

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

# *BIODEFENSE*

**Clinical Epidemiology and  
Control of Tularemia**

اپیدمیولوژی بالینی و کنترول تولارمی

**Shahid Beheshti University of  
medical sciences, 2021**

**By: Hatami H. MD. MPH**

# الف - مقدمه و معرفی بیماری

7

ب - اپیدمیولوژی توصیفی و  
وقوع (Occurrence)

ج - پیشگیری و کنترل

۱- تعریف و اهمیت بهداشتی

۲- عوامل اتیولوژیک

۳- تعریف مورد (Case definition)

# ۱- تعریف و اهمیت بهداشتی

بیماری تولارمی، یکی از بیماریهای مشترک بین حیوانات و انسان است که بوسیله باکتری فرانسیسلا تولارنسیس *Francisella tularensis* ایجاد میشود و ممکن است به عنوان سلاح بیولوژیک مورد سوءاستفاده قرار گیرد. ضمناً در حالت طبیعی در انسان، با چهره‌های بالینی مختلفی تظاهر می‌کند:

- 1) Ulceroglandular (cutaneous ulcer with regional lymphadenopathy)
- 2) Glandular (regional lymphadenopathy with no ulcer)
- 3) Oculoglandular (conjunctivitis with preauricular lymphadenopathy)
- 4) Oropharyngeal (stomatitis or pharyngitis or tonsillitis and cervical lymphadenopathy)
- 5) Pneumonic (primary pleuropulmonary disease)
- 6) Typhoidal (febrile illness without early localizing signs and symptoms)

## ۱- عامل اتیولوژیک

### معرفی عامل اتیولوژیک

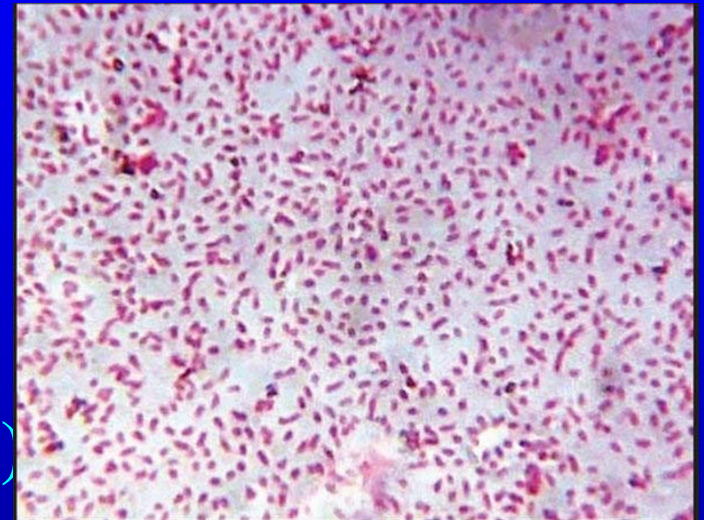
- فرانسس ( Frances )، نام محققى است که تحقیقات اولیه بر روی این بیماری را انجام داده است
- تولار ( Tulare ) نام پژوهشگری است که برای اولین بار، عامل بیماری را تشخیص داده است
- عامل عفونتزا به احترام این پژوهشگران، فرانسیسلا تولارنسیس ( Francisella tularensis ) نامیده اند
- نامهای دیگر بیماری در انسان، شامل Rabbit fever و Deer-fly fever میباشد.



# Microbiological features

معرفی عامل اتیولوژیک

- Gram-negative, coccobacillus
- Non-motile, unencapsulated
- Two subtypes differ based on virulence
  1. Type A (biogroup *tularensis*)
    - highly virulent for humans and rabbits
  2. Type B (*palearctica*)
    - less virulent for humans



## ویژگی‌های میکروبیولوژیک فرانسیسلا تولارنسیسی

○ در محیط کشت‌های معمولی، رشد نمی‌کند و لازم است سیستین یا سیستئین در محیط کشت وجود داشته باشد

○ محیط کشت‌های اختصاصی عبارتند از:

thioglycolate, glucose-cysteine

blood agar, chocolate agar

قرار دادن محیط کشت در مجاورت CO<sub>2</sub> باعث

<sup>6</sup> تقویت رشد باکتری‌ها میشود.

# مقاومت محیطی فرانسيسلا تولارنسیسی

- در محیط سرد و مرطوب و حتی در حالت یخ زدگی به مدت ۳-۴ ماه
- در محیط آب، لاشه حیوانات، خاک، گوشت یخ زده خرگوش و علف خشک به مدت چند هفته
- در دمای ۵۵ درجه سانتیگراد در عرض ۱۰ دقیقه حیات خود را از دست میدهد
- در افشانه آلوده، مدت کوتاهی زنده می ماند

# Pathogenesis

- Intracellular growth محل استقرار
- Infectious dose depends on site of entry دوز عفونتزا
  - Few organisms (10-50) required for intradermal injection' or inhalation
  - large number ( $10^8$ ) if ingested



# Pathogenesis

- Growth at inoculation site تکثیر اولیه
- Lymphatic spread to regional nodes
- May disseminate hematogenously, especially untreated ارگان‌های هدف
  - Reticuloendothelial organs, lungs, kidneys, skin, meninges
  - Bacteremia common early in course but not usually detected
- Suppurative necrosis پاتولوژی

## ویژگی‌های مهم عامل عفونت‌زا

- \* Infectivity
- \* Pathogenicity
- \* Virulence
- \* Antigenicity
- \* Immunogenicity

# Bioweapon Potential

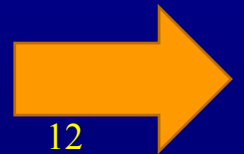
## Category A

- **Variola major**
- **Bacillus anthracis**
- **Yersinia pestis**
- **Clostridium botulinum**
- **Francisella tularensis**
- **Hemorrhagic fevers**

# Bioweapon Potential

تبدیل به سلاح بیولوژیک و استفاده بیوتروریستی

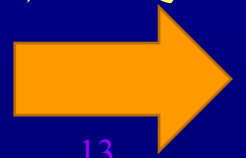
- **Weaponized in 1950s and 60s by U.S.**
- **Former Soviet Union weaponizing in 1990s**
  - **Antibiotic and vaccine resistant strains developed**
- **Used on prisoners 1932-45 by Japan**



**(1940) Japan dropped Bubonic plague infected fleas and grain in China (80 y)**



جنايات بيولوژيك ژاپن در چين به هنگام  
تصرف بخش‌هایی از اين کشور  
و انجام تحقیقات بيولوژيك بر روی اسرا  
و زندانیان ژاپنی



# Used on prisoners 1932-45 by Japan

جنرال شیروایشی، میکروویو لوژیست جنایتکار ژاپنی



# History of biological weapons (Japanese attacks).

- More than **10,000 prisoners died** as a result of experimental infections
- Using various delivery mechanisms to deliver *Bacillus anthracis*, *Vibrio cholera*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., and *Y. Pestis*.

# Bioweapon Potential

کارایی فرانسیسلاتولارنسیس به عنوان سلاح بیولوژیک

–50 kg *F. tularensis* over a city of  
5 million:

- 250,000 incapacitated
- 19,000 dead

سرعت ایجاد ناتوانی و دوام آن

- Incapacitation occurring within 1 to 2 days
- Incapacitation lasts for days –weeks
- Untreated disease is persistent and relapsing



