

A Review of Neurological Manifestation Caused by Biological Warfare Agents and their Therapeutic Approaches

Arash Alaeddini^{1*}, Mahdi Hosseinzadeh¹, Salman Mandani²

¹Seraj Center, Passive Defense Faculty and Research Center, Imam Hussein Comprehensive University, Tehran, Iran

²Department of Biology, Faculty of Science, Imam Hussein Comprehensive University, Tehran, Iran

Received: 10 Nov 2016

Article Info:

Accepted: 17 Jan 2017

ABSTRACT

Introduction: Deliberate bio-terrorism is deliberate use of bacteria, viruses, toxins or other biological agents (in the form of natural or modified forms) that causes destruction or damage to human, animal, vegetable, natural resources and environmental, industrial or agricultural infrastructure. A wide range of factors can potentially be used as weapons, however, only some of those substances are used as weapon. Various neurological symptoms could be caused by exposure to different biological warfare. Early detection of biological contamination reduces their destructive effects. Early access to appropriate treatment is essential for prevention of damages to the nervous system. Training of medical staffs on the management of neurological symptoms of victims exposed to biological warfare is a crucial for favorable prognosis. **Conclusion:** Improving our knowledge of clinical syndromes and diseases caused by bio-terrorism is helpful to differentiate from other neurological disorders.

Key words:

1. Bioterrorism
2. Nerve Agents
3. Warfare
4. Weapons

*Corresponding Author: Arash Alaeddini

E-mail: arash553-s@yahoo.com

مروری بر تظاهرات عصبی ناشی از عوامل جنگ میکروبی و رویکردهای درمانی آن‌ها

آرش علاءالدینی^{۱*}، مهدی حسین‌زاده^۱، سلمان ماندنی^۲^۱مرکز سراج، دانشکده و پژوهشکده پدافند غیرعامل، دانشگاه جامع امام حسین (ع)، تهران، ایران^۲گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه جامع امام حسین (ع)، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۲۸ دی ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۲۰ آبان ۱۳۹۵

چکیده

مقدمه: بیوتروریسم عمدی استفاده متعمدانه از باکتری‌ها، ویروس‌ها، سموم یا سایر عوامل زیستی (به شکل طبیعی یا اشکال اصلاح شده) است که موجب نابودی یا خسارت در انسان، حیوان، گیاه، منابع طبیعی و زیست محیطی، زیر ساخت‌های صنعتی یا کشاورزی می‌گردد. طیف گسترده‌ای از عوامل می‌توانند به طور بالقوه به‌عنوان سلاح استفاده شوند، با این حال تنها برخی از آن مواد به‌عنوان سلاح استفاده می‌شود. علایم عصبی مختلف می‌تواند به واسطه در معرض قرار گرفتن با جنگ‌های بیولوژیکی متفاوت به وجود آید. تشخیص زود هنگام آلودگی زیستی اثرات مخرب آن‌ها را کاهش می‌دهد. دسترسی زود هنگام به درمان مناسب جهت جلوگیری از آسیب به سیستم عصبی ضروری است. آموزش کارکنان پزشکی در مدیریت علایم عصبی قربانیانی که در معرض جنگ بیولوژیکی قرار گرفته‌اند، جهت پیش‌آگهی مطلوب ضروری است.

نتیجه‌گیری: بهبود آگاهی ما از سندرم‌های بالینی و بیماری‌های ناشی از بیوتروریسم به‌منظور افتراق از سایر اختلالات عصبی مفید است.

کلید واژه‌ها:

۱. بیوتروریسم
۲. عوامل عصبی
۳. جنگ
۴. سلاح

* نویسنده مسئول: آرش علاءالدینی

آدرس الکترونیکی: arash553-s@yahoo.com

مقدمه

و تولید بیماری، نرخ مرگ و میر، تأثیر احتمالی آن بر سلامت عمومی و پتانسیل ایجاد وحشت و اختلال اجتماعی صورت گرفته است (۱۲، ۱۱).

دسته عوامل گروه A، بیشترین خطر را دارند و شامل سیاه‌زخم، طاعون، تولارمی، ویروس‌های آبله و تب هموراژیک و سم بوتولینوم است (۱۱). اکثر کارشناسان بر این باورند که سیاه‌زخم و آبله عواملی هستند که به احتمال زیاد می‌توانند توسط تروریست‌ها استفاده شوند (۱۳). اگر چه این عوامل به شدت کشنده هستند، تروریست‌ها به سادگی با ایجاد بیماری در مقیاس بزرگ نیز می‌توانند به اهداف خود برسند (۱۰). عوامل رده B موجب عوارض کمتر و مرگ و میر پایین می‌شوند. عوامل رده C پاتوژن‌های مربوط به بیماری‌های نوپدید هستند (جدول ۱) - (۱۰) سمیت نسبی عوامل انتخاب شده برای مقایسه در جدول ۲ آورده شده است.

سلاح‌های بیولوژیکی می‌تواند مسبب طیف گسترده‌ای از آسیب‌های سیستم عصبی و اثرات عصبی-رفتاری شود. بنابراین آمادگی در میان متخصصین مغز و اعصاب به اندازه آمادگی پرسنل مراقبت‌های ویژه برای شرایط اضطراری و بیماری‌های عفونی مهم است (۱۵). چالش اصلی، شناخت سندرم‌های بالینی و قدرت تشخیص بیماری ناشی از بیوتروریسم از اختلالات طبیعی که به طور معمول اتفاق می‌افتد، می‌باشد (۱۶). عوارض سیستم عصبی در قربانیان جنگ شامل آسیب‌های نافذ مغزی و ستون فقرات، کوفتگی و صدمه بافت عصبی، مننژیت و آنسفالیت، تشنج، میلوپاتی‌ها، رادیکولوپاتی، نوروپاتی‌های محیطی، آنسفالوپاتی پس از ضربه، آسیب هیپوکسیک مغز و تغییرات رفتاری می‌باشد (۱۷). غالباً، علایم روانی باید از تظاهرات اولیه بیماری‌های عضوی تمییز داده شوند. علاوه بر این، واکنش‌های برخی عوامل طبقه‌بندی شده، عوارض جانبی عصبی به دنبال دارند، به‌عنوان مثال، آنسفالیت پس از واکسیناسیون آبله و یا التهاب عصب بینایی پس از واکسیناسیون سیاه زخم (۱۸).

به طور کلی در حملات بیولوژیکی در مقایسه با سلاح‌های شیمیایی، بیماری‌های عصبی دیرتر تمایل به آشکار شدن دارند (۱۶). با این حال ممکن است پس از مواجهه با سم بوتولینوم، تترودوتوکسین، ساکسیتوکسین و عوامل عصبی، مرگ سریع رخ دهد.

از بسیاری از عواملی که می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند، تظاهرات عصبی برجسته با سیانید، مهارکننده‌های کولین استراز، سم بوتولینوم، سیاه زخم (۱۵) و سموم فلج‌کننده به‌عنوان عوامل عصبی رخ می‌دهد (جدول ۳).

موادی که به طور بالقوه می‌توانند به‌عنوان سلاح کشتار جمعی (WMD)^۱ و یا عوامل تروریستی مورد استفاده قرار گیرند ممکن است شیمیایی، بیولوژیکی، هسته‌ای و پرتوی باشند (۱). استفاده عمدی از این مواد برای ایجاد بیماری یا مرگ در انسان و یا حیوانات و یا آسیب‌های زیست محیطی را بیوتروریسم گویند (۲). حملات زیستی-تروریستی از لحاظ بهداشت عمومی بسیار مهم هستند. در صورت حمله، تعداد زیادی از قربانیان در یک دوره زمانی بسیار کوتاه تحت تأثیر قرار می‌گیرند که فشار زیادی بر روی سیستم بهداشت و درمان تحمیل می‌کنند (۳). پرسنل با مشکلات لجستیکی گسترده‌ای مواجه شده و داروها و منابع دیگر به احتمال زیاد کافی نخواهند بود (۴). از دیگر دلایل توجه به تروریسم زیستی به‌عنوان اولویت بهداشت عمومی، هم‌پوشانی آمادگی برای ظهور بیماری‌های عفونی و وقوع طبیعی بیماری‌های مسری و غیر مسری است. وظیفه اصلی بهداشت عمومی در این خصوص ارزیابی، توسعه قوانین و ضمانت اجرا است (۵).

تشخیص زودهنگام عوامل و اقدامات تروریستی نقش کلیدی در به حداقل رساندن تلفات، شروع درمان مناسب و حفظ منابع دارد. با این حال، علایم ناشی از این عوامل جنگی اغلب غیر اختصاصی هستند و می‌توانند به راحتی با تظاهرات بیماری‌های شایع اشتباه گرفته شوند. تشخیص الگوی همه‌گیرشناسی در افتراق بیماری همه‌گیر با منشأ طبیعی از حمله تروریستی، بسیار مهم می‌باشد (۶) سرخ‌هایی که نشان از یک حمله دارد شامل توزیع سنی غیر معمول و یا خوشه‌ای یک بیماری (۷)، شیوع با سرعت در حال افزایش یک بیماری (۸)، افزایش وقوع غیر معمول بیماری و مرگ در حیوانات است.

طیف گسترده‌ای از عوامل بیولوژیکی یا مواد شیمیایی می‌توانند به طور بالقوه به‌عنوان سلاح‌های کشتار جمعی استفاده شوند. عامل ایده‌آل می‌بایست قابلیت‌های در دسترس بودن، هزینه‌های کم، نبود آسیب‌های جانبی، تولید و ذخیره آسان، روش انتشار ساده و به میزان کافی، توانایی ایجاد بیماری و تلفات در نسبت بالا در جمعیت مورد نظر، مقاوم در شرایط تغییر محیط و عوامل زیست محیطی و تشخیص پیچیده را داشته باشد (۹، ۵). البته تعداد بسیار کمی از عوامل همه این ویژگی‌ها را دارند (۱۰).

مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها (cdc)^۲ عوامل بیوتروریسم بالقوه را به ۳ دسته طبقه‌بندی می‌کند: (۱) A، B، C. این طبقه‌بندی بر اساس توان عوامل برای استفاده به‌عنوان سلاح، توانایی انتشار، انتقال

¹ Weapons of mass destruction

² Centers for disease control and prevention

جدول ۱- دسته‌بندی عوامل تروریسم زیستی (۱۴).

