار مشخص آن در نواحی وابسته به نیمکره شمالی هولارکتیک - بخش‌های شمالی دنیای قدیم و جدید است (نقشه ۱). در دنیای جدید، شواهد معتبری از بالای مدار شمالی تا مکزیک وجود دارد. عموماً انتشار پالارکتیک، ناحیه جغرافیایی شامل اروپا، شمال آسیا از هیمالیا، شمال عربستان و شمال آفریقا از صحرا مشابه نئارکتیک، ناحیه جغرافیایی شامل: گرین‌لند، 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. گزارش‌های تولارمی در تایلند مورد تایید قرار نگرفته است. 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، ایریا (نام قدیم شبه جزیره اسپانیا و پرتغال) به طور استثنایی عاری از عفونت می‌باشد. جزایر بریتانیا نیز، علیرغم مجاورت با عفونت قاره‌ای، عاری از تولارمی است.

بیماری تولارمی در اغلب مناطق آمریکای شمالی و اروپایی - آسیایی، منتشر است. این بیماری در مناطق شمالی و مرکزی اروپا بویژه کشورهای اسکاندیناوی و شوروی سابق، رخ داده است. بیماری مزبور نوعی بیماری روستایی 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 آسیایی - اروپایی، طغیان‌های ناشی از تماس با آب، بندپایان یا هوای آلوده، حادث گشته و هر بار صدها نفر را مبتلا کرده است.



نقشه ۱ - انتشار تولارمی در نیمکره شمالی

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

مطالعه قابل گزارشی در سطح کشور، انجام نشده است.

۴ - روند زمانی

این بیماری ممکن است در همه ماه‌های سال عارض شود و نوسانات فصلی آن ناشی از میزان تماس با عوامل محیطی می‌باشد. مثلاً در بعضی از کشورهای بزرگ صنعتی 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. البته انتظار نمی‌رود روند زمانی در حملات بیوتروریستی، موضوع بااهمیتی باشد.

۵ - تاثیر سن، جنس و شغل و موقعیت اجتماعی

در تولارمی طبیعی و غیربیوتروریستی، همه گروه‌های سنی و هر دو جنس، از حساسیت یکسانی برخوردارند هرچند فعالیت‌های ویژه‌ای همچون قصابی، شکار و کشاورزی، زمینه‌ساز تماس بیشتر مردان با فرانسیسلا تولارنسیس، می‌باشد و کارکنان آزمایشگاه‌ها بویژه در معرض خطر بیشتری هستند و از طریق تلقیح اتفاقی ارگانیسیم‌ها 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 بیماری‌زایی 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 تله‌گذاران که در تماس با جسد حیوانات هستند رخ می‌دهد.

به طور خلاصه، در بیشتر مناطق جهان، اغلب موارد طبیعی بیماری در جنس مذکر و در سنین بیش از ۳۰ سالگی رخ می‌دهد که حاکی از احتمال تماس بیشتر در این گروه سنی و جنسی، می‌باشد. ولی پیش‌بینی می‌شود کودکان در مقابل موارد عمدی بیماری که از طریق افشانه‌های آلوده آزاد می‌گردد، آسیب‌پذیری بیشتری داشته باشند. زیرا تعداد تنفس آنان در دقیقه بیش از بزرگسالان بوده، پوست آنها قابلیت نفوذ بیشتری دارد و مساحت پوست نیز بیش از توده بدنی می‌باشد و لذا مجموعه این ویژگی‌ها زمینه را برای ورود تعداد بیشتری میکروارگانیسیم به بدن، مساعد می‌نماید.

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 همچون توبرکولوز و بروسلوز، زمینه‌های نقص

ایمنی سلولی در روند بیماری بی‌تاثیر نباشد. علاوه بر زمینه نقص ایمنی که بر سیر بیماری، موثر واقع می‌شود، عواملی همچون تماس با حیوانات آلوده طی شکار، تله‌گذاری، قصابی و امثال اینها، خوردن آب و غذای آلوده، زندگی در مناطق آندمیک (گزش بندپایان) و فعالیت در آزمایشگاه نیز زمینه را جهت بروز عفونت، مساعد می‌نماید. شایان ذکر است که اقدامات پزشکی و پرستاری، به عنوان عامل مساعدکننده انتقال و انتشار بیماری به حساب نمی‌آید.