# Bioweapon Potential

مکانیسم آزادسازی

- Aerosol would be most likely mechanism
- Could be weaponized wet or dry

چهره بالینی رایج

- Pneumonic form would be most likely

# Bioweapon Potential

## کلیدهای تشخیصی حمله بیولوژیک

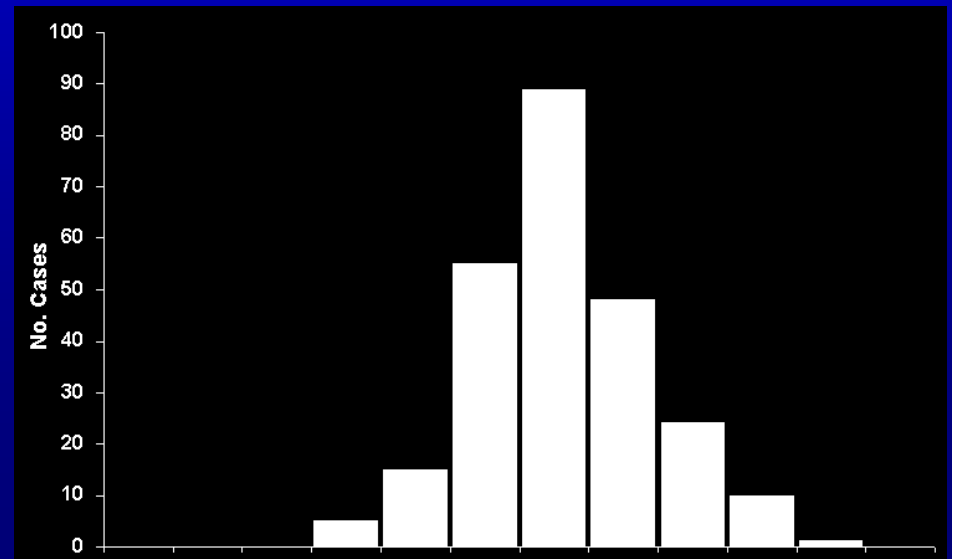
1. **Large number, previously healthy, with sudden constitutional symptoms (fever, myalgias, flu-like)**
2. **Many then develop cough and dyspnea**
3. **At first difficult to differentiate from community acquired pneumonia, influenza**
4. **Rapid worsening to critical illness in high percentage of patients**



# Bioweapon Potential

## کلیدهای تشخیصی حمله بیولوژیک

- **Factors suggesting aerosol release**
  - **Point or line source outbreak pattern**
  - **Acute constitutional signs and symptoms:**
    - Pharyngitis
    - Bronchiolitis
    - Pleuropneumonitis
    - Hilar lymphadenitis



# تعریف مورد تولاومی (Case definition)

چهره‌های بالینی

1. Ulceroglandular (cutaneous ulcer with regional lymphadenopathy)
2. Glandular (regional lymphadenopathy with no ulcer)
3. Oculoglandular (conjunctivitis with preauricular lymphadenopathy)
4. Oropharyngeal (stomatitis or pharyngitis or tonsillitis and cervical lymphadenopathy)
5. Pneumonic (primary pleuropulmonary disease)
6. Typhoidal (febrile illness without early localizing signs and symptoms)

# Case definition of Tularemia

سوابق اپیدمیولوژیک

- Tick or deerfly bite,
- Contact with tissues of a mammalian host of *Francisella tularensis*,
- potentially contaminated water.

# Laboratory criteria for diagnosis

مورد محتمل تولارمی / تشخیص آزمایشگاهی

- Elevated serum antibody titer(s) to *F. tularensis* antigen (without documented fourfold or greater change) in a patient with no history of tularemia vaccination
- or
- Detection of *F. tularensis* in a clinical specimen by fluorescent assay

# Laboratory criteria for diagnosis

مورد قطعی تولارمی

- Isolation of *F. tularensis* in a clinical specimen or
- Fourfold or greater change in serum antibody titer to *F. tularensis* antigen

# اسد مسولوژی بالینی و کنترول تولارمی

✓ الف - مقدمه و معرفی بیماری

ب - اپیدمیولوژی توصیفی و وقوع

- ۱ - دوره نهفتگی ۲ - سیر طبیعی
- ۳ - انتشار جغرافیائی ۴ - روند زمانی
- ۵ - تاثیر سن، جنس، شغل و موقعیت اجتماعی
- ۶ - تاثیر عوامل مساعد کننده
- ۷ - حساسیت و مقاومت
- ۸ - میزان حمله های ثانویه
- ۹ - نحوه انتقال و دوره قابلیت سرایت

ج - پیشگیری و کنترول



# اسد مسولوژی با لینی و کنترول تولارمی

- ۱ - دوره نهفتگی (Incubation period)
- ۲ - سیر طبیعی (Natural course)
- ۳ - انتشار جغرافیائی (Geographical distribution)
- ۴ - روند زمانی (Timeline trend)
- ۵ - تاثیر سن، جنس، شغل و موقعیت اجتماعی
- ۶ - تاثیر عوامل مساعد کننده (Predisposing factors)
- ۷ - حساسیت و مقاومت (Susceptibility & Resistance)
- ۸ - میزان حمله های ثانویه (Secondary attack rate)
- ۹ - نحوه انتقال و دوره قابلیت سرایت  
(Mode of transmission & period of communicability)

ب - اچید میولوژی توصیفی و وقوع (Occurrence)

# ۱- دوره نهفتگی

- Typically 2-5 days (Range 1-21 days)
- Dependent on inoculation dose, type/virulence

- **Ulceroglandular**

- **Regional lymphadenopathy – proximal to inoculation**

محل آدنوپاتی؟

- **Locations**

- **Hand lesions – axillary (65%) > epitrochlear (8%), animal exposures**

- **Leg lesions – femoral/inguinal nodes, most common for arthropod bites**

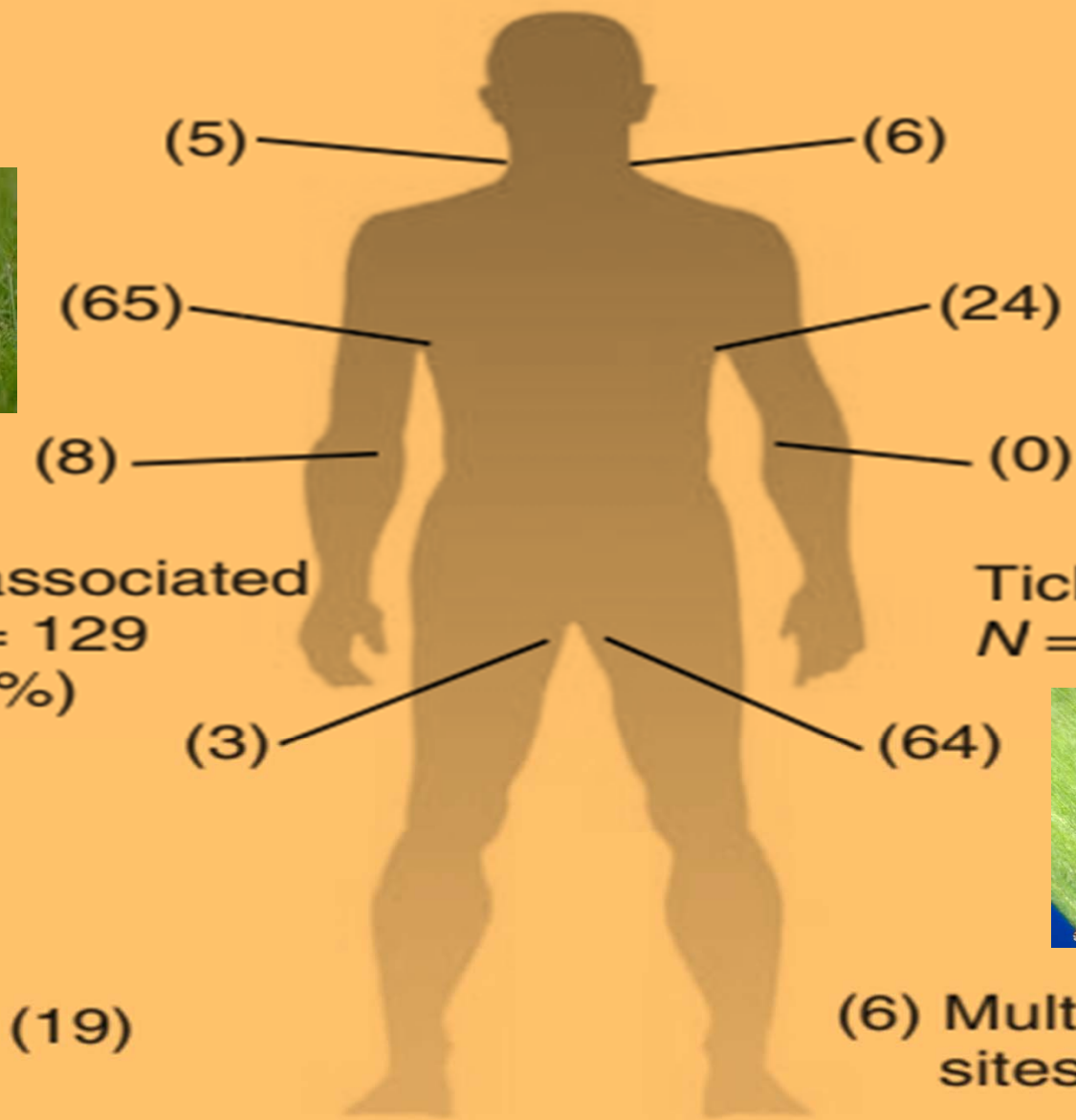
- **Slow resolution**

- **Even with treatment**



سرعت بهبودی؟

# ارتباط محل آدنویپاتی و تماس با خرگوش یا گزش کنه



# Ulceroglandular



**45-85% of all cases**



# Ulceroglandular



# Glandular tularemia

سیر طبیعی



- **Typhoidal**

- **Fever, weight loss, prostration, delirium**
- **No ulcer, adenopathy, or other localizing signs**
- **Often with abdominal pain**
- **Most likely form to be severe**
- **Often DIC, ARDS, sepsis, multiorgan failure, shock**
- *Should not use this term if evidence of pleuropulmonary disease*