Centers for Disease Control and Prevention Categories of Bioterrorism Agents/Diseases		
Category A	Category B	Category C
Anthrax	Brucellosis (<i>Brucella</i> species)	Emerging infectious diseases (e.g., <i>Nipah virus</i> , <i>hantavirus</i>)
Botulism	Epsilon toxin of <i>Clostridium perfringens</i>	
Plague	Food safety threats (e.g., <i>Salmonella</i> species)	Emerging future toxins
Smallpox	Glanders (<i>Burkholderia mallei</i>)	
Tularemia	Melioidosis (<i>Burkholderia pseudomallei</i>)	
Viral hemorrhagic fevers	Psittacosis (<i>Chlamydia psittaci</i>)	
	Q fever (<i>Coxiella burnetii</i>)	
	Ricin toxin from <i>Ricinus communis</i>	
	Staphylococcal enterotoxin B	
	Typhus fever (<i>Rickettsia prowazekii</i>)	
	Viral encephalitides (<i>alphaviruses</i>)	
	Water safety threats (e.g., <i>vibrio cholerae</i>)	

جدول ۲- سمیت نسبی عوامل انتخاب شده (۱۴).

Relative toxicity of selected toxins and agents in mice		
Toxin/Agent	LD 50 (µg/kg)	Source
Botulinum toxin	0.001	<i>Clostridium botulinum</i> (bacterium)
Shiga toxin	0.002	<i>Shigella dysenteriae</i> (bacterium)
Tetanus toxin	0.002	<i>Clostridium tetani</i> (bacterium)
Diphtheria toxin	0.10	<i>Clostridium diphtheria</i> (bacterium)
Ciguatoxin	0.40	Fish/marine dinoflagellate
<i>Clostridium perfringens</i> toxins	0.1-0.5	<i>C. perfringens</i> (bacterium)
Ricin	3.0	Castor bean (plant)
Tetrodotxin	8.0	Puffer fish
Saxitoxin	10.0 (inhaled 2.0)	Marine dinoflagellate
VX	15.0	Chemical agent
Anatoxin A	50.0	Blue-green alga
Soman (GD)	64.0	Chemical agent
Sarin (GB)	100.0	Chemical agent

جدول ۳- تشخیص تفریقی عوامل با علائم عصبی برجسته (۱۴).

Clinical Features					
Agent	Symptom onset after exposure	Motor/sensory	Cranial nerves	Autonomic symptoms	CNS symptoms
Botulinum toxin	2 hrs – 8 days	Descending, symmetric, flaccid paralysis; begins in bulbar muscles No sensory symptoms	Palsies early and prominent: diplopia, dysarthria, dysphagia	Mydriasis, dry mouth, constipation	Mental status intact
Seafood neurotoxin	Minutes to hours	Severe, rapidly ascending paralysis Paresthesias prominent, start periorally and spread to limbs	Bulbar involvement common	Hypersalivation, diaphoresis, GI distress	Anxiety; convulsions possible
Nerve agents (Organophosphates, GA, GB, GD, GF, VX)	Seconds to minutes	Dose dependent from skeletal muscle weakness with fasciculations to paralysis	Not prominent	Exocrine secretions early and prominent: SLUDGE: salivation, lacrimation, urination, defecation, GI hypermotility, emesis; miosis, rhinorrhea	Dose-dependent: irritability, headache, convulsions, coma
Anticholinergic poisoning (Atropine)	Minutes to hours	none	none	Cutaneous vasodilation, anhidrosis, hyperthermia, nonreactive mydriasis, urinary retention, tachycardia	Anxiety, agitation, confusion, delirium, hallucinations, seizure, coma
Cyanides	Minutes	Rhabdomyolysis – may lead to mild weakness	Not commonly	Mucosal irritation, GI upset, arrhythmias, skin flushing, pupillary light reflex delayed	Headache, dizziness, drowsiness, seizures, coma
Anthrax	Hours to weeks for systemic/pulmonary manifestation; neurological manifestation as second stage	Long-tract signs, hyperreflexia, myoclonus, rigidity	Not prominent	Fever, nausea, vomiting	Headache, confusion, seizures, stupor, coma; hemorrhagic meningitis

عوامل بیولوژیکی

۱- باکتریایی

۱-۱ سیاه‌زخم (رده A)

بیماری سیاه‌زخم توسط باسیلوس آنتراسیس ایجاد می‌شود، باسیلوس آنتراسیس غیر متحرک، بزرگ، اسپوردار، میله‌ای شکل و گرم مثبت می‌باشد. این بیماری در میان حیوانات خانگی شیوع داشته و می‌تواند از طریق تماس مستقیم پوستی یا استنشاق اسپور به انسان منتقل گردد. با اینکه فرم رویشی عامل بیماری خارج از بدن میزبان به سختی زنده می‌ماند (۱۹)، فرم اسپور آن می‌تواند برای چندین دهه فعال باقی بماند (۲۰). باسیلوس آنتراسیس بسیاری از ویژگی‌های یک سلاح بیولوژیکی ایده‌آل را داراست، تولید آن ساده و کم‌هزینه است و می‌توان آن را برای مدت زمان طولانی ذخیره نمود. این عامل بیماری با نرخ ابتلای ۶۵ تا ۸۰ درصد، در صورت عدم درمان فوری، بسیار کارآمد است (۲۱). دوره کمون این بیماری ۲ تا ۵ روز بوده و گاهی تا ۱۵ ساعت هم کاهش می‌یابد (۲۲).

سیاه‌زخم تسلیحاتی را می‌توان به صورت‌های نامحلول، دوغاب مایع و یا پودر خشک تولید کرد. اگر چه روش استعمال آن به احتمال زیاد معلق‌سازی ذرات اسپور خشک (آیروسول) در هواست (۲۱)، آلودگی مواد غذایی و منابع آب نیز قابل تصور است (۲۳). جدی‌ترین تهدید تروریستی ناشی از سیاه‌زخم عفونت از طریق استنشاق است. در انسان، دوز کافی برای کشتن نیمی از افراد در معرض قرار گرفته، حدود ۲۵۰۰۰ تا ۵۵۰۰۰ اسپور استنشاقی می‌باشد (۲۴).

(۱۹). بر طبق برآورد دولت ایالات متحده، انتشار ۱۰۰ کیلوگرم باسیلوس آنتراسیس در فضای باز واشنگتن دی سی می‌تواند موجب کشته‌شدن سه میلیون و یکصد و سی هزار نفر گردد (۲۵).

سیاه‌زخم چندین بار در گذشته در زمان‌های مختلف به‌عنوان سلاح به‌کارگیری شده است، اخیراً در اکتبر و نوامبر سال ۲۰۰۲ در ایالات متحده بوده که منجر به ۱۸ مورد تأیید شده و ۴ مورد مشکوک به بیماری گردید (۲۶). عفونت با خوردن، استنشاق یا جذب اسپور از طریق شکاف‌های پوستی و غشاء مخاطی حاصل می‌شود. پوست، دستگاه گوارش^۳ (GI) یا استنشاق، راه‌های انتقال این بیماری می‌باشد.

بیشتر عفونت‌های انسانی که به طور طبیعی رخ می‌دهند پوستی هستند و از تماس با حیوانات آلوده یا مواد آلوده ناشی می‌شوند. سیاه‌زخم استنشاقی که به طور طبیعی رخ می‌دهد به‌ویژه در جهان صنعتی، نادر است (۲۷)؛ بنابراین به هنگام وقوع سیاه‌زخم باید نگرانی از انتشار عمده‌ی بالا رود. در ایران نیز از سالیان قدیم همواره مواردی از بیماری در جمعیت‌های دامی و انسانی گزارش شده و به علت پرورش دام به صورت سنتی، راه انتقال بیماری، بیشتر تماس با حیوانات و فرآوری آلوده آن‌ها بوده است (۲۸). البته فرم گوارشی این بیماری از چندین شهر ایران گزارش شده که در اثر تماس با گوشت‌های آلوده گوسفند و بز رخ داده است (۲۲).

انتقال جلدی از طریق دست‌ها، بازوها و صورت بیشترین راه‌های شیوع عفونت بالینی در انسان است. پاپول خارش داری که به یک زخم تکامل می‌یابد و در

³ Gastrointestinal

کشت خلط به احتمال زیاد منفی خواهد بود چرا که سیاه‌زخم منجر به عفونت آلوئولی نمی‌شود. نتایج حاصل از مطالعات واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR)^۴ و آزمایش‌های آنتی‌ژنی منتشر شده و در دسترس قرار گرفته است. بررسی‌های آزمایشگاهی لکوسیتوز شاخصی را نشان می‌دهد. رادیوگرافی قفسه سینه و یا اسکن‌های توموگرافی کامپیوتری قفسه سینه، به‌ویژه در سیاه‌زخم استنشاقی غیر طبیعی بوده و گشاد شدگی مدیاستن و ارتشاح یا افیوژن در پیلور را نشان می‌دهند.

تظاهرات عصبی

از آنجا که علائم بالینی اولیه این بیماری به صورت سیستمی و یا ریوی است، بعید است که علائم اولیه عصبی و یا فقط علائم عصبی را نشان دهد (۱۶). هر سه فرم سیاه‌زخم بیشتر در مرحله دوم بیماری با مننژیت شدید می‌شود (۳۳).

خطر ابتلاء به مننژیت هموراژیک در موارد سیاه‌زخم استنشاقی ۵۰ درصد تخمین زده می‌شود (۱۹). ۲۰٪ از بیماران سیاه‌زخم استنشاقی ناشی از حمله نام‌های آلوده، دچار مننژیت شدند (۲۵). شایع‌ترین تظاهرات عصبی سردرد و گیجی هستند (۳۲). در مطالعه دقیق نمونه‌های سال ۲۰۰۱ در ایالات متحده آمریکا، ناهنجاری‌های عصبی در ۸۰٪ موارد گزارش شده است (۳۲).

مننژیت با تب، سردرد، تهوع، استفراغ و تغییر وضعیت ذهنی خود را نشان می‌دهد. علائم بالینی شامل علائم مننژ، علائم طولانی دستگاه هایپرفلکسی، تشنج، میوکلونوس، فاسیکولاسیون، سفتی، بی‌حسی یا کما می‌باشد. در صورت عدم درمان، مرگ و میر بالا خواهد بود. اما تشخیص زودرس و اقدام سریع آنتی‌بیوتیکی می‌تواند پیشرفت بیماری را مهار کند.