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. در بین تماس‌یافتگان، انتظار می‌رود میزان حمله بیماری در هر دو جنس، یکسان باشد ولی ممکن است این میزان در کودکان بیشتر از بزرگسالان باشد! زیرا تعداد تنفس کودکان و نفوذپذیری پوست و همچنین نسبت پوست به کل توده بدنی، بیشتر از سنین بالاتر است و خطر بروز نیز در ارتباط مستقیم با میزان تماس با منبع آلوده 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 روستایی، حادث شده است. در مجموع، کسانی که یک بار به یکی از اشکال تولارمی مبتلا شده‌اند معمولاً برای بار دوم مبتلا نخواهند شد و ابتلاء مجدد، خیلی به ندرت ممکن است اتفاق بیفتد.

۸ - میزان حمله‌های ثانویه

هرچند تلقیح یا استنشاق تعداد بسیار کمی از آن باعث ایجاد بیماری می‌شود ولی تا بحال انتقال انسان به انسان آن گزارش نشده است.

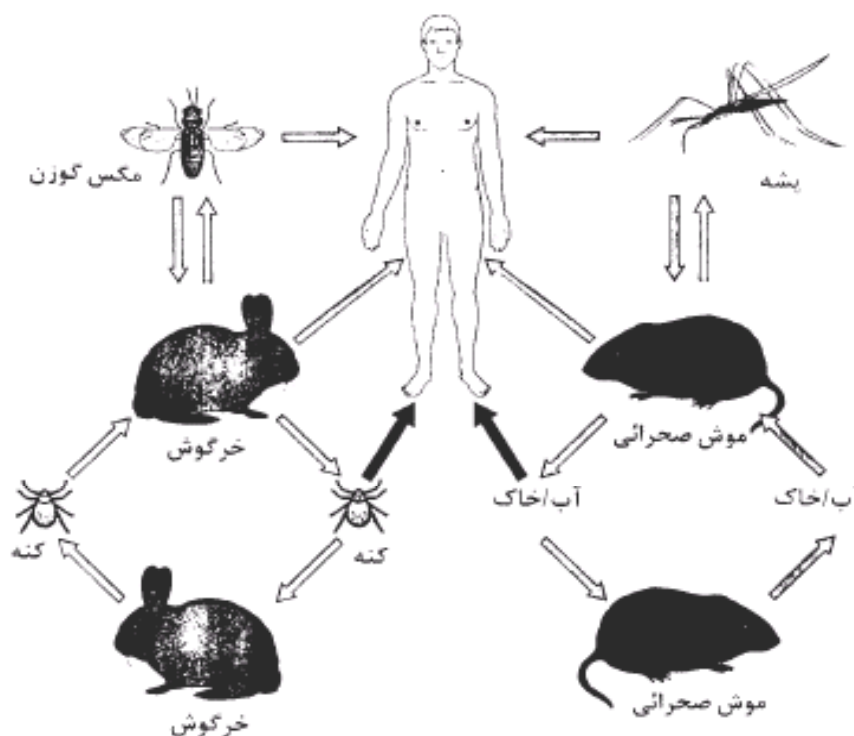
۹ - منابع و مخازن، نحوه انتقال بیماری و دوره قابلیت سرایت

تا به حال بروز عفونت طبیعی در صدها گونه از مهره‌داران و بی‌مهرگان و از جمله 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. علاوه بر این که حیوانات مختلفی میزبان فرانسیسلا تولارنسیس هستند این ارگانیسم را از محیط آب، خاک و گیاهان نیز جدا نموده‌اند. حیوانات کوچکی همچون 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 بی‌سروصدای خود ادامه می‌دهد ولی معمولاً همه‌گیری‌های حیوانی (Epizootic) آن می‌تواند منادی طغیان بیماری در بین انسان‌ها باشد. ابتلاء انسان به طرق مختلفی صورت می‌گیرد، به طوری که از طریق گزش بندپایان آلوده، تماس با نسوج یا ترشحات آلوده حیوانات، تماس مستقیم یا آشامیدن آب‌های آلوده و نیز تماس با غذا یا خاک آلوده و استنشاق افشانه‌های آلوده،

حاصل می‌شود.

حداقل ۱۳ گونه از کنه‌ها به طور طبیعی دچار عفونت ناشی از فرانسیسلا تولارنسیس می‌شوند ولی گونه‌هایی که در انتقال بیماری به انسان نقش دارند عبارتند از: کنه چوب (Dermacentor andersoni) کنه سگ (D. Variabilis) Lone Star (Amblyoma americanum) و کنه خرگوش (Haemaphysalis leporisalustris).