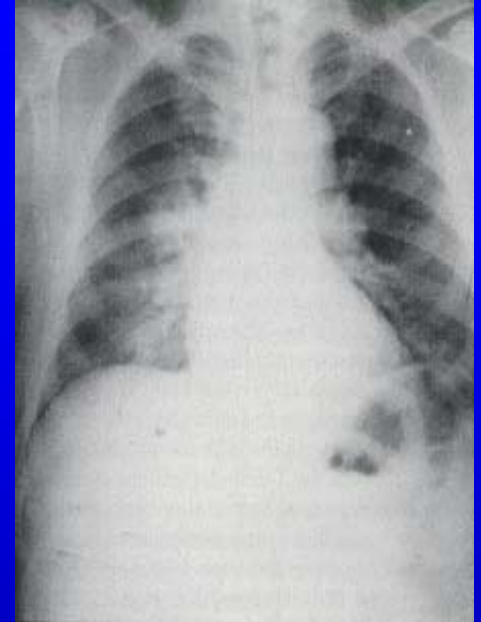
- **Pneumonic**

- **Primary**

- **Inhalational exposure**

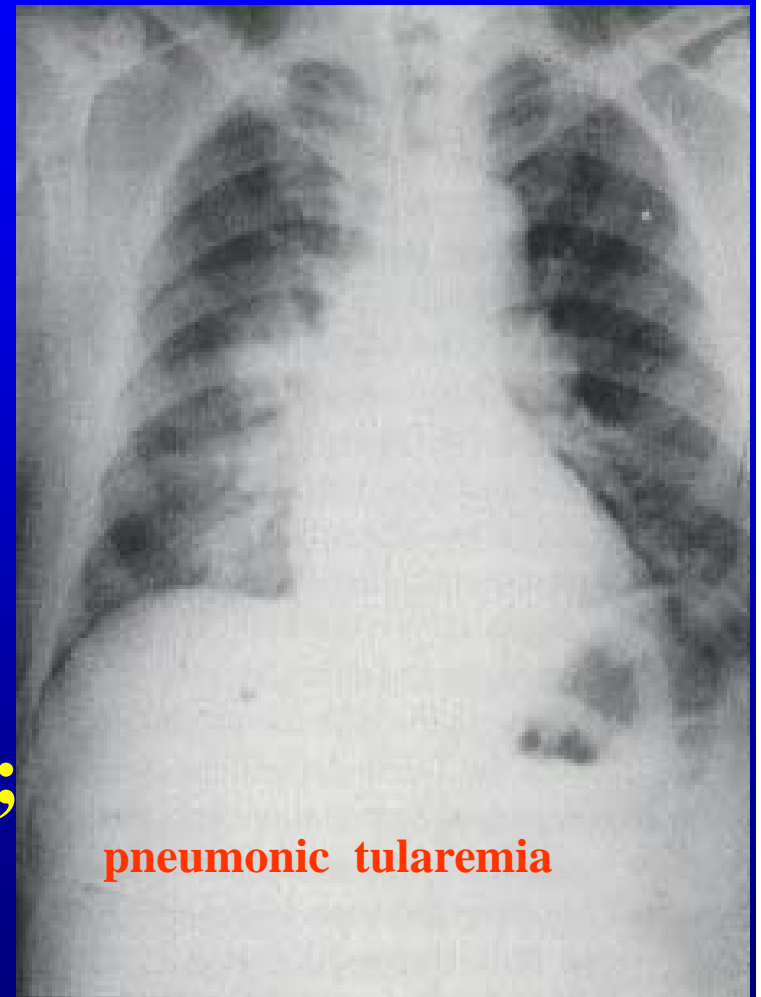
- **Secondary**

- **Hematogenous spread generally coincident with ulceroglandular**
    - **30% UG cases develop pneumonia**
    - **80% typhoidal cases develop pneumonia**

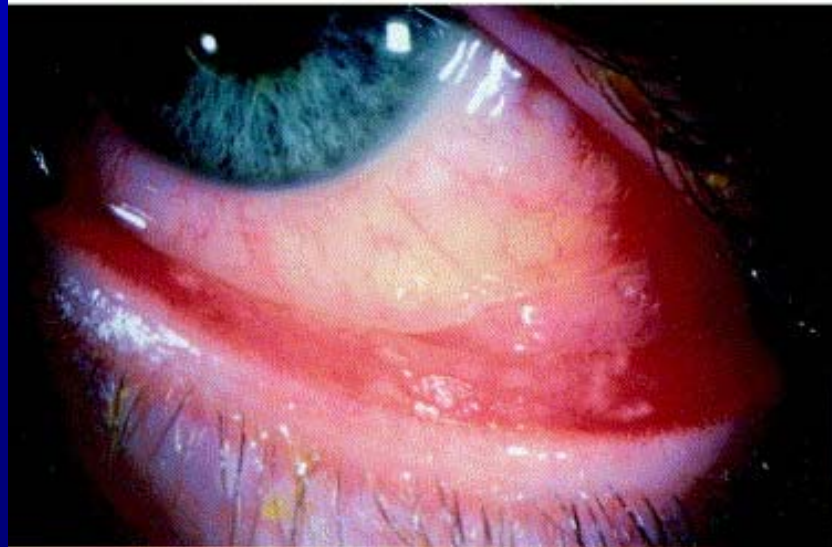


# Pneumonic tularemia

- **Incubation: 3 to 5 days**
- **Abrupt onset fever, chills, headaches, myalgia, non-productive cough**
- **Segmental/lobar infiltrates, hilar adenopathy, effusions**
- **Mortality 30% if untreated; < 10% if treated**



# Ocular tularemia



# • Oculoglandular

## – Conjunctivitis

- Unilateral, painful, purulent

## – Ocular pain, excessive lacrimation, photophobia

## – Local lymphadenopathy – preauricular, cervical

## – Complications – rarely blindness



# Oropharyngeal tularemia



# Laboratory Features

- **Leukocytosis up to 22000**
- **Reversible hepatitis/mildly elevated LFTs**
- **Sterile pyuria – 32%**