مایع مغزی-نخاعی (CSF)^۵ اغلب پلئوسیتوز نوتروفیلی بیشتر از ۵۰۰ میلی‌لیتر را نشان می‌دهد که با افزایش تعداد گلبول‌های قرمز و بالا رفتن سطح پروتئین همراه است (۱۵). این یافته‌ها مشابه مشخصات مورد انتظار در آنسفالیت ویروس هرپس سیمپلکس (HSV)^۶ یا خونریزی زیر عنکبوتیه هستند (۳۳).

رنگ‌آمیزی گرم، باکتری‌های میله‌ای فراوان گرم مثبت بزرگ همراه یا بدون اندوسپور را نشان می‌دهد. کشت خون در اکثر بیماران مبتلا به مینگوانسفالیت مثبت است.

تصویربرداری عصبی ادم منتشر مغزی، افزایش لپتومننژیال برجسته، خونریزی داخل کانون مغزی و زیر عنکبوتیه و یا داخل بطنی را نشان می‌دهد (۳۴). نوار مغز ممکن است امواج آهسته آشفته با دامنه کم (۱ تا

پیشروی منجر به زخم سیاه بزرگ و بدون درد می‌شود. پس از ۱ تا ۲ هفته اسکار خشک و پوسته پوسته می‌شود. امکان لنفادنوپاتی دردناک و عفونت وجود دارد. در صورت درمان سیاه‌زخم پوستی موضعی، نرخ مرگ و میر آن کمتر از ۱٪ شده و در صورت همه‌گیر شدن این بیماری، مرگ و میر ممکن است به ۲۰٪ برسد (۲۹). سیاه‌زخم گوارشی، اگرچه شایع نیست اما به طور طبیعی از خوردن گوشت آلوده‌ای که به اندازه کافی پخته نشده باشد، ناشی می‌شود. زخم در دهان یا مری و یا در قسمت‌های پایین تر لوله گوارش ممکن است ایجاد شود و علائم شامل تهوع، استفراغ، اسهال، درد شکم و یا سندرم سپسیس شکمی حاد در حال پیشرفت با مرگ و میر بالا می‌باشد.

سیاه‌زخم استنشاقی متعاقب رسوب ذرات حاوی اسپور به فضاهای آلوئولی (حفره‌دار) و انتقال به غدد لنفاوی مدیاستن و سپس جوانه‌زنی در گره‌های لنفی منجر به انتشار گسترده باکتری‌ها و سموم به جریان خون می‌شود. دوره کمون معمولاً کمتر از ۱ هفته است، اما ممکن است تا ۶ هفته نیز طول بکشد. علائم اولیه این بیماری، ۲ مرحله غیر اختصاصی نسبتاً پایدار بوده و با تب، لرز، درد عضلانی، سرفه و گلو درد همراه است (۲۶). درد زیر استرنوم سینه، تنگی نفس، درد شکم، تهوع و استفراغ نیز معمول است. با پیشرفت بیماری به مدت ۲ تا ۳ روز، پنومونی شدید ایجاد شده و در پی آن به طور ناگهانی، عفونت، هیپوکسمی، سیانوز و شوک رخ می‌دهد. تنگی نفس مشخص، نشان‌دهنده لنفادنیت قفسه سینه و مدیاستینیت به جای سرفه است. با این حال، سیاه‌زخم استنشاقی گاهی اوقات می‌تواند بدون علائم معمول شامل درد قفسه سینه و تنگی نفس باشد (۳۰).

سیاه‌زخم تسلیحاتی نیز با همین یافته‌های استنشاقی ظاهر می‌شود. با این حال، اپیدمیولوژی سیاه‌زخم تسلیحاتی مشابه موارد مواجهه تک‌نقطه‌ای سم است که در آن کسانی که در طول یک دوره کوتاه از زمان در معرض سم قرار گرفته‌اند به تعداد نسبتاً زیادی بیمار می‌شوند. در سال ۱۹۷۹ در پی انتشار اتفاقی در یکاترینبورگ، بسیاری از ۶۸ نفر از قربانیان گزارش شده، در عرض ۲ هفته بیمار شدند (۳۱). مرگ حدود ۲۴ تا ۳۶ ساعت پس از ظهور دیسترس تنفسی رخ می‌دهد، اما گاهی اوقات در کمتر از یک ساعت رخ می‌دهد (۲۹). در صورت عدم درمان، مرگ و میر به ۹۵ درصد می‌رسد. در حمله پاییز ۲۰۰۱ در ایالات متحده آمریکا فرم استنشاقی سیاه‌زخم با نرخ مرگ و میر ۴۵ درصد تأیید شد (۳۲).

برای تشخیص، باکتری در نمونه‌های خون یا اسپیراسیون ضایعات پوستی با کمک روش‌های کشت باکتریایی و رنگ آمیزی گرم قابل شناسایی است.

⁴ Polymerase chain reaction

⁵ Cerebrospinal fluid

⁶ Herpes simplex virus

در صورت وجود احتمال حمله بیوتروریسمی و یا پس از در معرض قرار گرفتن، پیشگیری با ۵۰۰ میلی گرم سیپروفلوکساسین دوبار در روز و یا داکسی‌سایکلین ۱۰۰ میلی گرم دوبار در روز برای جامعه هدف توصیه می‌شود. طول مدت درمان باید ۴ هفته باشد؛ اگرچه اثرات واکسیناسیون هم‌زمان نیز مؤثر است (۳۹). مقاومت به پنی‌سیلین و تتراسایکلین باید در نظر گرفته شود تا زمانی که خلاف آن توسط تست حساسیت به اثبات رسد (۲۱).

تشخیص افتراقی برای سیاه‌زخم شامل پنومونی میکوپلاسمایی، بیماری لژیونر، پستاکوزیس (تب طوطی)، تولارمی، تب Q، پنومونی ویروسی، هیستوپلاسموز (مدیاستینیت فیبروزان) و کوکسیدیوئیدومایکوزیس می‌باشد.

اسپور در آب با دمای نزدیک جوش (۲۵ دقیقه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد) غیر فعال می‌گردد. فرمالدهید و یا سفیدکننده کلر ۵ تا ۱۰ درصد می‌تواند برای از بین بردن اسپور و پاکسازی سطوح آلوده مورد استفاده قرار گیرد (۴۰). فیلتراسیون با اندازه حفره کمتر از ۱ میکرومتر می‌تواند اسپور را حذف کند.

با توجه به اینکه انتقال فرد به فرد وجود ندارد، اقدامات استاندارد احتیاطی کنترل عفونت کافی است. در صورت تماس با اسپور، شستشوی شدید با آب و صابون توصیه می‌شود و لباس آلوده باید در یک کیسه پلاستیکی قرار داده شود.

۱-۲ طاعون (رده A)

طاعون توسط باسیل‌های گرم منفی یرسینیا پستیس^۷ ایجاد می‌شود. این عفونت زئونوز جوندگان است که می‌تواند از طریق گزش کک و نیز انتقال فرد به فرد منتقل شود. استفاده از طاعون به‌عنوان یک سلاح بیولوژیکی از سیاه‌زخم دشوارتر است چون یرسینیا پستیس تشکیل اسپور نمی‌دهد، از این رو به خشکی، گرما و نور ماوراء بنفش حساس است و به خوبی در خارج بدن میزبان زنده نمی‌ماند. بنابراین تاکنون سلاح زیستی مؤثری با استفاده از آبروسل باکتری وجود نداشته است (۴۱). بر خلاف سیاه‌زخم، امکان سرایت از فردی به فرد دیگر در عفونت ثانویه وجود دارد (۱۰)، اگرچه نیاز به تماس نزدیک با بیمار در مرحله نهایی بیماری می‌باشد (۴۲). کارشناسان معتقدند که خطر تروریستی استفاده از این ارگانیسم ممکن است تا حد زیادی اغراق‌آمیز جلوه داده شده باشد (۴۳).

آخرین گزارش رسمی مبنی بر مشاهده طاعون در بین جوندگان، مربوط به سال ۱۹۷۸ در شهرستان سراب واقع در استان آذربایجان شرقی است. پس از آن به مدت سه دهه مطالعه بر روی طاعون انجام

۷ هرتز) را نشان دهد. اتوپسی مننژ، خونریزی گسترده تازهای را نشان می‌دهد که گاهی اوقات به‌عنوان "کلاه کاردینال" توصیف می‌شود (۳۵).

کنترل و درمان

باسیلوس آنتراسیس بجز در نمونه‌های مهندسی شده به پنی‌سیلین، آموکسی‌سیلین، کلرامفنیکل، داکسی‌سایکلین‌ها، اریترومایسین، استرپتومایسین، سیپروفلوکساسین و سایر کینولون‌ها حساس است به سفتری اکسون و دیگر سفالوسپورین‌های نسل سوم مقاوم است. درمان سیاه‌زخم یک رژیم درمانی چند دارویی متشکل از سیپروفلوکساسین و حداقل یک عامل دیگر مانند وانکومایسین، کلرامفنیکل و یا پنی‌سیلین است (۱۵). برای سیاه‌زخم استنشاقی، ترکیب سیپروفلوکساسین یا داکسی‌سایکلین به علاوه کلیندامایسین و ریفامپین توصیه می‌شود. هر چند استفاده از داکسی‌سایکلین و کلیندامایسین به علت نفوذ ضعیفی که به مایع مغزی نخاعی دارند باید در موارد منینگوانسفالیت سیاه‌زخم اجتناب شود.

افزودن ریفامپین برای پیشگیری یا درمان تظاهرات عصبی (۱۵) در موارد درمان با داکسی‌سایکلین یا کلیندامایسین استفاده می‌شود. طول مدت درمان طولانی است. با توجه به اینکه اسپور می‌تواند برای یک مدت طولانی خفته باقی بماند، یک دوره ۶۰ روزه درمان غیر معمول نیست. کورتیکواستروئیدها در تمام بیماران مبتلا به ادم ریوی، نارسایی تنفسی و مننژیت توصیه می‌شود (۱۲). در درمان مننژیت ناشی از سیاه‌زخم، استفاده از استروئیدها با اثر بهبود بقا گزارش شده‌اند (۲۹)؛ اگرچه استفاده از آن‌ها در بزرگسالان جای بحث دارد، نتیجه‌درمانی آن در کودکان رضایت‌بخش بوده است.

نرخ بالای مرگ و میر تا ۲۰ درصد برای فرم پوستی، ۶۰ تا ۸۰ درصد برای فرم گوارش و ۹۰ تا ۹۹ درصد برای فرم ریوی، درمان فوری را ضروری کرده است (۳۶). با رژیم درمانی چند دارویی آنتی‌بیوتیکی و مراقبت‌های حمایتی، نرخ زنده ماندن بهبود یافته است. در صورت تأخیر به مدت ۲ تا ۴ الی ۸ روز در شروع درمان، انتظار می‌رود مرگ و میر دو برابر شود (۳۷).