پس از آن که کنه از حیوانات آلوده تغذیه کرد ارگانیسم‌ها از طریق روده به همولف رسیده از آن طریق در سراسر بدن کنه و از جمله در بزاق آن منتشر می‌شوند و به هنگام تغذیه از حیوانات دیگر از این طریق به آنان منتقل می‌گردند و احتمال انتقال از طریق مدفوع کنه نیز وجود دارد. این بیماری با شیوع کمتری از طریق پشه گوزن (Chrysops discalis) و در سوئد، پشه Aedes cinereus به وسیله تلقیح به پوست، ملتحمه، اوروفارنکس با آب آلوده، به واسطه تماس با خون یا نسوج حیوانات مبتلا در حین پوست کندن یا پانسمان یا معاینه جسد حیوان، به وسیله دست، لمس یا خوردن گوشت حیوان مبتلایی که به اندازه 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 می‌نمایند و اغلب به صورت پنومونی اولیه یا تولارمی تیفوئیدی، ظاهر می‌شود.



شکل ۱ - چرخه زندگی فرانسیسلا تولارنسیس

همچنین گزارش‌های معدودی از انتقال تولارمی از طریق گزش گربه وجود دارد ولی با توجه به این که گربه‌ها به ندرت به این بیماری مبتلا می‌شوند به نظر می‌رسد ارگانسیم‌ها 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.

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.

ج - پیشگیری و کنترل

هدف طب. حفظ تندرستی به هنگام سلامت و بازکردن آن در زمان بیماری است

(ابن سینا)

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.
- کارکنان آزمایشگاه‌های میکروبیولوژی و کسانی که در امر اتوپسی اجساد، شرکت دارند باید توجه داشته باشند که بیشترین موارد ناشی از تماس شغلی در محیط بیمارستان، ممکن است در بین آنان رخ دهد و لازم است همواره به هنگام تماس با نمونه‌ها موازین بهداشتی را مراعات کنند. ضمناً مسئولیت اطلاع‌رسانی به آزمایشگاه و بخش پاتولوژی برعهده پزشکان و سایر کارکنانی است که در بالین بیماران به اقدامات تشخیصی، درمانی و آموزشی، می‌پردازند
- 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 مبتلا 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
- 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 باید به طور 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 باید نسبت به راه‌های انتقال و علائم بالینی بیماری آگاهی داشته باشند
- بیمارانی که طی ۲۴ ساعت اول پس از تماس، تحت پوشش آنتی‌میکروبیال‌هایی همچون 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 فرانسیسلا 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 را به مدت ۱۴ روز دریافت نمودند که همگی در مقابل بیماری محافظت شدند و تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت. 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 تماس‌یافتگان، 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 توجیهی می‌شوند با شک به تولارمی، درمان گردند.
- در صورتی که کارکنان آزمایشگاه‌ها در معرض تماس‌های موثری همچون حوادث سانتریفوژ یا اصابت سرسوزن آلوده به نمونه‌های حاوی فرانسیسلا تولارنسیس قرار گیرند لازم است تحت پوشش کمپروپیلاکسی پس از تماس، قرار گیرند ولی در صورت پایین 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 تماس‌یافتگان نزدیک با بیماران مبتلا به تولارمی، نمی‌باشد زیرا انتقال فرد به فرد، رخ نمی‌دهد.

نحوه کمپروپیلاکسی

کمپروپیلاکسی قبل از تماس، توصیه نشده است ولی با توجه به مطالعات آزمایشگاهی (Invitro)، داروهایی همچون سیپروفلوکساسین و داکسی‌سیکلین که در کمپروپیلاکسی آنتراکس و طاعون، تجویز می‌گردد ممکن است محافظت‌کننده واقع شود.

در مواردی که نیاز به کمپروپیلاکسی بعد از تماس، باشد می‌توان به مدت ۲ هفته یکی از رژیم‌های

زیر را در عرض ۲۴ ساعت اول پس از تماس، 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.