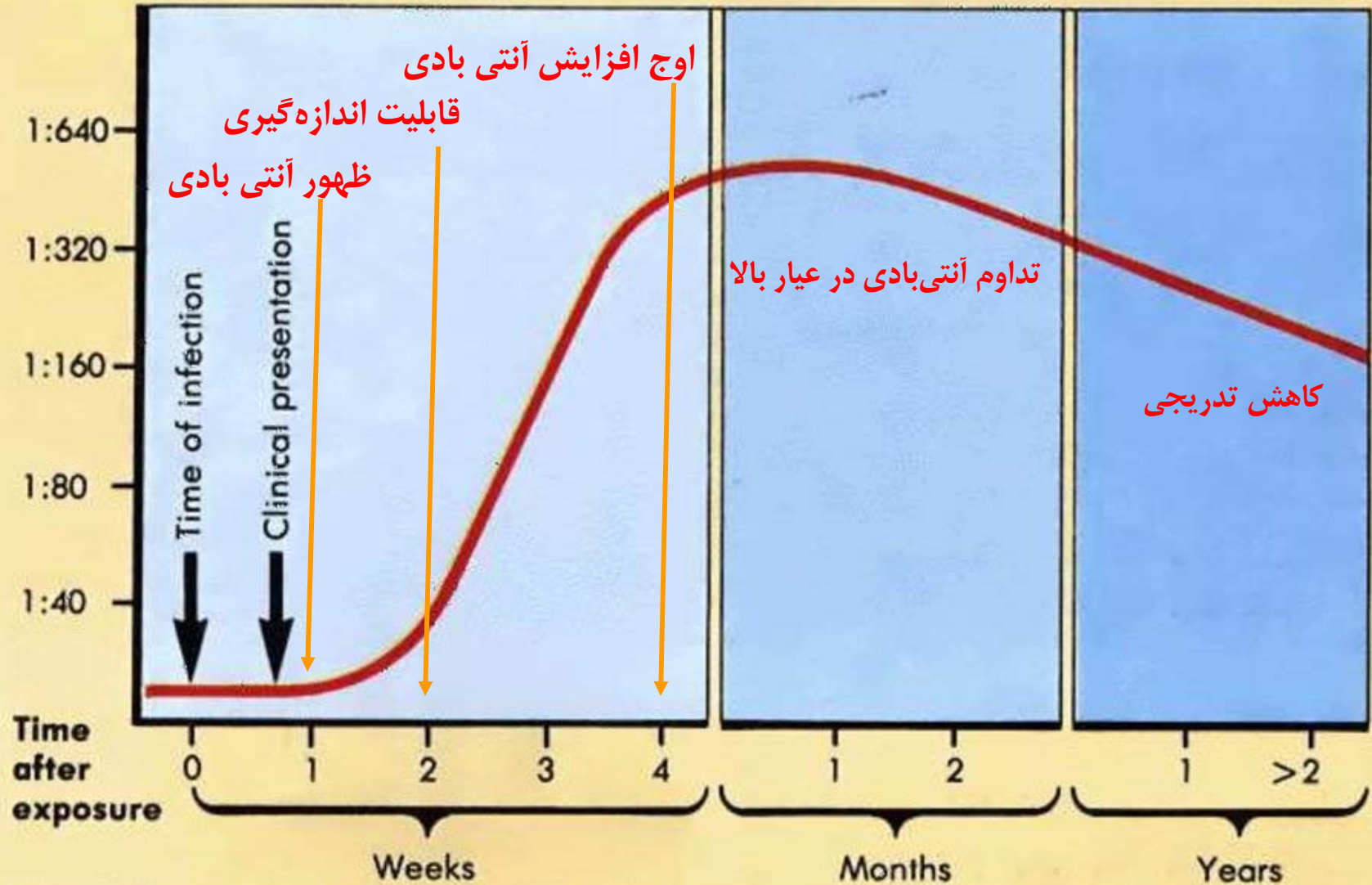
# نقش ایمنی هومورال در تولارمی

- عدم ارتباط چهره‌های بالینی تولارمی و عیار آنتی‌بادی اختصاصی
- منفی بودن نتیجه تست سرولوژیک، به معنی عدم ابتلاء به تولارمی نیست
- نقش اصلی در ایجاد ایمنی، بر عهده ایمنی سلولی است
- منفی بودن نتیجه تست سرولوژیک، به معنی عدم وقوع ایمنی سلولی، نمی باشد



# نقش ایمنی هومورال در تولارمی

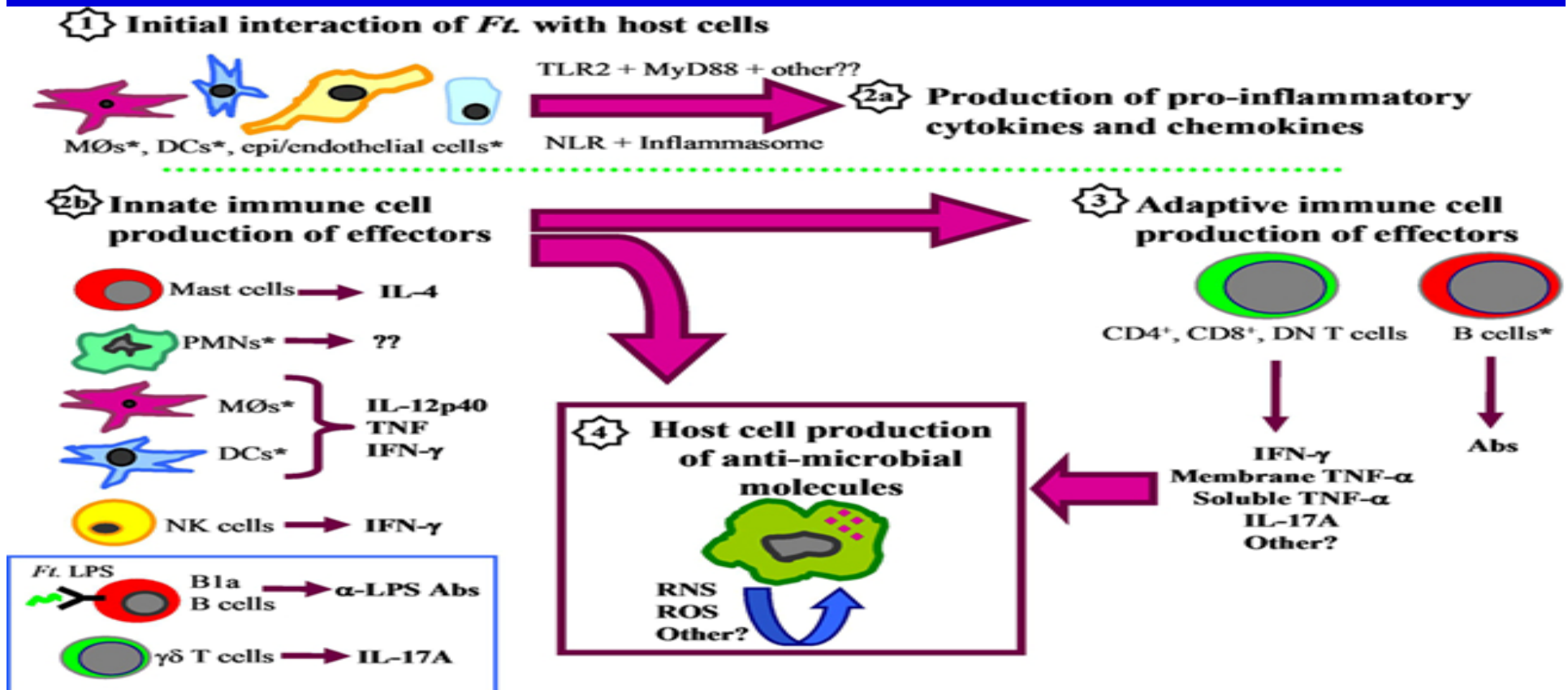
*F. tularensis* -  
specific antibody  
titer





# Cell mediated immunity

- بهبودی تولارمی، تحت تاثیر فعال شدن بازوی ایمنی سلولی، حاصل میشود
- ابتلاء مجدد به تولارمی، غیرمعمول است ولی به ندرت ممکن است رخ بدهد.



# پیش آگهی تولارمی

- **Generally not fatal**
- **Generally very incapacitating for 2-3 months without treatment, occasionally not back to normal after 1 year**
- **If recover, generally no long-term sequelae**

# پیش آگهی تولارمی

## شاخص‌های پیش آگهی تولارمی

- Form of disease-typhoidal/pneumonic
- Type A or B
- Immune status, age
- Inoculation dose
- Time to presentation, diagnosis, antibiotics
- Treatment with drug other than **aminoglycoside**

# میزان مرگ در تولارمی درمان نشده

- **Untreated mortality**
  - 5-15% **Type A strains**
  - 1-3% **Type B strains**
  - 5% **Ulceroglandular (UG) form**
  - 30-60% **typhoidal/pneumonic**
  - >70% **fatal cases have pulmonary involvement**

## ۲- سیر طبیعی (مرور)

- میزان موارد بدون علامت (ساب کلینیکال)
- میزان موارد حاد
- میزان موارد مزمن
- میزان موارد بهبودی خودبخودی
- سیر بعدی بیماری با درمان و بدون درمان
- میزان مرتالیتی و مریدیتی
- ایمنی پس از بهبودی

# ٣ - انتشار جغرافياى

- Tularemia is widely distributed but is primarily a disease of the Northern Hemisphere.
- **America, Europe, Russia, China, Japan, Mexico**