واکسیناسیون پرسنل نظامی و کارگران غیر نظامی که در خطر در معرض قرار گرفتن می‌باشند، از جمله اقدامات پیشگیری است. دو نوع واکسن انسانی در برابر آنتی‌ژن محافظ باسیلوس آنتراسیس وجود دارد و در برابر سیاه‌زخم پوستی و استنشاقی ایمنی ایجاد می‌کند. این واکسن ۶ دوز ۰/۵ میلی‌لیتری و به مدت ۱۸ ماه و با یادآور سالانه تجویز می‌شود. عوارض جانبی آن بسیار کم است (۱۹) با این حال عوارض جانبی عصبی مانند نوریت اپتیک گزارش شده است (۳۸).

⁷ Yersinia pestis

نشان می‌دهد و سطح بیلی‌روبین و آمینوترانسفراز بالا می‌باشد.

تظاهرات سیستم عصبی مرکزی همراه با تداخلات مننژ در حدود ۶ تا ۷ درصد از موارد طاعون رخ می‌دهد و می‌تواند هر یک از اشکال طاعون را وخیم‌تر کند. تجزیه و تحلیل مایع مغزی-نخاعی پلئوسیتوز نوتروفیلی را نشان می‌دهد (۴۷).

تشخیص افتراقی برای طاعون ریوی از بیماری‌های ناشی از سایر عوامل بیوتورویستی، مانند سیاه‌زخم، تولارمی و میلتوئیدوسیس (مشمشه) و دیگر پنومونی‌ها مانند ذات‌الریه شدید اکتسابی از جامعه، سندرم ریوی ویروس هانتا، آنفلوآنزا یا لپتوسپیروز را شامل می‌شود. طاعون سپتی‌سمی می‌بایست از مننگوکوکسمی، تب‌خال کوه‌های راکی، دیگر سپسیس‌های گرم‌منفی و پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک افتراق داده شود.

کسانی که نشانه‌های بیماری را دارند باید تا درمان به مدت حداقل ۳ روز، ایزوله شدید تنفسی شوند (۱۰). درمان انتخابی استرپتومایسین است و در درمان جایگزین داکسی‌سایکلین، جنتامایسین، سفتریاکسون، کلرامفنیکل یا فلوروکینولون می‌تواند تجویز گردد. طول مدت درمان حداقل ۱۰ روز است. پیشگیری با سیپروفلوکساسین، داکسی‌سایکلین، تتراسایکلین، کلرامفنیکل در صورت قرارگیری در معرض آبروسل طاعون یا برای بیماران مشکوک به طاعون ریوی باید انجام پذیرد (۴۶).

۱-۳- تولارمی (رده A)

فرانسیلا تولارنسیس^۹ کوکوباسیل غیر متحرک، هوازی، گرم منفی است (۴۸). چهار زیرگونه دارد. معمولاً با زئونوز در مناطق روستایی در ارتباط است (۸) نوع A خطرناک‌ترین سویه به شمار می‌آید (۴۹). فرانسیلا تولارنسیس بسیار عفونی است؛ تنها ۱۰ تا ۵۰ باکتری به صورت استنشاقی یا تزریقی برای ایجاد بیماری در انسان کافی است (۸). بلع از طریق دهان نیاز به حدود ۱۰۸ باکتری برای ایجاد بیماری دارد. انتقال انسان به انسان گزارش نشده است. بنابراین روش استعمال به احتمال زیاد می‌تواند از طریق ساخت آبروسل باشد، اگرچه آلودگی منابع آب و غذا نیز ممکن به نظر می‌رسد (۸). در گزارش سازمان جهانی بهداشت در سال ۱۹۶۹، در نتیجه انتشار ۵۰ کیلوگرم آبروسل فرانسیلا تولارنسیس در منطقه‌ای مسکونی با جمعیت ۵ میلیون نفر موجب ۱۹ هزار مرگ و میر و ۲۵۰ هزار بیماری شدید گردید (۵۰). فرانسیلا تولارنسیس می‌تواند هفته‌ها در محیط زیست و برای سال‌ها در دمای انجماد و دمای کمتر از آن زنده بماند (۱۰)؛ با این حال، به راحتی توسط گرما (۵۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه) و یا مواد ضدعفونی

نگرفت. در سال ۲۰۱۱ تیم تحقیقاتی انستیتو پاستور ایران به منظور مطالعه بر روی حیوانات مخزن طاعون در ناحیه غرب ایران (محدوده مرز بین استان‌های کردستان و همدان)، منطقه‌ای به مساحت ۲۰۰۰ متر مربع را بررسی کرده و یک قلاده سگ آلوده به طاعون شناسایی نمود. در ادامه تحقیقات در سال ۲۰۱۲ منطقه‌ای در حدود ۱۲۰۰ متر مربع) منطقه‌ای که سگ آلوده مشاهده شده بود) بررسی و سه قلاده سگ و یک جوندۀ مبتلا به طاعون مشاهده شد. نتایج آن‌ها نشان داد اگرچه گزارش رسمی از طاعون انسانی از سال ۱۹۶۶ این منطقه گزارش نشده است اما این منطقه همچنان به‌عنوان یک کانون طاعون خیز فعال مطرح می‌باشد (۴۴).

طاعون می‌تواند در ۳ شکل عمدۀ مختلف ظاهر شود: ۱- خیارکی^۸ - ریوی و ۳- سپتی‌سمی. طاعون خیارکی به صورت آدنوپاتی دردناک ۲ تا ۱۰ روز پس از گزش کک آلوده معمولاً در کشاله ران، زیر بغل، گردن رحم شروع می‌شود (۴۵). اندازه خیارک ۱ تا ۱۰ سانتی‌متر، به‌شدت متورم، قرمز، بسیار دردناک و اطراف غدد لنفاوی با ادم و گرما همراه است (۴۶). تب، لرز، سردرد و ضعف حاد رخ می‌دهد و می‌تواند به فرم سپتی‌سمی طاعون در یک چهارم از بیماران تبدیل گردد (۴۶)، در ۸۰ درصد از بیماران مبتلا به طاعون خیارکی، باکتری می‌دیده می‌شود. ۵ تا ۱۵ درصد از قربانیان طاعون به مرحلۀ طاعون ریوی رسیده و از این رو مسری می‌گردد. میزان مرگ و میر کلی ۶۰ درصد تخمین زده می‌شود، اما می‌تواند با شروع سریع درمان به کمتر از ۵ درصد کاهش یابد.

طاعون ریوی معمولاً پس از ۲ تا ۳ روز از دورۀ کمون به صورت پنومونی برق‌آسا، ضعف، تب بالا، سرفه، هموپتیژی و سپتی‌سمی با اکیموز و نکروز اندام آشکار شود. با پیشرفت سریع بیماری می‌تواند منجر به تنگی نفس، استریدور تنفسی، سیانوز و شوک سپتیک شود. مرگ به طور معمول ناشی از نارسایی دستگاه تنفسی و فروپاشی دستگاه گردش خون است (۴۶). طاعون ریوی از طریق استنشاقی یا انتشار خونی ثانویه بسیار مسری است و در نتیجه فرمی است که به احتمال زیاد ممکن است در یک حملۀ بیوتورویسم استفاده شود. اگر در روز اول درمان نشود بسیار کشنده است.

تشخیص زود هنگام در شروع درمان در ۲۴ ساعت اولیه از شروع علائم بسیار حیاتی است. اسپیراسیون خیارک و یا آنالیز خلط و رنگ‌آمیزی گرم تشخیص بالینی سریع فراهم می‌کند. تشخیص قطعی توسط کشت صورت می‌پذیرد؛ کشت‌ها اغلب به مدت ۲۴ ساعت منفی هستند اما در ۴۸ ساعت مثبت می‌شود. تیترا آنتی‌یرسینیا پستیس چهار برابر یا بیشتر بالا می‌رود. در آزمایش شمارش خون، لکوسیتوز با شیفت به چپ

^۸ Bubo

^۹ Francisella tularensis

می‌پذیرد. تیترا آنتی‌بادی بالا می‌تواند به وسیله آزمایش الایزا شناسایی شود، اما در هفته اول این آزمایش حساسیت کمی دارد (۵۳). تیترا در هفته دوم عفونت در ۵۰ تا ۷۰ درصد موارد مثبت می‌شود و پس از ۴ تا ۸ هفته به بالاترین سطح خود می‌رسد (۵۴). همچنین می‌توان با کشت نمونه اوروفارنکس یا مایع معده ناشتا تشخیص قطعی داد، اگرچه جدا کردن باکتری از خون دشوار است (۵۲). PCR از سواب زخم ۷۸ درصد حساس و ۹۶ درصد اختصاصی است (۵۵).

رژیم‌های درمانی با توجه به کار گروه دفاع زیستی غیر نظامی استرپتومایسین (۱ گرم به صورت داخل عضلانی دوبار در روز و به مدت ۱۰ روز) و یا جنتامایسین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل وریدی یا داخل عضلانی هر روز و به مدت ۱۰ (روز) برای موارد جدا شده و سیپروفلوکساسین (۵۰۰ میلی‌گرم از طریق خوراکی دوبار در روز و به مدت ۱۰ روز) و یا داکسی‌سایکلین (۱۰۰ میلی‌گرم از راه خوراکی دوبار در روز و به مدت ۱۰ تا ۱۴ روز) در صورت سوانح عظیم می‌باشند. پیشگیری پس از مواجهه به وسیله سیپروفلوکساسین یا داکسی‌سایکلین به مدت ۲ هفته انجام می‌پذیرد (۵۲).

با توجه به اینکه امکان انتقال فرد به فرد نادر است، اقدامات احتیاطی استاندارد کفایت می‌کند.

۱-۴ تب Q (رده B)

تب Q توسط کوکوباسیل داخل سلولی کوکسیلا بورنتی^{۱۲} (۵۶) پس از تماس با گوسفند، گاو، بز یا دیگر دام‌های آلوده ناشی می‌شود (۸). فرم شبیه به اسپور باکتری در برابر گرما و خشکی مقاوم است و می‌تواند برای ماه‌ها فعال باقی بماند (۸).