کنترل عفونت

با توجه به این که 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 رایج را می‌توان با رعایت موازین سلامت زیستی سطح ۲ (Biosafety level 2) انجام داد. کار کردن بر روی محیط کشت حاوی فرانسیسلا تولارنسیس باید در یک کابینتی که سلامت بیولوژیک آن تامین شده باشد صورت گیرد ولی در تماس‌هایی همچون سانتریفوژ کردن و تکان دادن شدید نمونه‌ها که احتمال تبدیل نمونه به افشانه وجود دارد لازم است سلامت بیولوژیک سطح ۳ تامین گردد.

در صورت جداسازی اولیه ارگانیس‌های مشکوک به فرانسیسلا تولارنسیس در آزمایشگاه‌های بالینی با پوشش سلامت زیستی سطح ۲ (BSL-2) لازم است نمونه‌ها را به منظور تایید نهایی و بررسی‌هایی همچون آنتی‌بیوگرام و مطالعه بر روی حیوانات، به آزمایشگاه‌های با پوشش سلامت زیستی سطح ۳ (BSL-3) منتقل کنیم.

جسد قربانیان این بیماری باید با رعایت موازین احتیاط‌های استاندارد بهداشتی، لمس شود و از بعضی از انواع اتوپسی همچون ارّه 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 مدّت طولانی به حیات خود ادامه می‌دهد ولی اطلاعات دقیقی در مورد میزان مقاومت ارگانیس‌هایی که از طریق افشانه در فضا آزاد می‌شوند وجود ندارد و فقط حدس زده می‌شود که تحت شرایطی همچون خشک شدن، تابش نور خورشید، 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 و وسایل آلوده 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 فرانسسیسلا 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 فرانسسیسلا تولارنسیس و جلوگیری از انتقال آن توسط آب می‌شود.

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

- از آنجا که طی حملات بیوتروریستی و نیز در زمان به راه افتادن سیل و سایر سوانح و بلايا احتمال آلودگی آب‌های آشامیدنی، سبزیجات و سایر ریشه‌ها و ساقه‌های خوراکی و میوه‌هایی که در تماس با زمین، و آب و فاضلاب آلوده، قرار می‌گیرند، وجود دارد، باید آموزش‌های لازم در خصوص آلودگی‌زدایی آنها به مردم و یادآوری‌های لازم به مسئولین ذیربط، صورت گیرد.

واکسیناسیون

آنتی‌بادی‌هایی که علیه فرانسسیسلا تولارنسیس، تولید می‌شوند ممکن است نقش ناچیزی در محدود کردن روند عفونت، ایفاء کنند ولی ایمنی سلولی که در عرض ۴-۲ هفته حاصل می‌شود، نقش مهمی در محدود کردن و ریشه‌کنی عفونت، ایفاء می‌نماید. ماکروفاژهای فعال شده، قادر به کشتن فرانسسیسلاها هستند. ضمناً سلول‌های پلی‌مرفونوکلتر، در مراحل اولیه ورود ارگانسیم‌ها به بدن و قبل از ورود آن‌ها به داخل سلول‌ها رشد فرانسسیسلاها را محدود می‌نمایند. ایمنی مورد اشاره چه از طریق اکتساب عفونت و چه دریافت واکسن، حاصل می‌گردد.

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 و میزان موارد بیماری از سالانه حدود یکصد هزار مورد به چندصد مورد، کاهش یافت و در کشور آمریکا نیز از واکسن زنده ضعیف شده دیگری به منظور مصونسازی کارکنان آزمایشگاهی که بر روی فرانسسیسلا 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 حالی که 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 همه 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. لازم به ذکر است که ایمونوپروفیلاکسی انفعالی (Passive) جایگاهی در پروفیلاکسی قبل یا بعد از تماس با عامل

تولارمی ندارد.