# ۴- روند زمانی

- پاندمی ها ؟ (Pandemics)
- اپیدمی ها ؟ (Epidemics)
- طغیان ها ؟ (Outbreaks)
- تناوب زمانی ؟ (Duration)
- الگوی فصلی ؟ (Seasonality)

# Seasonality

- Summer peak related to ticks
  - 90% pediatric cases

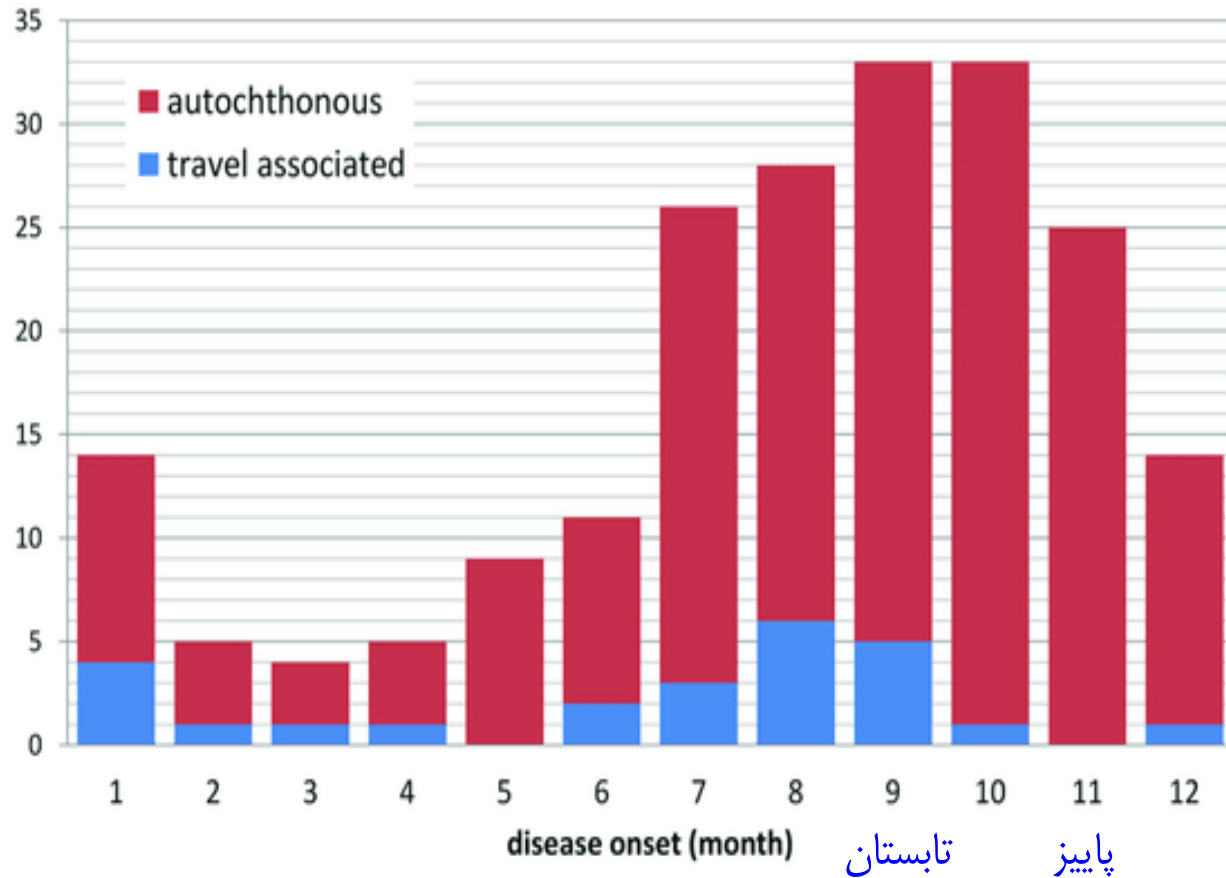


- Winter peak related to trapping and hunting of rabbits





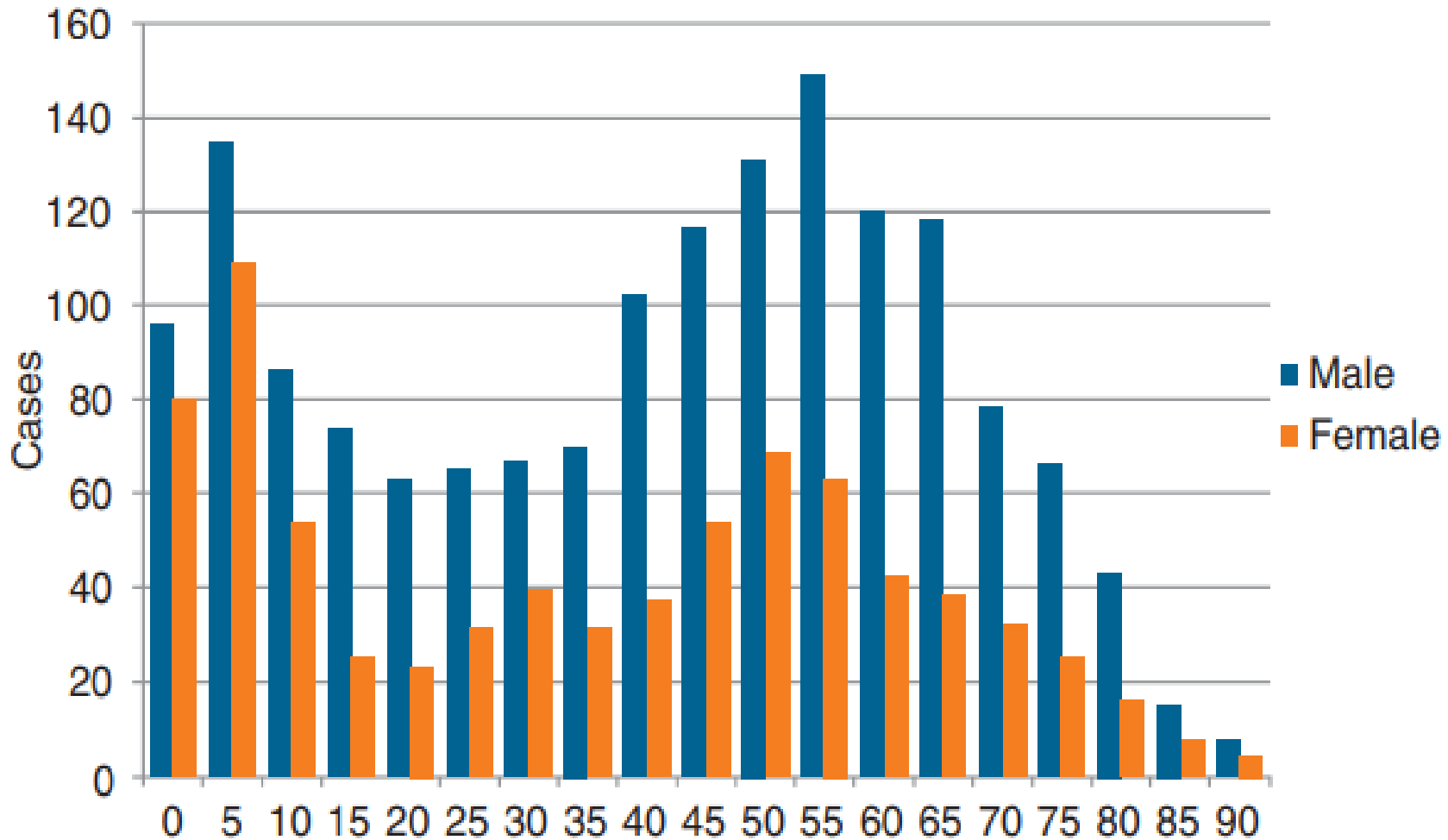
# توزیع فصلی تولارمی



## ٥- تأثير سن، جنس، شغل و موقعيت اجتماعى

- More common in  $>30$  years of age
- Recent studies indicate pediatric population can represent up to 28% of cases in certain areas
- Over 75% in men

# تأثير سن و جنس بر میزان موارد تولارمی



## ٥- تأثير سن، جنس، شغل و موقعيت اجتماعي (٢)

### تأثير شغل

- Laboratory worker,
  1. Farmer,
  2. Veterinarian, sheep worker, hunter or trapper, and
  3. Cook or meat handler.