این فرم به راحتی توسط باد پخش می‌شود (۸). این فرم بسیار عفونی بوده و تنها ۱ تا ۱۰۰ باکتری برای ایجاد بیماری کافی (۵۲) می‌باشد. این باکتری نمی‌تواند از طریق فرد به فرد منتقل شود، اما تماس بافتی ممکن است خطر داشته باشد (۱۰). سطوح آلوده را می‌توان با پراکسید هیدروژن ۵ درصد یا الکل اتیلیک ۷۰ درصد به مدت ۳۰ دقیقه پاک کرد (۵۶).

دوره کمون از چند روز تا چند هفته طول می‌کشد. علایمی که بروز می‌کنند غیر اختصاصی هستند؛ بیشتر بیماران یک بیماری شبه آنفولانزای تب‌دار همراه یا بدون سرفه را تجربه می‌کنند که در عرض ۱ تا ۲ هفته بهبود می‌یابد (۸). تظاهرات عصبی در یک چهارم بیماران رخ می‌دهد و شامل سردرد شدید رتروبولبار، مننژیت و آنسفالیت می‌شود (۵۷).

کننده استاندارد، مانند سفید کننده ۱۰٪ از بین می‌رود (۸).

تظاهرات بالینی به طریق انتقال عفونت بستگی دارد. ممکن است از طریق نیش بندپایان آلوده و یا تماس با لاشه حیوان آلوده، مصرف مواد غذایی و یا آب آلوده و یا استنشاق قطرات حاوی باکتری منتقل شود (۴۸) و به ترتیب بیماری می‌تواند با زخم غدد^{۱۰}، آماس غده‌ای، ضایعات چشم^{۱۱}، اوروفارنکس، حصبه و یا تولارمی ریوی تظاهر کند (۴۹). دوره کمون معمولاً ۳ تا ۶ روز است.

تولارمی با زخم غدد که رایج‌ترین شکل بوده و ۸۰٪ از بیماران را در بر می‌گیرد با ضایعات چرکی پوست بیشتر در نواحی دست‌ها و لگنادنوپاتی موضعی شروع می‌شود. ضایعه پوستی اصلی فوران کرده و با لبه‌های بالا آمده زخم می‌شود. تولارمی غده‌ای به لگنادنوپاتی محدود می‌شود (۵۱). ضایعات چشمی تولارمی به دنبال تلقیح ارگانیزم از طریق ملتحمه با ورم ملتحمه دردناک و لگنادنوپاتی گردنی، جلوی گوشه، تحت فکی اتفاق می‌افتد. تولارمی اوروفارنکس پس از مصرف غذای آلوده، با فارتزیت اگزوداتیو دردناک و التهاب لوزه‌ها رخ می‌دهد (۵۱-۴۹). تولارمی ریوی شبیه به پنومونی آتیپیک با شروع ناگهانی علائم اصلی و سرفه بدون خلط رخ می‌دهد (۵۲).

تولارمی حصبه‌ای، شکل سیستمیک بیماری است که در ۳۰ درصد موارد از هریک از راه‌های انتقال رخ می‌دهد، اما معمولاً بعد از استنشاق ذرات عفونی معلق در هوا ایجاد می‌شود. ازگره‌های لنفاوی هر ناحیه، باکتری‌ها به ارگان‌های مختلفی از جمله کبد، طحال، ریه‌ها، کلیه، روده و CNS گسترش می‌یابد (۴۸، ۴۹). این شکل محتمل‌ترین حالتی است که پس از استفاده از فرانسیلا تولارمی به‌عنوان یک سلاح زیستی ممکن است با آن روبه‌رو شویم که توسط تب بالا، سردرد، میالژی، کوفتگی، استفراغ، اسهال، نارسایی کلیه، رابدومیولیز، پریکاردیت، مننژیت، و اریتم ندوزوم مشخص می‌گردد (۵۱). حدود ۸۵ درصد از بیماران به پنومونی مبتلا هستند.

تظاهرات عصبی به شکل مننژیت یا آنسفالیت شدید نادر است و تنها در صورت انتشار گسترده و سپسیس رخ می‌دهد (۵۲).

نرخ مرگ و میر موارد درمان نشده بیماری تیفوئیدی که به طور طبیعی انتقال یافته تقریباً ۳۵ درصد در مقایسه با ۱ تا ۳ درصد برای مواردی که درمان مناسب دریافت کرده‌اند (۱۰).

تشخیص معمولاً با آزمایش‌های سرولوژی انجام

¹⁰ Ulceroglandular

¹¹ Oculoglandular

¹² Coxiella burnetii

دچار سرفه و درد قفسه سینه ذات الجنب (برسامی) می‌باشند. علائم دستگاه گوارش در ۷۰ درصد از بیماران بزرگسال دیده می‌شود. هپاتومگالی یا اسپلینومگالی نتیجه تشکیل گرانولوما است و در ۴۵ تا ۶۳ درصد از موارد رخ می‌دهد (۶۱). اندوکاردیت در کمتر از ۲ درصد موارد رخ می‌دهد.

نوروبوسلوز (تب مالت عصبی) با تهاجم مستقیم CNS اوضاع را برای کمتر از ۵ درصد افراد آلوده وخیم‌تر می‌کند (۶۲) این شکل از بیماری ممکن است به صورت مننژیت یا منینگوسفالیتیس، دمیالین شدن، نوروپاتی کرانیال (جمجمه)، میلواردیکولیت، آرتریت مغزی و نوروپاتی فشارنده (گیرافتادگی عصب) محیطی یا نخاعی ظاهر کند (۶۳).

تشخیص شامل کشت خون، اسپیراسیون مغز استخوان و یا آزمایش‌های سرولوژی می‌شود. در بیماران دارای علائم عصبی، تجزیه و تحلیل CSF پلئوسیتوز لنفوسیتی و افزایش سطح پروتئین را نشان می‌دهد. کشت‌های CSF در ۱۳ درصد از موارد مثبت هستند (۶۴).

اگرچه بیشتر بیماران بدون درمان بهبود می‌یابند، با این وجود آنتی‌بیوتیک، شدت و طول مدت این بیماری را کاهش می‌دهد. معمول‌ترین رژیم دارویی شامل داکسی‌سیکلین ریفاپین به مدت ۶ هفته تا ۳ تا ۴ ماه است. جنتامایسین یا استرپتومایسین گاهی اوقات در عفونت‌های شدیدتر اضافه می‌شود (۱۰). استروئیدها ممکن است در بیماران مبتلا به آنسفالیت یا مننژیت کمک کننده باشد.

هیچ واکسن انسانی برای بروسلوز وجود ندارد. نرخ مرگ و میر در بروسلوز درمان نشده ۵ درصد تخمین زده می‌شود؛ مرگ در موارد شدید با مننژیت یا اندوکاردیت رخ می‌دهد.

۱-۶ مشمشه (رده B)

مشمشه (ملیوئیدوزیس)^{۱۳} توسط بورخولدريا مالتی ایجاد می‌شود که یک باسیل غیر متحرک گرم منفی است. با توجه به توانایی بورخولدريا مالتی در ایجاد عفونت جدی و امکان پخش آن از طریق آبروسل، این باکتری به‌عنوان یک سلاح زیستی بالقوه محسوب می‌شود (۱۰). انتقال عفونت با تلقیح از طریق شکاف پوستی معمولاً منجر به جوش‌های حساس و آماس رگ‌های لنفی^{۱۴} موضعی می‌گردد. اگر عامل بیماری از طریق مخاط چشم، بینی یا اوروفارنکس منتقل شود ترشحات چرکی مخاطی (موکوپورولنت) با زخم گرانولوم ممکن است ایجاد شود. در صورت استنشاق و ایجاد تهاجم سیستمیک، سپتی سمی پس از ۱ تا ۲ هفته ایجاد می‌شود و بیماری معمولاً به شکل پنومونی ظاهر می‌کند (۶۵). شایع‌ترین تظاهرات بیماری شامل تب،

نرخ مرگ و میر ۴/۲ درصد گزارش شده است (۵۸). عوارض مزمن نیز کم می‌باشد (۸)؛ با این حال، اندوکاردیت، عفونت داخل عروقی، هیاتیت، یا استئومیلیت ممکن است باقی بماند.

تشخیص می‌تواند با تست الایزا صورت پذیرد. گزینه‌های درمانی شامل تتراسایکلین، داکسی‌سایکلین و یا ماکرولیدها است. فلوروکینولون به‌عنوان درمان در مننژیت در نظر گرفته می‌شود (۵۹). درمان باید به مدت ۱ هفته تا فروکش کردن تب ادامه یابد (۵۶). پروتکل پیشگیری برای افرادی که در معرض قرار گرفته‌اند شامل یک دوره ۵ روزه تتراسایکلین و یا داکسی‌سیکلین است که اگر در ۵ تا ۱۲ روز پس از قرار گرفتن در معرض آغاز شود مؤثر است (۵۶).

۱-۵ (بروسلوز) تب مالت (رده B)

تب مالت توسط گونه بروسللا (کوکوباسیل‌های کوچک، هوازی، گرم منفی دارای رشد آهسته) ایجاد می‌شود. ۴ تا ۶ گونه از این سرده وجود دارد (بروسلا آبروتوس، بروسللا ملیتنسیس، بروسللا سوئیس و بروسللا کنیس) که می‌توانند موجب بیماری انسان شوند. گونه‌های باکتری بروسللا برای هفته‌ها در آب و خاک زنده می‌مانند و می‌توانند به صورت یک آبروسل خشک و یا در بمب‌های کوچک زیر خوشه‌ای پخش شوند (۸). عفونت اغلب پس از مصرف محصولات لبنی غیر پاستوریزه و یا تماس با گوشت یا حیوانات آلوده رخ می‌دهد (۶۰).