پیشگیری ثانویه به منظور بازگرداندن سلامتی افراد بیمار و جلوگیری از بروز عوارض

تشخیص بیماری

- از آنجا که تولارمی انسانی، بیماری نسبتاً نادری است در صورت مواجه شدن با آن ممکن است به وسیله پزشکان بالینی و آزمایشگاه‌های تشخیصی، با ظن قوی مطرح نگردد و با توجه به این که آزمون سریعی در سطح وسیع برای تشخیص آن وجود ندارد و استاندارد نیز نشده است، باید شک به انتشار عمدی تولارمی، زمانی حاصل شود که متصدیان امور بهداشتی با طغیان ناشی از یک بیماری حاد تنفسی همراه با ویژگی‌های اپیدمیولوژیک غیرمعمول، 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 جمع‌آوری نمونه از ترشحات تنفسی و خون پرداخته مراتب را جهت مراعات موازین بهداشتی و اقدامات تشخیصی لازم، اطلاع دهند.
- فرانسیسلا تولارنسیس را ممکن است بتوان در آزمایش فلورسنت آنتی‌بادی مستقیم یا رنگ آمیزی ایمونوهیستوکیماکال، تشخیص داد. هرچند زیر میکروسکوپ نوری به صورت ارگانیسیم‌های کوچک پلی‌مورف و رنگ پذیری ضعیف بدون دارا بودن حالت دو قطبی از باسیل یرسینیا پستیس، بازشناخته می‌شود و با توجه به این که اسپورهای آنتراکس هم به صورت باسیل‌های گرم مثبت طویلی رنگ می‌پذیرند بدینوسیله آنتراکس استنشاقی را نیز می‌توان رد نمود.
- با بهره‌گیری از روش نشاندار کردن آنتی‌بادی به وسیله 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 ارگانیسیم 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 محیط کشت خون، رشد می‌کنند. این ارگانیسیم‌ها در محیط کشت جامد حاوی سیستین و تیوگلیکولات، آگار خونی حاوی سیستین و آگار خونی، رشد بهتری دارند و زمانی که نمونه‌هایی همچون خلط از محل‌های غیراستریل بدن تهیه می‌شوند می‌توان از محیط کشت آگار شکلاتی که برای جدا کردن نایسریا گونوره‌آ به کار می‌رود استفاده نمود. در مجموع، به دلیل ماهیت داخل سلولی ارگانیسیم‌ها احتمال مثبت شدن کشت خون، در حد پایینی می‌باشد.
- محیط کشت را باید در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد، انکوبه کرد. زیرا این ارگانیسیم‌ها در دمای ۲۸ درجه سانتیگراد رشد نامطلوبی دارند. گرچه رشد باکتری‌ها ممکن است در عرض ۲۴-۴۸ ساعت با تشکیل کلنی، 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 آنتی‌ژن باکتری همچون ELISA و سایر فنون اختصاصی نظیر PCR را می‌توان برای 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.

- آنتی‌بادی‌های سرمی در عرض دو هفته یا بیشتر به سطح تشخیصی می‌رسند و لذا سرولوژی، اطلاعات اندکی را در رابطه با تشخیص زودرس و ساماندهی طغیان بیماری، تامین می‌کند و این تست‌ها بیشتر به منظور تامین اهداف اپیدمیولوژیک، به کار می‌روند. ناگفته نماند که آنتی‌بادی‌های آگلوتینه کننده، در عرض دو هفته در سرم، ظاهر شده و به سطح تشخیصی رسیده و به فاصله ۲ ماه به اوج مقدار خود افزایش می‌یابند و سپس به تدریج از عیار آنها کاسته شده و به مدت چندین دهه در عیار پایینی، در بدن وجود خواهند داشت و جالب توجه است که هر دو آنتی‌بادی IGM و IGG به طور همزمان، تولید می‌گردند.

به هنگام درخواست تست‌های سرولوژیک تشخیصی تولارمی و نیز در زمان تفسیر این آزمون‌ها 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 حالی است 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. در این آزمایش، عیار واحد $1/160$ به عنوان مثبت محتمل (Presumptive) در نظر گرفته می‌شود. 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 ولی در صورت افزایش چهار برابر عیار در دو نمونه سرمی که به فاصله ۳-۲ هفته از یکدیگر تهیه شده باشد از ارزش تشخیصی (Diagnostic) برخوردار خواهد بود و عیار واحد $1/128$ میکروآگلوتیناسیون و سیر افزایشده آن نیز تفسیری همچون تست آگلوتیناسیون، خواهد داشت.

- مثبت‌های کاذب این تست شامل گونه‌های بروسلا، پروتئوس OX19 و یرسینیا 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. 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 $1/20$ تا $1/80$ قابل کشف می‌باشد. تست میکروآگلوتیناسیون نیز در بسیاری از آزمایشگاه‌های بالینی انجام می‌شود و حساسیت آن حدود یک‌صد برابر تست آگلوتیناسیون داخل لوله‌ای است و عیار $1/128$ آن ارزش تشخیصی دارد. یادآور می‌شود که مثبت‌های کاذب آزمون‌های آگلوتیناسیونی، ناشی از آنتی‌بادی‌های هترولوگ هستند و هرگز عیار بالا یا شدیداً بالارونده‌ای را نشان نخواهند داد و همواره در عیارهای پایین، باقی خواهند ماند. توضیحات بیشتر در این خصوص در مبحث تفسیر آزمون‌های سرمی بروسلوز (گفتار؟؟) داده شده 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، از طرفی تا بحال آنتی‌ژن دیگری که در این تست مداخله نموده و باعث ایجاد مثبت کاذب شود، یافت نشده است.