## ۷- حساسیت و مقاومت در مقابل بیماری

- مقاومت طبیعی
- مصونیت اکتسابی بعد از ابتلاء
- مصونیت اکتسابی بعد از واکسیناسیون

# ٨ – میزان حملات ثانویه

- **Low infectious dose**
  - 10 to 50 organisms by aerosol or intradermal route
- **No person-to-person transmission**

# ٩- منابع و مخازن ، نحوه انتقال بیماری و دوره قابلیت سرایت تولارمی

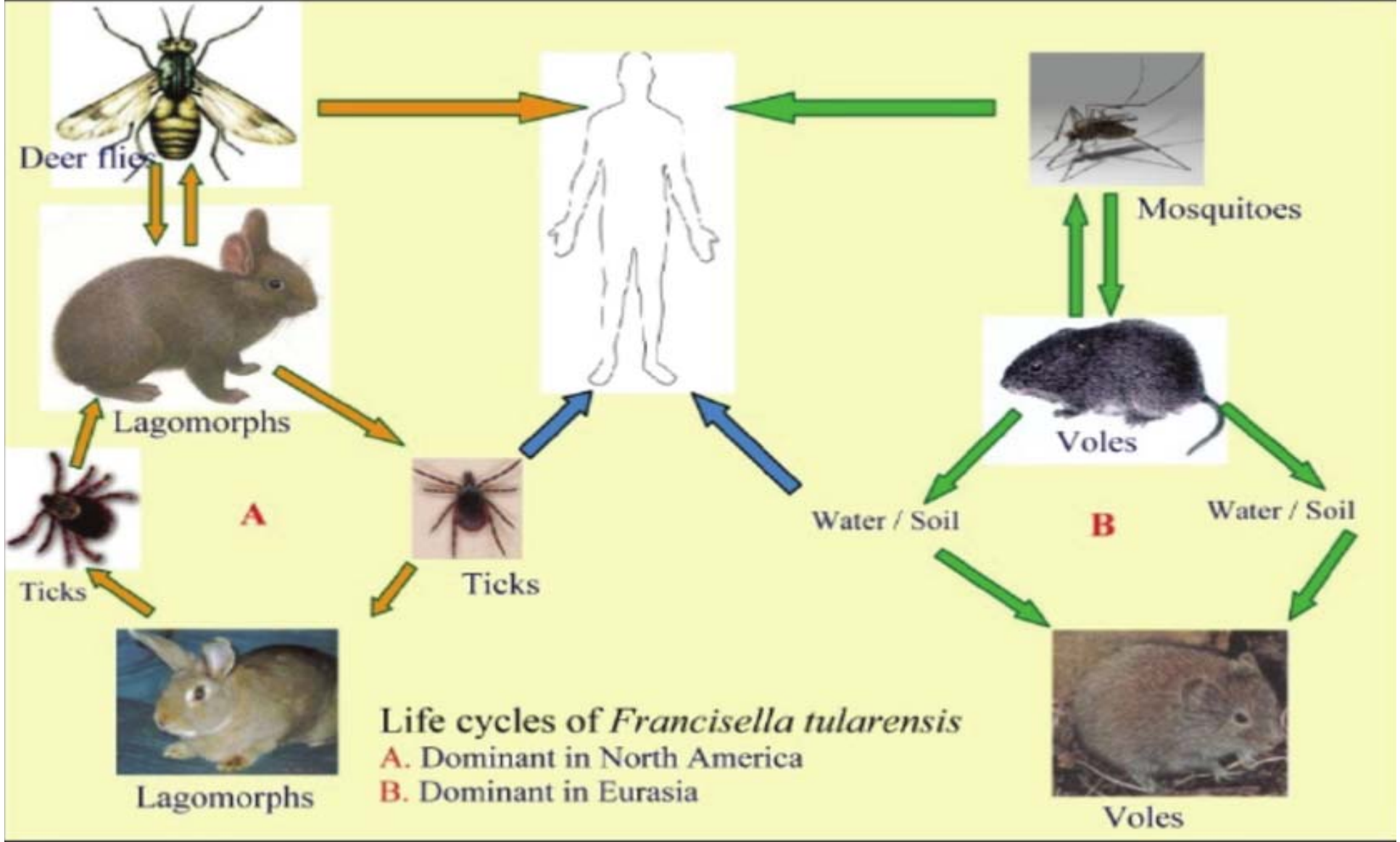
## - Tick-rabbit

- Ticks maintain infection in reservoirs of rabbits,
- Animal-animal
- Aquatic rodents infect each other and through environment (e.g. contaminated water)

## - Humans

- Infected when they get in the way of natural cycles

# چرخه زندگی فرانسیسلا تولارنسیس





# راه‌های انتقال تولارمی

## – Arthropod vector bites

- May be true reservoirs as well as vectors
- Causes 1/3 to 1/2 tularemia cases now
- Dog tick, wood tick
- Deer fly, horse fly
- Mosquito



# راه‌های انتقال تولارمی

## –Inhalation of aerosols/dusts

- Most humans exposed to aerosol become infected, only 25-50% of those will get radiographic evidence of pulmonary involvement
- Handling contaminated hay
- Contaminated water sprays
- Dust from contaminated soil
- Handling or in vicinity of dead rabbits

# Rout of Transmission

## *Infectious dose*

- 10-50 organisms by inhalation/intradermal
- $10^8$  organisms orally

# Reservoirs

- Many mammals, rodents, ticks, and some birds
- Ticks and rabbits most important
- Rodent-mosquito cycle in Russia, Sweden

اسد مسولوژی بایلی و کنترول تولارمی  
الف - مقدمه و معرفی بیهارمی ✓

ب - اچیدمیولوژی توصیفی و وقوع ✓

ج - پیشگیری و کنترول

۱ - مقدماتی (Primordial)

۱ - سطح اوّل (Primary)

۲ - سطح دوّم (Secondary)

۳ - سطح سوّم (Tertiary)

۴ - سطح چهارم (Quaternary)

# سطوح پیشگیری تولارمی

- **Primordial Prevention:**

به حداقل رساندن مخاطرات سلامتی به طور کلی

- **Primary Prevention:**

حفظ سلامتی افراد سالم

- **Secondary Prevention:**

بازگرداندن سلامتی به کالبد بیماران با تشخیص زودرس و درمان به موقع

- **Tertiary Prevention:**

توانمندسازی ناتوانی‌های ناشی از بیماری

- **Quaternary Prevention**

خودداری از تحمیل هزینه‌های تشخیصی - درمانی غیرلازم

# ۱ - پیشگیری سطح اول

- Education
- Avoid exposure
- Proper handling during skinning, processing; protective gloves, eye wear
- Arthropod control
- Proper cooking of meat
- Live attenuated vaccines for certain occupations

# کنترل عفونت و ایمنی زیستی در آزمایشگاه

- *Laboratory safety*

- Must alert lab if suspect
- BSL-2 needed for routine procedures
- BSL-3 for higher risk and animal studies



# ضد عفونی کردن محیط‌های آلوده

ماندگاری در محیط

– **Likely short half-life if aerosol dispersed**

تولید آئروسول مجدد

– **Very unlikely secondary aerosolization**

– **Covert release likely not detected for several days**

سرعت کشف آلودگی محیطی

– **Not recommended for large areas after release**

# ضد عفونی کردن لباسها، اجساد و اطاق بیماران

- **Clothing exposed to known aerosol or powder** لباسها
  - Soap and water on body and clothing
- **Corpses** اجساد
  - Standard precautions only
  - Avoid aerosol-generating procedures at autopsy
- **Patient rooms** اطاق بیماران
  - Clothing, linens disinfect via standard protocols

# پروفیلاکسی بعد از تماس بدون ارتباط با بیوتروریسم

- پیشگیری دارویی پس از گزش کهنه، قابل توصیه نیست
- برای تماس‌های پرخطر بالغین با عوامل مشکوک یا قطعی، قابل توصیه است
- کودکانی که جزو تماس‌یافتگان پرخطر هستند و کلیه افرادی که جزو تماس‌یافتگان کم‌خطر هستند باید تحت نظر، قرار گیرند
- تماس با مبتلایان به انواع تولارمی، نیاز به پروفیلاکسی ندارد
- کسانی که قبلاً مبتلا شده‌اند نیازی به پروفیلاکسی ندارند.
- داکسی‌سیکلین یا سیپروفلوکساسین به مدت ۱۴ روز برای کلیه تماس‌یافتگان، بااستثنای کسانی که دچار سرکوب سیستم ایمنی هستند توصیه شده است

## پروفیلاکسی بعد از تماس در حملات بیولوژیک

- تمام کسانی که در معرض یک حمله بیوتروریستی، قرار می‌گیرند، صرفنظر از سن و جنس و سابقه ابتلاء به تولارمی لازم است در دوره کمون این بیماری، تحت پوشش پیشگیری دارویی قرار گیرند.
- داکسی‌سیکلین یا سیپروفلوکساسین به مدت ۱۴ روز برای کلیه تماس یافتگان، با استثنای کسانی که دچار سرکوب سیستم ایمنی هستند توصیه شده است.
- تاخیر بیش از ۷۲ ساعته برای تجویز فلوروکینولون‌ها و بیش از ۲۴ ساعته برای داکسی‌سیکلین، مورد تایید نمی‌باشد.