بیشتر عفونت‌ها بدون علامت باقی می‌ماند. بسته به ارگانیزم، علائم ممکن است به سرعت و ۲ هفته پس از مواجهه آغاز شود، اما ممکن است تا ماه‌ها پس از قرار گرفتن در معرض به طول انجامد. باکتری به بافت‌های دارای ماکروفاژ زیاد مانند ریه، طحال، کبد، دستگاه عصبی مرکزی، مغز استخوان و مایع میان مفصلی تمایل دارد. این بیماری اغلب با یک علائم اولیه غیر اختصاصی همراه است هر چند در موارد عفونت با بروسللا ملیتنسیس این علائم وجود ندارد. این علائم که به دنبال مرحله باکتری می‌دهد، با تب متناوب پس از چند هفته فروکش می‌کند و سپس همراه با سایر علائم دوباره عود می‌کند. این الگوی امواج دوره‌ای تب‌ها و سپس بهبودی ممکن است برای ماه‌ها یا حتی سال‌ها ادامه داشته باشد. تظاهرات رایج در این بیماری اگر به طور طبیعی ایجاد شده باشد شامل درد مفاصل می‌شود که اغلب ناتوان کننده است و بیشتر مفصل ساکروایلیاک و همچنین مچ پا، زانو و لگن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. کمر درد در افراد آلوده دیده می‌شود و ممکن است با استئومیلیت مهره‌ای، دیسک بین مهره‌ای یا عفونت ساکروایلیاک یا آبسۀ پاراورتبرال همراه باشد اگر چه ذات‌الریه از عوارض شایع تب مالت نیست، با این حال ۲۰ درصد از بیماران

¹³ Melioidosis

¹⁴ lymphangitis

لکوسیت‌های آلوده ویروس را به مخاط پوستی، دهان و حلق می‌فرستند و منجر به ضایعات پوستی خاصی می‌شوند (۶۶) ظرف ۲ تا ۳ روز، یک راش ماکولوپاپولر ظاهر می‌شود. بیشترین تمرکز این ضایعات در صورت و اندام تحتانی است. راش (بثورات) با یک الگوی گریز از مرکز توسعه می‌یابد (۸) ماکول‌ها به پاپول و سپس وزیکول و بعد جوش‌های چرکی تبدیل می‌شوند، هر مرحله ۱ تا ۲ روز طول می‌کشد. وزیکول‌ها و پاستول‌ها (دمل‌های چرکی کوچک) ضایعات عمیق، سفت، گرد، با محدوده مشخص هستند؛ آن‌ها به شدت بالا آمده و احساسی شبیه شیء کوچک گرد تعبیه شده در زیر پوست ایجاد می‌کنند. در نهایت، ضایعات پوسته پوسته شده و دلمه می‌بندد و حفره زخم عمیقی که مختص آبله هست به جای می‌گذارد. بر خلاف آبله مرغان، تمام ضایعات آبله در یک مرحله از توسعه هستند.

فرم برق‌آسا، آبله هموراژیک یا آبله سیاه، تقریباً در ۳ تا ۱۰ درصد از موارد رخ می‌دهد. دوره کمون کوتاه‌تر است و بثورات مشخصی به صورت یک اریتمای تیره به دنبال ضایعات خونریزی پتشی (لکه‌های قرمز ناشی از خونریزی زیر جلدی) و خونریزی واضح در پوست و داخل دستگاه گوارش رخ می‌دهد. این فرم تقریباً همواره کشنده است (۶۸)، مرگ ۵ تا ۶ روز پس از شروع راش واقع می‌شود (۶۶). این بیماری ممکن است با منگوکوکسمی یا لوسمی حاد اشتباه گرفته شود. در طول مرحله بروز بثورات جلدی، بیماران به دلیل انتشار ذرات ویروس از ضایعات و یا مخاط آلوده بسیار عفونی هستند و بیماری بیشتر قابل سرایت است (۶۶). بیماری تا زمان جدا شدن همه دلمه‌ها مسری است (۶۶).

انتقال عفونت در طول دوره کمون و ۲ روز اول تب و در طول دوره تب افزایش می‌یابد. حتی ناقلان ممکن است بدون علامت باشند، یعنی بدون نشان دادن تظاهرات بیماری ویروس را منتقل می‌کنند (۸). عوارض عفونت آبله شامل کراتیت، التهاب تمام ساختمان‌های چشم^{۱۶}، زخم‌های قرنیه، کوری، استئومیلیت، ورم مفاصل، ورم بیضه و آنسفالیت می‌باشد (۶۹).

هذیان‌گویی در حدود ۱۵ درصد از بیماران رخ می‌دهد (۸). آنسفالیت، مورد در هر ۵۰۰ مورد آبله ماژور و ۱ در ۲۰۰۰ آبله مینور گزارش شده است که معمولاً در مراحل بروز بثورات افزایش می‌یابد. روانپریشی و تشنج ممکن است رخ دهد (۷۰). مرگ و میر گزارش شده حدود ۳۰ درصد برای آبله ماژور در بین افراد واکسینه نشده در تاریخچه ثبت شده است. مرگ و میر در فرم مینور کمتر از ۱ درصد است (۷۰). بیمارانی که از پیش واکسینه شده‌اند یک بیماری خفیف‌تر با دوره کوتاه‌تر و میزان مرگ و میر پایین‌تر را تجربه می‌کنند.

میالژی، سردرد و درد قفسه سینه ذات‌الجنب می‌باشد. لنفادنوپاتی یا اسپلینومگالی اغلب به چشم می‌خورد. بثورات گسترش یافته پاپولر (دارای زائده‌های نوک تیز) یا پوسچولر (کورک‌دار) به فراوانی دیده می‌شود. فرم سپتی‌سمی غالباً در ۷ تا ۱۰ روز به مرگ می‌انجامد.

تظاهرات عصبی متمایز انتظار نمی‌رود، اما علائم غیر اختصاصی مانند سردرد به‌عنوان بخشی از نشانه‌های رایج وجود دارد.

باکتری به سختی قابل شناسایی است. کشت‌ها معمولاً منفی باقی می‌مانند. آنتی‌بیوتیک‌هایی که برای درمان مسموم در انسان استفاده می‌شوند شامل: تتراسایکلین، تری‌متوپریم، سولفامتوکسازول، کلانولان‌ات‌آموکسی‌سیلین و کلرامفنیکل می‌باشد. قرنطینه کردن بیماران آلوده با توجه به امکان انتقال فرد به فرد الزامی است.

۲- عوامل ویروسی

۲-۱ آبله (رده A)

آبله توسط یک DNA ویروس از خانواده ارتوپاکس^{۱۵} ایجاد می‌شود. ویروس آبله می‌تواند توسط ذرات معلق در هوا، قطرات، تماس مستقیم با ضایعات پوستی آلوده و لباس یا ملحفه آلوده انتقال و گسترش یابد این ویروس به راحتی از فردی به فرد دیگر منتقل می‌شود (۶۶). انسان‌ها تنها مخزن این ویروس هستند (۸). WHO در سال ۱۹۸۰ اعلام کرد که آبله ریشه‌کن شد (۶۶) و واکسیناسیون به سرعت متوقف گردید. ویروس به طور رسمی در ۲ آزمایشگاه WHO در ایالات متحده و روسیه ذخیره شد (۸)، اگر چه ممکن است که نمونه‌های مخفی در جای دیگر نگهداری شوند. آبله به صورت آبروسل دارای دوز عفونی کم بوده و امکان انتقال آن از فردی به فرد دیگر حتی در مراحل بدون علامت آسان است از این رو یکی از ترسناک‌ترین عواملی است که می‌تواند در یک حمله بیولوژیکی استفاده شود (۶۷، ۶۶).

عفونت آبله به شکل اصلی و فرعی (آبله ماژور، آبله مینور) رخ می‌دهد. شکل ماژور دارای ۳ فاز بالینی: (۱) دوره کمون، (۲) پیش‌درآمد بیماری (نشانه‌های اولیه) و به دنبال آن (۳) عفونت برق‌آسا (۶۷) دوره بدون علامت ۷ تا ۱۷ روز (معمولاً ۱۲ تا ۱۴ روز) پس از تماس اولیه (۶۶) طول می‌کشد. ویرمی بدون علامت ۳ تا ۴ روز پس از عفونت ایجاد می‌شود. پس از تکثیر ویروس در طحال، مغز استخوان و غدد لنفاوی، یک ویرمی ثانویه تقریباً روز هشتم عفونت بروز می‌کند (۶۶) در طول این مرحله پیش‌درآمد، علائم غیر اختصاصی مانند ضعف، سردرد، کمر درد، میالژی، تب و استفراغ ایجاد می‌شود. سندرم آبله آشکار ۲ تا ۳ روز بعد ایجاد می‌شود، در حالی که علائم پیش‌درآمد در حال فروکش کردن است.

¹⁵ Orthopox

¹⁶ Panophthalmitis

طبقه‌بندی CDC در دسته عوامل A هستند شامل ابولا، ماربورگ، لاسا، خونین^{۱۸}، ماچوپو^{۱۹}، گواناریتو^{۲۰} و ویروس سابیای^{۲۱} می‌باشند (۷۴). که به طور گسترده در طبیعت پخش شده‌اند و انسان نسبت به آن‌ها بسیار حساس می‌باشد (۷۵). بسیاری از آن‌ها توسط هوا پخش می‌شود و اگر چه انسان میزبان طبیعی هیچ یک از تب‌های خونریزی دهنده ویروسی نیست، اما انسان آلوده می‌تواند بیماری را از فردی به فرد دیگر منتقل نماید (۱۲).

همه این ویروس‌ها موجب تب، ضعف و استفراغ می‌شوند و ممکن است به خونریزی منتشر شونده و حساسیت خونریزی (۱۰) پیشروی کند، اما هر یک از ویروس‌ها یک مجموعه منحصر به فرد از عوارض بالینی را ایجاد می‌نمایند (۷۵).

دوره کمون بین ۲۱-۴ روز تا بروز علائم اولیه غیر اختصاصی، متغیر است. در عرض چند ساعت یا چند روز پس از تظاهرات اولیه، به دلیل تمایل ویروس به سیستم عروقی، وضعیت بالینی به سرعت وخیم می‌شود. افزایش نفوذپذیری عروق منجر به گرگرفتگی، خونریزی پتشیال، خونریزی غشاء موکوس و شوک، اغلب با درگیر کردن اعصاب، ریه، یا کبد می‌گردد (۶۸).

تظاهرات عصبی

نشانه‌هایی از درگیری CNS، مانند هذیان، تشنج یا کما، معمولاً پیش‌آگهی کمی نشان می‌دهند. بیمارانی که جان سالم به در می‌برند ممکن است بینایی یا شنوایی خود را از دست بدهند، هماهنگی حرکتی اختلال داشته باشند، میلیت سراسری، یووئیت (تورم رنگینه چشم)، پریکاردیت، ورم بیضه، التهاب غدد بناگوشی، هپاتیت و یا پانکراتیت از دیگر عوارض بازمندگان است. ارزیابی آزمایشگاهی، ترومبوسیتوپنی، انعقاد داخل عروقی منتشره (DIC)^{۲۲}، افزایش آنزیم‌های کبدی و کراتینین بالا را نشان می‌دهد. آزمایش‌های ایزا در آزمایشگاه‌های تخصصی روش تشخیصی است. درمان عمدتاً حمایتی است. کنترل عفونت شامل اقدامات احتیاطی تماسی و رعایت احتیاط کامل در کار کردن با همه مایعات بدن است. ریبویرین^{۲۳} در برابر آرنا ویروس‌ها (لاسا و آرنا ویروس‌های دنیای جدید) و بونیا ویروس‌ها (تب دره ریفت، تب خونریزی دهنده کریمه کنگو و ویروس هانتا) مؤثر است (۶۸).