• 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.

جدول ۳ - تشخیص تولارمی استنشاقی ناشی از بیوتروریسم

الف - با توجه به علائم و نشانه‌های بالینی (رجوع شود به سیر طبیعی بیماری)

- 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 غیرکشاورزی
- 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 (DFA)، در آزمایشگاه‌های مرجع، در خط اول اقدامات تشخیص سریع قرار دارد
- آزمایش واکنش زنجیره پلی‌مرز (PCR) و آزمون‌های کشف آنتی‌ژن نیز به تشخیص سریع بیماری، کمک مینماید
- آزمایش میکروآگلوتیناسیون در عرض ۱۰ روز قادر به نشان دادن آنتی‌بادی‌های موجود در سرم می‌باشد.
- عیار $1:128 \Rightarrow$ در میکروآگلوتیناسیون ($1:160 \Rightarrow$ در آگلوتیناسیون داخل لوله‌ای)
- بررسی ویرولانسی 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

ه - 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.

درمان تولارمی

- ❖ رژیم‌های درمانی باکتریوستاتیک در بیمارانی که دچار سرکوب سیستم ایمنی هستند توصیه نمی‌شود. زیرا در غیر این صورت با شکست درمانی بالایی مواجه خواهیم شد.
- ❖ 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 (۱ گرم/۱۲ ساعت). در صورتی که بیمار، 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 ۲۰-۱۵ 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 همچون تتراسیکلین و کلرامفنیکل نیز با میزان تاثیر ۷۷٪ و ۸۸٪ 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 ایمی پنم و سیلاستاتین (۱ مورد) سیپروفلوکساسین یا نورفلوکساسین (۶ مورد) و اریترومایسین (۴ مورد) می باشد.

❖ کودکانی که با استرپتومایسین درمان می شوند 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 بررسی های اودیولوژیک در آنها صورت گیرد.

❖ بستری کردن بیماران در بیمارستان و درمان های پشتیبان نیز لازم است. در بیمارانی که دچار علائم منطبق بر شوک آندوتوکسیک هستند بستری کردن در بخش مراقبت های ویژه و نظارت مستقیم، لازم است و از تجویز استروئیدها نیز در اینگونه موارد نباید غافل شد. عقده های لنفاوی چرکی ممکن است نیاز به تخلیه جراحی داشته باشد.

جدول ۴ - توصیه های درمانی تولارمی در وضعیت های با ابعاد محدود

الف - در بالغین

درمان انتخابی

* استرپتومایسین به مقدار ۲ گرم / روز / عضلانی / ۱۰ روز

* جنتامایسین به مقدار ۵ میلی گرم / کیلوگرم / روز / عضلانی یا وریدی / ۱۰ روز

درمان جایگزین

* داکسی سیکلین به مقدار ۲۰۰ میلی گرم / روز / وریدی / ۲۱-۱۴ روز

* کلرامفنیکل به مقدار ۱۵ میلی گرم / کیلوگرم / ۶ ساعت / وریدی / ۲۱-۱۴ روز

* سیپروفلوکساسین به مقدار ۴۰۰ میلی گرم / ۱۲ ساعت / وریدی / ۱۰ روز

ب - در کودکان

درمان انتخابی

* استرپتومایسین به مقدار ۱۵ میلی گرم / کیلوگرم / ۱۲ ساعت

* جنتامایسین به مقدار ۲/۵ میلی گرم / ۸ ساعت

درمان جایگزین

* داکسی سیکلین در وزن های مساوی یا بیشتر از ۴۵ کیلوگرم همچون بزرگسالان و در وزن های کمتر از