## ۲- پیشگیری سطح دوّم

۱- تشخیص زودرس

۲- درمان به موقع

۳- توجه به درمان به عنوان پیشگیری  
سطح دوّم (و نه سطح اول)

# راه‌های تشخیص تولارمی

- **ظن بالینی قوی بر اساس تظاهرات بالینی**
- استفاده از تست‌های تشخیصی سریع (به صورت تجاری وجود ندارد)
- استفاده از تست‌های سرولوژیک (عدم کارایی در تشخیص عفونتهای حاد)
- کشت نمونه‌ها
  - دارای مخاطرات آزمایشگاهی
  - پاسخ سریعی حاصل نمیشود
  - از حساسیت بالایی برخوردار نیست

# تشخیص بالینی و اپیدمیولوژیک تولارمی

- علائم و نشانه‌های تیپیک بیماری
- شروع ناگهانی
- تورم عقده‌های لنفاوی ناحیه‌ای
- سابقه تماس با کنه، حیوانات مخزن و ...
- سابقه مسافرت به مناطق آندمیک

- تشخیص تولارمی، نهایتاً منوط به ظن بالینی قوی می‌باشد.
- شمارش گلبول‌های سفید و بررسی ESR ممکن است در حد طبیعی یا افزایش یافته باشد
- کاهش پلاکت‌ها، کاهش سدیم، افزایش سطح آنزیم‌های کبدی، افزایش کراتین فسفوکیناز، میوگلوبینوری و پیوری استریل، گاهی یافت می‌شود (مندل ۲۰۲۰).

# نمونه‌های بالینی جهت تشخیص آزمایشگاهی

- خون
- ترشحات تنفسی
- نمونه‌های بیوپسی از محل زخم پوستی یا عقده‌های لنفاوی



# آزمایشات تشخیص با استفاده از خون بیماران

- کشت و آنتی بیوگرام
- آزمایشات سرمی (میکروآگلوتیناسیون)
- آزمایشات آنتی ژنی
- آزمایشات مولکولی

# آزمایشات تشخیصی آنتی کری و آنتی ژنی

## فلورسنت آنتی بادی مستقیم (DFA)

- Use for secretions, biopsies
- Rapid (hours after received)
- Not widely available

## فلورسنت آنتی بادی غیرمستقیم (IFA)

- Used as confirmatory test in one series
- Used on tissue samples

## تشخیص مولکولی (PCR) تولارمی

- **Rapid (several hours)**
- **Very sensitive**
- **Not affected by prior antibiotics,**
- **Can be used on non-clinical samples**
- **100% specific in animal study**

# تشخیص سرولوژیک تولارمی

- Has been the gold standard
- Not acute infection unless diagnosis delayed
- Takes at least 2 weeks to reliably get positive titre (1:160)

تست‌های آگلوتیناسیونی و میکروآگلوتیناسیونی، روش‌های استاندارد تشخیصی هستند (معدل ۲۰۲۰)

# تشخيص قطعي تولا رمی

## Confirmatory Diagnosis

### – Serology

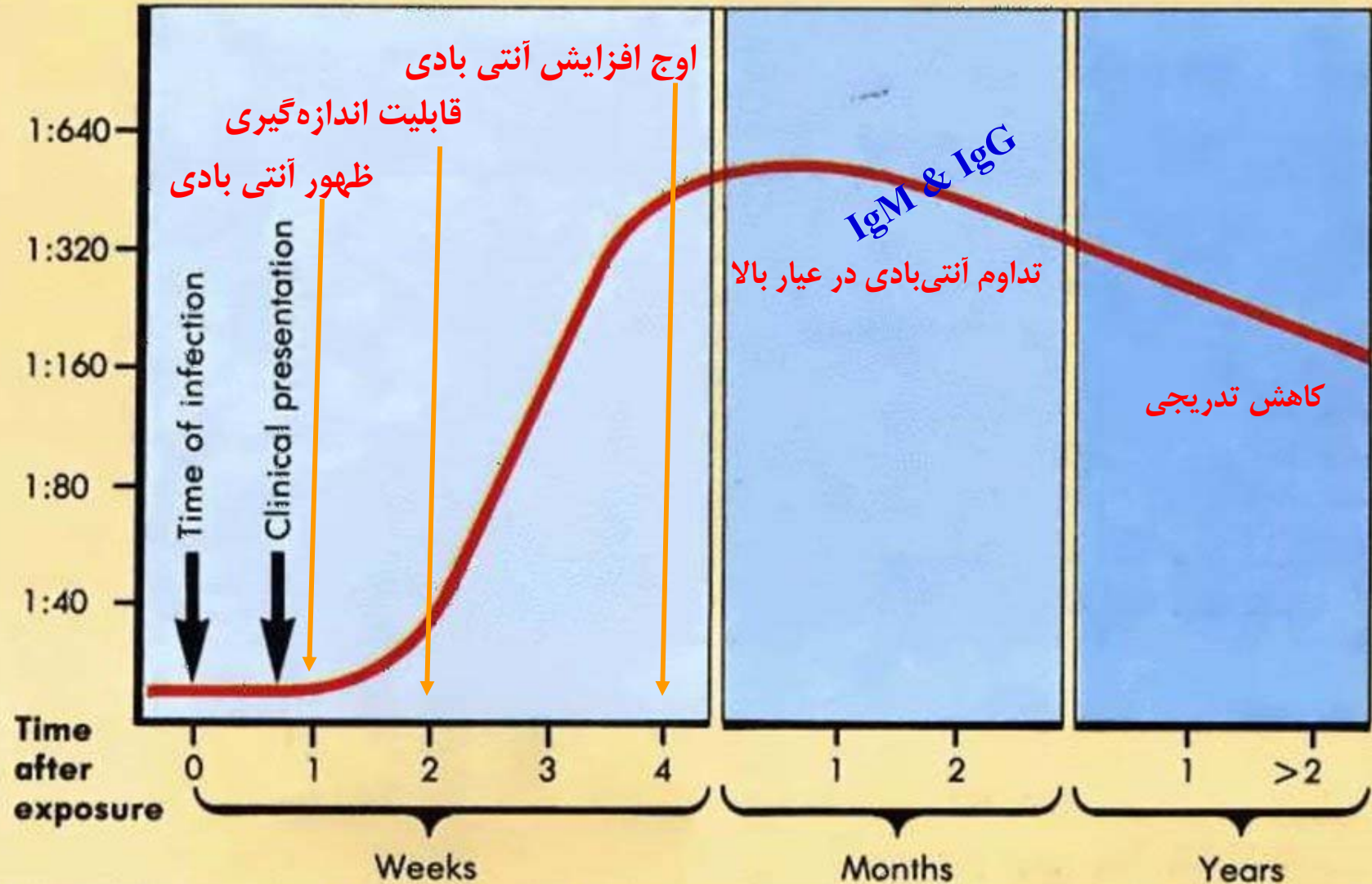
- Serum agglutins (combined IgM and IgG)
  - Tube agglutination, more common
  - Microagglutination
- Single  $\geq 1:160$  (tube)  $\geq 1:128$  (micro) presumptive in the presence of compatible disease

- 4-fold rise acute/convalescent for Definitive serologic diagnosis
- *Not affected by antibiotic treatment.*