۲-۳ آلفا ویروس‌ها (رده B)

آلفا ویروس‌ها به‌عنوان عوامل دسته B توسط CDC طبقه‌بندی شده است، زیرا در طول ذخیره‌سازی پایدار است و می‌تواند به آسانی در مقادیر زیاد تولید شود (۸).

تشخیص معمولاً به صورت بالینی صورت می‌گیرد اما باید توسط روش‌های آزمایشگاهی تأیید شود. PCR، تشخیص آنتی‌بادی و یا جداسازی ویروس امکان‌پذیر است. کار کردن با نمونه‌ها در صورت مفروض بودن آبله باید با رعایت سطح ایمنی زیستی ۴ انجام گردد. در صورت مشکوک شدن به بیماری، مهم‌ترین نکته، پیشگیری از گسترش بیشتر آن با قرنطینه بیماران و قرنطینه عایق تنفسی افرادی که با بیماران مستقیم داشته‌اند به مدت ۱۷ روز می‌باشد. در بیماران مبتلا به اختلالات عصبی، مایع مغزی-نخاعی معمولاً پلئوسیتوز نوتروفیلی را در روز دوم تا چهارم نشان می‌دهد که بعدها به پلئوسیتوز لنفوسیتی تبدیل می‌شود. درمان عمدتاً حمایتی است. سیدوفوویر^{۱۷} در شرایط آزمایشگاهی فعالیت ضد ویروسی نشان داده است، اما برای استفاده در انسان تأیید نشده است (۷۱). بر خلاف بسیاری از واکسن‌های دیگر، واکسن آبله می‌تواند در پیشگیری یا کاهش شدت بیماری، حتی در صورت تجویز ۴ روز پس از قرار گرفتن در معرض مؤثر باشد (۶۶). از آنجا که واکسن آبله دارای ویروس زنده می‌باشد، امکان انتقال ثانویه پس از واکسیناسیون وجود دارد. واکسن، حفاظت ۹۷-۹۰ درصد به مدت حداقل ۳ سال فراهم می‌کند. واکسیناسیون آبله بدون خطر نیست. وقوع عوارض جانبی قلبی ممکن است، بنابراین واکسن برای افراد مبتلا به بیماری قلبی توصیه نمی‌شود. اتحاد جماهیر شوروی سابق فرم تسلیحاتی آبله را تولید کرده است که در آن دوره شروع بیماری و احتمال واکسیناسیون مؤثر پس از قرار گرفتن در معرض ویروس را کاهش داده است (۷۲).

عوارض عصبی ناشی از واکسیناسیون آبله

ترسناک‌ترین عوارض مربوط به عوارض CNS می‌باشد که شامل آنسفالیت و آنسفالوپاتی (۷۳) است که یک مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ یا ۵۰۰۰۰۰ رخ می‌دهد. آنسفالیت پس از واکسیناسیون با سردرد، مننژیسموس، تب، خواب‌آلودگی و استفراغ تظاهر می‌کند؛ برخی از موارد با فلج اسپاستیک همراه است. در حالت دوم، پس از واکسیناسیون ممکن است آنسفالومیلیت، در ۱۱ تا ۱۵ روز پس از واکسیناسیون رخ دهد که شبیه به آنسفالیت همراه با تب، تغییر وضعیت ذهنی، نشانه‌های مننژ، تشنج و اختلالات بیشتر در عملکرد نخاع تظاهر می‌کند. مرگ و میر ناشی از این عوارض به ۲۵ درصد (۶۶) می‌رسد و ۲۵ درصد از بازماندگان اختلالات مداومی را نشان می‌دهند.

۲-۲ تب خونریزی دهنده ویروسی

ویروس‌هایی که موجب تب هموراژیک شده و در

¹⁷ Cidofovir

¹⁸ Junin

¹⁹ Machupo

²⁰ Guanarito

²¹ Sabia

²² Disseminated intravascular coagulation

تظاهرات عصبی

بیماری‌های ناشی از آلفا ویروس‌ها عمدتاً عصبی و شامل آنسفالومیلیت اسبی ونزوئلایی و آنسفالومیلیت اسبی شرقی و غربی است. این بیماری به طور طبیعی در آمریکای جنوبی، شمالی و یا مرکزی رخ می‌دهد، اما انسان به ندرت بیمار می‌شود و اغلب، عفونت دارای علائم غیر اختصاصی مانند تب، سردرد و درد عضلانی است. کمتر از ۶ درصد از بزرگسالان و یا کودکان آلوده دچار آنسفالیت می‌شوند، با این حال میزان مرگ و میر ناشی از آن می‌تواند در مورد آنسفالیت اسبی شرقی به ۵۰ تا ۷۵ درصد برسد (۷۶) که شدیدترین این عفونت‌ها بوده و بازماندگان اغلب عوارض عصبی دارند (۷۷). تشخیص با آزمایش سرولوژیک CSF یا سرم انجام می‌شود. درمان حمایتی است. انتقال فرد به فرد وجود ندارد.

۴-۲ ویروس آنسفالیت اسبی ونزوئلایی

عامل آنسفالیت اسبی ونزوئلایی آلفا ویروس است که اغلب در آمریکای مرکزی و جنوبی یافت می‌شود. توسط پشه به انسان منتقل می‌شود. هنگام حمله بیوتروریسمی، توزیع از طریق آيروسل ایجاد می‌شود (۱۸). این ویروس تقریباً در همه افراد در معرض قرار گرفته پس از ۱ تا ۶ روز معمولاً به تب شدید اولیه منجر می‌شود. به طور طبیعی، تنها تعداد کمی از بیماران (۴ درصد در کودکان و کمتر از ۱ درصد در بزرگسالان) آنسفالیت شدید در فاز دوم بیماری را نشان

می‌دهند (۷۸)، اما در صورت حمله، افزایش تعداد موارد آنسفالیت انتظار می‌رود. تشخیص با جداسازی ویروس در سرم و یا کشت گلو ممکن است CSF پلئوسیتوز را نشان دهد. ویرمی معمولاً در بیماران مبتلا به آنسفالیت دیده نمی‌شود. درمان‌های پیشگیرانه و بعد از قرار گرفتن در معرض محدود است. واکسن‌هایی که کمی تأثیر حفاظتی دارند برای برخی از پرسنل آزمایشگاهی که در خطر مواجهه با ویروس قرار دارند در دسترس است. اینترفرون آلفا^{۲۴} (IFN- α) بقا در موش را بهبود می‌بخشد، اما داده‌های آزمایش بر روی انسان در دسترس نیست. میزان مرگ و میر کلی در یک اپیدمی طبیعی کمتر از ۱ درصد برآورد شده است، با این حال تا ۲۰ درصد در صورت پیشروی آنسفالیت افزایش می‌یابد (۷۹).

نتیجه‌گیری

بسیاری از سلاح‌های بیولوژیکی می‌توانند با آسیب رساندن به سیستم عصبی باعث بروز درجات مختلف علائم عصبی گردند. تشخیص زودهنگام حملات بیوتروریسمی در به حداقل رساندن تلفات و شروع درمان مناسب از اهمیت زیادی برخوردار است. آگاهی از سندرم‌های بالینی و توان افتراق بیماری‌های ناشی از بیوتروریسم از اختلالاتی که به طور طبیعی اتفاق می‌افتد، چالش اصلی در این موارد می‌باشد. وجود گزارش‌هایی مبنی بر شیوع طبیعی برخی از عوامل میکروبی در این مقاله در ایران اهمیت توجه آن‌ها را نشان می‌دهد. از این رو، آمادگی در میان متخصصین همه‌گیر شناسی و مغز و اعصاب حائز اهمیت است.

²³ Ribavirin²⁴ Interferon Alfa

1. Greenfield RA, Brown BR, Hutchins JB, Iandolo JJ, Jackson R, Slater LN, et al. Microbiological, biological, and chemical weapons of warfare and terrorism. *Am J Med Sci.* 2002; 323(6): 326-40.
2. Woods JB. *Usamriid's medical management of biological casualties handbook.* Maryland: U.S.ArmyMedical Research. Institute of Infectious Diseases. 2005.
3. Keim M, Kaufmann AF. Principles for emergency response to bioterrorism. *Ann Emerg Med.* 1999; 34(2): 177-82.
4. Hupert N, Wattson D, Cuomo J, Benson S. Anticipating demand for emergency health services due to medication-related adverse events after rapid mass prophylaxis campaigns. *Acad Emerg Med.* 2007; 14(3): 268-74.
5. Alaeddini A. *An introduction to biological weapons.* Shiraz: Eram. 2016. p. 32.
6. Berns KI, Atlas RM, Cassell G, Shoemaker J. Preventing the misuse of microorganisms: the role of the American society for microbiology in protecting against biological weapons. *Crit Rev Microbiol.* 1998; 24(3): 273-80.
7. Recognition of illness associated with the intentional release of a biologic agent. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001; 50(41): 893-7.
8. Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, McClain DJ, Hoover DL, Bryne WR, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *Jama.* 1997; 278(5): 399-411.
9. Simon JD. Biological terrorism. Preparing to meet the threat. *Jama.* 1997; 278(5): 428-30.
10. Moran GJ, Talan DA, Abrahamian FM. Biological terrorism. *Infect Dis Clin North Am.* 2008; 22(1): 145-87.
11. Khan AS, Levitt AM, Sage MJ. Biological and chemical terrorism; strategic plan for preparedness and response : recommendations of the CDC strategic planning workgroup. Services Usdohah. 2000. p. 1-14.
12. Kman NE, Nelson RN. Infectious agents of bioterrorism: a review for emergency physicians. *Emerg Med Clin North Am.* 2008; 26(2): 517-47.
13. Wallin A, Luksiene Z, Zagminas K, Surkiene G. Public health and bioterrorism: renewed threat of anthrax and smallpox. *Medicina (Kaunas).* 2007; 43(4): 278-84.
14. Busl KM, Bleck TP. Treatment of neuroterrorism. *Neurotherapeutics.* 2012; 9(1): 139-57.
15. Martin CO, Adams HP Jr. Neurological aspects of biological and chemical terrorism: a review for neurologists. *Arch Neurol.* 2003; 60(1): 21-5.
16. Donaghy M. Neurologists and the threat of bioterrorism. *J Neurol Sci.* 2006; 249(1): 55-62.
17. Prockop LD. Weapons of mass destruction: overview of the CBRNEs (chemical, biological, radiological, nuclear, and explosives). *J Neurol Sci.* 2006; 249(1): 50-4.
18. Han MH, Zunt JR. Bioterrorism and the nervous system. *Current Neurology and Neuroscience Reports.* 2003; 3(6): 476-82.
19. Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Friedlander AM, et al. Anthrax as a biological weapon: medical and public health management. working group on civilian biodefense. *Jama.* 1999; 281(18): 1735-45.
20. Atlas RM. Responding to the threat of bioterrorism: a microbial ecology perspective--the case of anthrax. *Int Microbiol.* 2002; 5(4): 161-7.
21. Whitby M, Ruff TA, Street AC, Fenner FJ. Biological agents as weapons 2: anthrax and plague. *Med J Aust.* 2002; 176(12): 605-8.
22. Hashemi SA, Azimian A, Nojumi S, Garivani T, Safamanesh S, Ghafouri M. A case of fatal gastrointestinal anthrax in north eastern Iran. *Case Reports in Infectious Diseases.* 2015.
23. Erickson MC, Kornacki JL. Bacillus anthracis: current knowledge in relation to contamination of food. *Journal of Food Protection.* 2003; 66(4): 691-9.
24. Friedlander AM, Welkos SL, Pitt ML, Ezzell JW, Worsham PL, Rose KJ, et al. Postexposure prophylaxis against experimental inhalation anthrax. *J Infect Dis.* 1993; 167(5): 1239-43.
25. Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. *Jama.* 2002; 287(17): 2236-52.
26. Bartlett JG, Inglesby TV Jr, Borio L. Management of anthrax. *Clin Infect Dis.* 2002; 35(7): 851-8.