۴۵ کیلوگرم به مقدار ۲/۲ میلی گرم / کیلوگرم / ۱۲ ساعت

* کلرامفنیکل همچون بزرگسالان

* سیپروفلوکساسین به مقدار ۱۵ میلی گرم / کیلوگرم / ۱۲ ساعت

ج - در زنان باردار

درمان برگزیده

- * جنتامایسین، همچون بالغین غیرباردار
- * استرپتومایسین، همچون بالغین غیرباردار

درمان جایگزین

- * داکسی‌سیکلین، همچون بالغین غیرباردار
- * سیپروفلوکساسین، همچون بالغین غیرباردار

جدول ۵ - توصیه‌های درمانی تولارمی در وضعیت‌های با ابعاد وسیع

الف - در بالغین

درمان برگزیده

- * داکسی‌سیکلین ۱۰۰ میلی گرم / ۱۲ ساعت / دهان
- * سیپروفلوکساسین ۵۰۰ میلی گرم / ۱۲ ساعت / دهان

ب - در کودکان

درمان برگزیده

- * داکسی‌سیکلین در وزن‌های مساوی یا بیشتر از ۴۵ کیلوگرم همچون 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

- * سیپروفلوکساسین ۵۰۰ میلی گرم / ۱۲ ساعت / دهان
- * داکسی‌سیکلین ۱۰۰ میلی گرم / ۱۲ ساعت / دهان

لازم به یادآوری است که هرچند فلوروکینولون‌ها در حیوانات نارس باعث ایجاد آسیب غضروفی می‌شوند ولی درمان کوتاه مدّت 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. مننژیت ناشی از فرانسیسلا تولارنسیس را باید با دو داروی استرپتومایسین + کلرامفنیکل یا داکسی‌سیکلین، به مدت ۲۱-۱۴ روز، درمان نمود.

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

معمولاً عارضه پایداری ایجاد نمی‌کند، ولی اگر باعث ایجاد ناتوانی خاص یا بدشکلی در محل زخم اولیه

شود که اصلاح آن نیاز به مداخله داشته باشد، چنین مداخلاتی پیشگیری سطح سوم به حساب خواهد آمد. در تولارمی ریوی، آمپیم نیز ممکن است عارض شود و پس از بهبودی، باعث چسبندگی پلور شود که در این صورت، توسل به عمل جراحی و خارج کردن لایه‌های پلور از اطراف ریه‌ها (Decortication)، پیشگیری سطح سوم خواهد بود.

سایر اقدامات کنترلی

اقداماتی که طی طغیان‌ها، همه‌گیری‌ها و پاند می‌های بیماری باید انجام داد

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

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

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

- مبارزه با مخازن و منابع

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

اقداماتی که طی بروز حوادث و سوانحی همچون 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 گُندرو یا بی‌حال، با نتیجه خوبی همراه بوده، لیکن تنها در بیماری پیشرفته، حالت سستی در حیوان ظاهر می‌گردد. عدم بروز علائم بیماری در جوندگان تا مرحله نهایی، مثلاً در

سگ‌های آبی طی همه‌گیری بیماری در مرکز پرورش آن‌ها، در پیش‌آگهی آن‌ها موثر بوده است. غالباً حیوانات بزرگی همچون گاو، عیارهای آگلوتینین بالا نسبت به فرانسسیسلا تولارنسیس و بدون تاریخچه‌ای از بیماری تب‌دار، نشان می‌دهند. میزان مرگ بالای ناشی از بیماری در گوسفندها گزارش شده 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 محتمل است فلج ناشی از کنه‌ها به علائم، ناتوانی و میزان مرگ، 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 علائم تولارمی را در سگ سانان و گربه سانان اهلی و وحشی، گزارش نموده و عده‌ای از محققین دیگر، ارگانسیم‌های تایپ B را از گربه‌های تلف شده بعد از مصرف امعاء و احشاء موش آبی، گزارش کرده و عده‌ای هم بیماری آشکار را در ۲ کویوت از ۳ کویوت (کنیس لاتران) در عفونت ناشی از افشانه، مشاهده و گزارش نموده‌اند. همچنین اپی زئوسی (همه‌گیری) بیماری با مرگ فراوان در روباه‌های خاکستری، مورد بررسی قرار گرفته، به استثنای مواردی اندک، هیچ گونه نشانی اختصاصی از بیماری شناخته نشده است.

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 مزمن، 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 مشکل‌تر 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، ریشه‌کنی مستقیم به وسیله 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.