# تشخیص سرولوژیک تولارمی

*F. tularensis* -  
specific antibody  
titer

IgM and IgG antibodies appear together, and high titers of both may persist for longer than a decade after infection (Mandell 2020)



# تشخیص سرولوژیک تولارمی (مثبت‌های کاذب)

## False positives

- Brucella
- Proteus OX-19
- Yersinia
- Prior vaccination

عیار تست‌های سرولوژیک تولارمی، همواره بالاتر از عیار مثبت‌های کاذب است

# تشخيص سرولوژیک تولارمی (تست الیزا)

## ELISA

- IgM, IgG, or IgA levels detected
- Now more preferred
  - Better sensitivity (95.7%) specificity (96%)
  - Less cross-reaction with Brucella, Yersinia
  - Becomes positive a little earlier than agglutinins



# تشخیص میکروبیولوژیک تولارمی (کشت)

- نمونه‌های مناسب برای کشت  
blood, sputum, wound aspirate, pleural fluid
- محیط کشت اختصاصی
- نیاز به محیط کشت حاوی cysteine
- تلقیح نمونه به موش آزمایشگاهی

○ بررسی نمونه‌های حاوی فرانسیسلا تولارنسیس، جزو مخاطرات آزمایشگاهی است و لازم است روی نمونه‌ها تشخیص احتمال تولارمی، نوشته شود

# تشخیص میکروبیولوژیک تولارمی (رنگ‌آمیزی گرم)

- از حساسیت پایینی برخوردار است
- معمولاً نتیجه منفی کاذب به بار می‌آید
- با سایر کوکوباسیل‌های گرم منفی، اشتباه میشود
- به ندرت، مفید واقع میشود

## تست تشخیصی انترفرون گاما در پاسخ به آنتی ژن فرانسیسلا

IFN- $\gamma$  release assay in response to tularemia antigens, are promising and may be positive earlier than serologic studies

## تشخیص‌های افتراقی تولارمی اولسروگلاندولر و گلاندولر

- **Bubonic plague,**
- **Cutaneous anthrax,**
- **Lymphocutaneous syndromes,**
- **Cat scratch disease,**
- **Rat-bite fever,**
- **Lymphogranuloma venereum,**
- **Streptococcal lymphadenitis,**
- **Toxoplasmosis, chancroid,**
- **Atypical mycobacteria**

# تشخیص‌های افتراقی تولارمی تیفوئیدی

- **Septicemic plague,**
- **Typhoid fever,**
- **Brucellosis,**
- **Listeriosis,**
- **Malaria,**
- **Rickettsial diseases,**
- **Any cause of sepsis,**

# تشخیص‌های افتراقی تونارمی دهانی حلقی

## Oropharyngeal

- **Streptococcal pharyngitis,**
- **EBV,**
- **Diphtheria,**
- **Stomatitis & cervical adenitis**

# تشخیص‌های افتراقی تولا رمی چشمی\_عقده لنفاوی Oculoglandular

- **Lymphogranuloma venereum,**
- **Adult inclusion conjunctivitis,**
- **Zoster conjunctivitis,**
- **Listeriosis.**

# تشخیص‌های افتراقی تولارمی ریوی

## Pneumonic

- **Pneumonic plague,**
- Inhalational anthrax,
- **Q fever,**
- Legionellosis,
- **Tuberculosis**
- Mycoplasma,
- **Influenza,**
- Malignancy,
- **Other zoonotic pneumonias**



# درمان تولارمی شدید

## INDICATION AND PATIENT GROUP

## RECOMMENDED ANTIBIOTICS AND DOSAGES

### Serious Disease

Adults  
در بالغین

Streptomycin,<sup>a</sup> 10 mg/kg IM q12h for 7–10 d (not to exceed 2 g/d), or  
Gentamicin,<sup>a</sup> 5 mg/kg/d IM or IV divided q8h for 7–10 d

Children  
در کودکان

Streptomycin,<sup>a</sup> 15–20 mg/kg IM q12h for 7–10 d (not to exceed 2 g/d), or  
Gentamicin,<sup>a</sup> 5 mg/kg/d IM or IV divided q8–12h for 7–10 d

# درمان تولارمی با شدت متوسط و خفیف

## Mild to Moderate Disease

Adults  
در بالغین

Ciprofloxacin,<sup>b</sup> 500 mg orally twice daily for 10–14 d, or  
Doxycycline, 100 mg orally twice daily for 14–21 d

Children<sup>c</sup>  
در کودکان

Gentamicin,<sup>a</sup> 5 mg/kg/d IM or IV divided q8–12h for 7–10 d, or  
Ciprofloxacin,<sup>c</sup> 20–40 mg/kg/d orally divided twice daily for 10–14 d (not to exceed 1500 mg/d)

# درمان مننژیت ناشی از تولارمی

## Meningitis

Adults  
در بالغین

Streptomycin or gentamicin in the doses given for moderate to serious disease plus either ciprofloxacin, 400 mg IV every 8–12 h, doxycycline, 100 mg IV every 12 h, or chloramphenicol, 15–25 mg/kg IV q6h (not to exceed 4 g/d), for 14–21 d

Children  
در کودکان

Gentamicin in the doses for moderate to serious disease plus either ciprofloxacin, 20–30 mg/kg/d IV divided every 8 or 12 h (not to exceed 1.2 g/d), or doxycycline, 2.2–4.4 mg/kg/d IV divided q12h (not to exceed 200 mg/d), for 14–21 d

# درمان تولارمی (مقاومت دارویی)

- Resistance / susceptibility
  - No known naturally-occurring resistance to aminoglycosides
  - **Engineered resistance** to streptomycin, chloramphenicol, tetracycline have been produced
  - Susceptibility testing should be done and treatment modified accordingly

# TULAREMIA

پیشگیری سطح سوم

## 3. Tertiary prevention

Sequelae such as:

- خارج کردن پلور
- ترمیم اسکار زخم ها
- ...

## 4. Quaternary prevention

اجتناب از انجام اقدامات  
تشخیصی – درمانی غیر لازم و  
تحمیل هزینه‌های ذیربط

# کنترل تولارمی

- ۱ - مبارزه با منابع و مخازن
- ۲ - قطع زنجیره انتقال
- ۳ - حفظ سلامتی افراد سالم

# کنترل تولارمی

## ۱ - مبارزه با مخازن

- شناسائی بیماران و ناقلین ??
- ایزوله کردن بیماران ??
- تجویز آنتی توکسین ??
- تجویز آنتی بیوتیک به بیماران
- درمان حالت ناقلی ??
- حیوانات بیمار و ناقل
- منابع محیطی ??



# کنترل تولارمی

## ۲- قطع زنجیره انتقال

- تماس‌های مستقیم و غیرمستقیم
- آب، غذا و ...
- پوست، مخاط، هوا، ...

# کنترل تولارمی

## ۳ - حفظ سلامتی افراد سالم

- مصونسازی اکتیو
- مصونسازی پاسیو
- کموپروویلاکسی

# کتاب اپیدمیولوژی بالینی و کنترل بیماریهای مرتبط با بیوتروریسم

## ۱- نسخه الکترونیکی

<https://sapp.ir/bioterrorism>

در پیام رسان سروش

<https://eitaa.com/bioterrorism>

در پیام رسان ایتا

<https://t.me/bioterrorism>

در پیام رسان تلگرام

در سایت گوگل:

<https://sites.google.com/site/drhatamilibrary3/bioterrorism/bioindex-htm>

## ۲- نسخه مکتوب:

چاپ اول و دوم، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، و مرکز مدیریت بیماریها

# اپیدمیولوژی بالینی و کنترل بیماریهای مرتبط با بیوتروریسم

فیلمهای آموزشی درس اپیدمیولوژی بالینی و کنترل تولارمی در Youtube

بخش اول ویدئوی درس اپیدمیولوژی بالینی و کنترل تولارمی

[https://youtu.be/RdQCCx\\_mKSU](https://youtu.be/RdQCCx_mKSU)

بخش دوم ویدئوی درس اپیدمیولوژی بالینی و کنترل تولارمی

<https://youtu.be/NZbnPsgmuII>

بخش سوم ویدئوی درس اپیدمیولوژی بالینی و کنترل تولارمی

<https://youtu.be/5OP4eNthFL0>

در صورت عدم مشاهده فیلمهای آموزشی در محیط Youtube لطفا از VPN استفاده نمایید