27. Brachman PS. Inhalation anthrax. *Ann N Y Acad Sci.* 1980; 353: 83-93.
28. Tavakoli Hr, Chavoshi F, Naghavi S. Anthrax in military force. *Quarterly Journal of School of Public Health.* 1998; 43: 8-15.
29. Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. Anthrax. *N Engl J Med.* 1999; 341(11): 815-26.
30. Holty J-EC, Kim RY, Bravata DM. Anthrax: a systematic review of atypical presentations. *Ann Emerg Med.* 2006; 48(2): 200-11.
31. Marcus AI. Anthrax: The investigation of a deadly outbreak. *The Journal of Interdisciplinary History.* 2001; 31(4): 652-4.
32. Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA, Omenaca C, Topiel MS, Galbraith M, et al. Bioterrorism-related inhalational Anthrax: the first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(6): 933-44.
33. Lanska DJ. Anthrax meningoencephalitis. *Neurology.* 2002; 59(3): 327-34.
34. Kim HJ, Jun WB, Hong Lee S, Ho Rho M. CT and MR findings of Anthrax meningoencephalitis: report of two cases and review of the literature. (*AJNR*) *Am J Neuroradiol.* 2001; 22(7): 1303-5.
35. Abramova FA, Grinberg LM, Yampolskaya OV, Walker DH. Pathology of inhalational anthrax in 42 cases from the sverdlovsk outbreak of 1979. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993; 90(6): 2291-4.
36. Schuch R, Nelson D, Fischetti VA. A bacteriolytic agent that detects and kills *Bacillus anthracis*. *Nature.* 2002; 418(6900): 884-9.
37. Kyriacou DN, Adamski A, Khardori N. Anthrax: from antiquity and obscurity to a front-runner in bioterrorism. *Infect Dis Clin North Am.* 2006; 20(2): 227-51.
38. Kerrison JB, Lounsbury D, Thirkill CE, Lane RG, Schatz MP, Engler RM. Optic neuritis after anthrax vaccination. *Ophthalmology.* 2002; 109(1): 99-104.
39. Organisation NA. Handbook on the medical aspects of NBC defensive operations. Brussels: NATO. 1996.
40. Burrows WD, Renner SE. Biological warfare agents as threats to potable water. *Environ Health Perspect.* 1999; 107(12): 975-84.
41. Butler T. Plague into the 21st century. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(5): 736-42.
42. Kool JL. Risk of person-to-person transmission of pneumonic plague. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(8): 1166-72.
43. Prentice MB, Rahalison L. Plague. *Lancet.* 2007; 369(9568): 1196-207.
44. Saber E, Kayhan A, Saied Reza N, Minoarisoa R, Elisabeth C, Ehsan M. Serologic survey of plague in animals, western Iran. *Emerging Infectious Disease Journal.* 2013; 19(9): 1549.
45. Gage KL, Dennis DT, Orloski KA, Etestad P, Brown TL, Reynolds PJ, et al. Cases of cat-associated human plague in the western US, 1977-1998. *Clin Infect Dis.* 2000; 30(6): 893-900.
46. Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Plague as a biological weapon: medical and public health management. working group on civilian biodefense. *Jama.* 2000; 283(17): 2281-90.
47. Becker TM, Poland JD, Quan TJ, White ME, Mann JM, Barnes AM. Plague meningitis--a retrospective analysis of cases reported in the United States, 1970-1979. *West J Med.* 1987; 147(5): 554-7.
48. Thomas LD, Schaffner W. Tularemia pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* 2010; 24(1): 43-55.
49. Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15(4): 631-46.
50. Cronquist SD. Tularemia: the disease and the weapon. *Dermatol Clin.* 2004; 22(3): 313-20.
51. Evans ME, Gregory DW, Schaffner W, McGee ZA. Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine (Baltimore).* 1985; 64(4): 251-69.
52. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *Jama.* 2001; 285(21): 2763-73.
53. Koskela P, Salminen A. Humoral immunity against *Francisella tularensis* after natural infection. *Journal of Clinical Microbiology.* 1985; 22(6): 973-9.
54. Bevanger L, Maeland JA, Naess AI. Agglutinins and antibodies to *Francisella tularensis* outer membrane antigens in the early diagnosis of disease during an outbreak of tularemia. *J Clin Microbiol.* 1988; 26(3): 433-7.
55. Eliasson H, Sjöstedt A, Bäck E. Clinical use of a diagnostic PCR for *Francisella tularensis* in patients with suspected ulceroglandular tularaemia.

- Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 2005; 37(11-12): 833-7.
56. Rosenbloom M, Leikin JB, Vogel SN, Chaudry ZA. Biological and chemical agents: a brief synopsis. *Am J Ther.* 2002; 9(1): 5-14.
57. Dupuis G, Petite J, Peter O, Vouilloz M. An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley. *International Journal Of Epidemiology.* 1987; 16: 282-7.
58. Tissot Dupont H, Raoult D, Brouqui P, Janbon F, Peyramond D, Weiller PJ, et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med.* 1992; 93(4): 427-34.
59. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Saag MS, Chambers HF. *The sanford guide to antimicrobial therapy.* 41th ed. Sperryville. 2011. p. 192.
60. Buchanan TM, Hendricks SL, Patton CM, Feldman RA. Brucellosis in the United States, 1960-1972. An abattoir-associated disease. Part III. Epidemiology and evidence for acquired immunity. *Medicine (Baltimore).* 1974; 53(6): 427-39.
61. Mousa AR, Elhag KM, Khogali M, Marafie AA. The nature of human brucellosis in Kuwait: study of 379 cases. *Rev Infect Dis.* 1988; 10(1): 211-7.
62. Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis.* 1995; 21(2): 283-9.
63. Shakir RA, Al-Din ASN, Araj GF, Lulu AR, Mousa AR, Saadah MA. Clinical categories of neurobrucellosis report on 19 cases. *Brain.* 1987; 110(1): 213-23.
64. McLean DR, Russell N, Khan MY. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. *Clin Infect Dis.* 1992; 15(4): 582-90.
65. Laboratory-acquired human glanders--maryland, May 2000. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC).* 2000; 49(24): 532-5.
66. Henderson DA. Smallpox: clinical and epidemiologic features. *Emerg Infect Dis.* 1999; 5(4): 537-9.
67. Nafziger SD. Smallpox. *Crit Care Clin.* 2005; 21(4): 739-46.
68. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, Schmaljohn AL, Hughes JM, Jahrling PB, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *Jama.* 2002; 287(18): 2391-405.
69. Bossi P, Garin D, Guihot A, Gay F, Crance JM, Debord T, et al. Bioterrorism: management of major biological agents. *Cell Mol Life Sci.* 2006; 63(19-20): 2196-212.
70. Cleri DJ, Villota FJ, Porwancher RB. Smallpox, bioterrorism, and the neurologist. *Archives of Neurology.* 2003; 60(4): 489-94.
71. Bartlett J, Borio L, Radonovich L, Mair JS, O'Toole T, Mair M, et al. Smallpox vaccination in 2003: key information for clinicians. *Clinical Infectious Diseases.* 2003; 36(7): 883-902.
72. Alibek K, Handelman S. *Biohazard.* New york: Random House Inc. 2000. p. 336
73. Update: adverse events following civilian smallpox vaccination--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004; 53(5): 106-7.
74. Pigott DC. Hemorrhagic fever viruses. *Crit Care Clin.* 2005; 21(4): 765-83.
75. Cleri DJ, Ricketti AJ, Porwancher RB, Ramos-Bonner LS, Vernaleo JR. Viral hemorrhagic fevers: current status of endemic disease and strategies for control. *Infect Dis Clin North Am.* 2006; 20(2): 359-93.
76. Warrell DA, Timothy M, Cox TM, John D. *Oxford textbook of medicine.* Oxford University Press; 2010.
77. Deresiewicz RL, Thaler SJ, Hsu L, Zamani AA. Clinical and neuroradiographic manifestations of eastern equine encephalitis. *N Engl J Med.* 1997; 336(26): 1867-74.
78. Johnson KM, Martin DH. Venezuelan equine encephalitis. *Adv Vet Sci Comp Med.* 1974; 18(0): 79-116.
79. Paredes A, Alwell-Warda K, Weaver SC, Chiu W, Watowich SJ. Structure of isolated nucleocapsids from venezuelan equine encephalitis virus and implications for assembly and disassembly of enveloped virus. *J Virol.* 2003; 77(1): 659-64.