منابع

1. Center for Diseases Control and Prevention (CDC). Tularemia 2017 Case Definition, Available from: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/tularemia/case-definition/2017/> [Last cited on 2019 April 19].
2. Penn RL. Francisella tularensis (Tularemia), In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2015, pp. 2590-2602.
3. Usamriid's Medical Management of Biological Casultites Handbook, U.S. Army Medical Research, Institute of Infectious Diseases, Fort Detrick, Frederick, Maryland, 8th edition, September 2014. p. 1-285.
4. Canada Ministry of Health and Long-Term Care. Infectious Diseases Protocol, Tularemia, February 2019. Available from: http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/oph_standards/infdispro.aspx#m . [Last accessed 2019 April 18].
5. Heymann DL, editor. Control of Communicable Diseases Manual. 20th ed. Washington, D.C: American Public Health Association; 2015.
6. Hodges L, Penn RL. Tularemia and Bioterrorism. In: Bioterrorism and Infectious Agentsd. Edited by Fong IW and Alibek K. Springer Publishers, New York, 2009, pp. 147-68.
7. Richard B. Hornick, Tularemia, in: Cecil Text Book of Medicine, 2000, pp. 1701-1703.
8. 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.
9. James H. Steele (Edit.) CRC Handbook Series in Zoonoses, Bacterial, Richettsial and Mycotic Diseases, 2nd edition, volume 2.
ترجمه دکتر اسماعیل ذوقی، انستیتو رازی حصارک، جلد دوم، زئونوزهای باکتریایی، صفحات ۲۹۴-۲۴۵)
10. A. D. Pearson, Tularemia, in: Oxford Textbook of Medicine, 3rd edition , Oxford University Press, New York, 1996, pp. 599-605.
11. David T Dennis, Tularemia, in: Donald Armstrong, Jonathan Cohen's Infectious Diseases, 1st ed., 1999, pp. 6/34.19.
12. Lane HC, Fauci AS. Microbial Bioterrorism, In: Longo, Fauci, Kasper ... Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed. 2012, pp. 1768-78.
13. Richard B. Bornick, Tularemia, in: Paul D. Hoeprih and M. Golin Jordan, Infectious Diseases, 4th edition, 1994, pp. 1289-95.
14. Gordon E. Schutze and Richard F. Jacobs, Tularemia, in: Nelson Textbook of Pediatrics, 16th

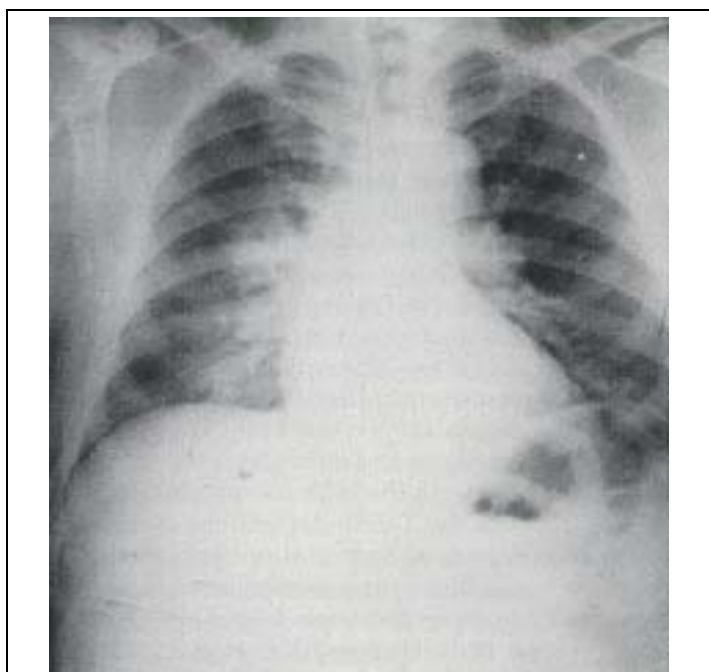
edition, 2000, pp. 865-67.

15. Dennis DT. Tularemia, In: Gorbach, Bartlett, Blachlow's Infectious Diseases, 3rd edition, 2004, pp. 1446-51.

16. Scott J Stewart, Tularemia, in: Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, Volume 3, pp. 949-53.

17. 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.

18. G. Scott, Tularemia, in: Manson's Tropical Diseases, 20th edition, 1996, 899-905.



پنومونی ناشی از تولارمی
انفیلتراسون‌های سگمانتر، آدنوپاتی ناف ریه، پلورزی

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.