مقاله مروری

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران

سال دهم ● شماره ۲ ● صفحات ۱۴۳ تا ۱۶۲ ● تابستان ۱۳۹۱

نگاهی نو به مشمشه، سلاح کهن بیولوژیک

حسام‌الدین اکبرین[۱]، *علیرضا باهنر[۲]، آراسب دباغ‌مقدم[۳]، زهرا بلوکی[۴]، سیدجواد حسینی‌شکوه[۵]

تاریخ اعلام وصول: ۱۳۹۰/۸/۲۵ تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۱۳۹۱/۱/۲۹

چکیده

سابقه و هدف: تلف شدن ببر وارداتی از کشور روسیه به ایران در دی‌ماه ۱۳۸۹ در باغ وحش ارم تهران، بحث‌های فراوانی را درباره مشمشه، این زئونوز قدیمی گشود. علت مرگ این ببر را مشمشه اعلام کردند و به دنبال آن شیرهای باغ وحش ارم تهران به دلیل احتمال آلودگی به مشمشه معدوم شدند. مشمشه، یکی از سلاح‌های کهن بیولوژیک است که در گروه B طبقه‌بندی می‌شود.

مواد و روش‌ها: این مقاله یک مطالعه مروری می‌باشد که پس از جستجو در بانک‌های Medline, Scopus, ISI و Embase و سایت‌های OIE، CDC و WHO تهیه شده و اطلاعات تا لحظه چاپ به روز شده است. از پایگاه اطلاع‌رسانی جهاد دانشگاهی (SID) و MAGIRAN نیز استفاده‌های فراوان شده است. جستجوی کتابخانه‌ای برای جمع‌آوری گزارش‌ها از کتب قدیمی و کتب خلاصه مقالات کنگره‌ها نیز انجام شد. سعی شده است تمامی و خلاصه مقالات معتبر خارجی و داخلی مرتبط مرور شود.

یافته‌ها: بیوتروریسم، به‌صورت رهاسازی عمدی عوامل بیولوژیک یا سموم، به‌منظور آسیب‌رساندن یا از بین بردن انسان‌ها، حیوانات یا گیاهان که در نهایت منجر به ایجاد ترس در دولت یا جمعیت غیرنظامی برای دستیابی به موفقیت‌های سیاسی یا اجتماعی بیشتر می‌شود؛ تعریف شده است. در جنگ جهانی اوّل، ارتش آلمان به آلوده کردن علوفه دام‌هایی که برای متفقین ارسال می‌شده است پرداخته، گوسفندانی را که از رومانی به روسیه ارسال می‌شده‌اند با باسیل آنتراکس و بورخولدریا مالئی (عامل مشمشه)، آلوده کرده است و دست به آلوده کردن ۴۵۰۰ رأس قاطر متعلق به سواره نظام فرانسه با بورخولدریا مالئی زده است. ژاپن در سال‌های ۱۹۴۵-۱۹۳۲ در شهر مَنچوری چین، اهداف مرتبط با جنگ‌های بیولوژیک خود را در زندانیان این شهر به آزمون می‌گذارد و زندانیان را پس از آلوده کردن به بورخولدریا مالئی و سایر عوامل عفونت‌زا مورد مطالعه قرار داده، تعدادی از شهرهای کشور چین را مورد حملات بیولوژیک قرار می‌دهد. هدف از نگارش این مقاله، مروری همه جانبه و سیستماتیک بر جنبه‌های نظامی مشمشه به عنوان یکی از سلاح‌های بیولوژیک بالقوه است.

بحث و نتیجه‌گیری: از آن‌جا که در بسیاری از همه‌گیری‌های بیماری‌های عفونی و به‌ویژه همه‌گیری‌های با منبع مشترک و اپیدمی‌های ناشی از بیوتروریسم، ممکن است در ساعات و روزهای اول بروز بیماری، همه نیروها و امکانات صرف اقدامات تشخیصی و درمانی شود و ترس و اضطراب موجود مانع از مدیریت صحیح بحران شود و در نتیجه فعالیت‌های علمی - پژوهشی لازم و مبتنی بر اصول به‌درستی صورت نپذیرد، لذا شناخت شرایط و آمادگی برای مقابله با چنین پیشامدهایی امری ضروری و اجتناب ناپذیر به نظر می‌رسد. در چنین شرایطی همکاری نزدیک وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، سازمان دامپزشکی کشور، سازمان‌های نظام پزشکی و دامپزشکی، نیروهای نظامی و امنیتی، به رفع هر چه سریع‌تر معضل کمک شایانی خواهد کرد.

کلمات کلیدی: مشمشه، سلاح بیولوژیک، ایران، زئونوز، بورخولدریا مالئی

۱- پژوهشگر، ایران، تهران، دانشگاه تهران، دانشکده دامپزشکی، عضو انجمن علمی- دانشجویی اپیدمیولوژی دانشگاه تهران

۲- دانشیار ، ایران، تهران، دانشگاه تهران، دانشکده دامپزشکی، بخش اپیدمیولوژی و بیماری‌های قابل انتقال بین انسان و حیوان (*نویسنده مسئول)

تلفن: ۶۱۱۱۷۰۵۶ آدرس الکترونیک: abahonar@ut.ac.ir

۳- مربی، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی آجا، گروه پزشکی اجتماعی و بهداشت

۴- پژوهشگر، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده دامپزشکی، عضو انجمن علمی- دانشجویی اپیدمیولوژی دانشگاه تهران

۵- استادیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی آجا، گروه بیماری‌های عفونی

www.SID.ir

مقدمه

تعاریف متفاوتی برای بیوتروریسم ارائه شده است. به طور کلی بیوتروریسم را می‌توان به‌صورت "سوء استفاده از عوامل زیست‌شناختی و میکروبی مختلف یا فراورده‌های آن‌ها به منظور ارعاب یا کشتار انسان‌ها و نابودی دام‌ها و گیاهان مفید" تعریف نمود. اعمال بیوتروریستی در سطح محدود از دیرباز سابقه داشته است ولی در حال حاضر در سطح وسیعی در محافل پزشکی و دامپزشکی مطرح گردیده است (۱، ۲). تعریف دیگر بیوتروریسم به صورت "رهاسازی عمدی عوامل بیولوژیک یا سموم به‌منظور آسیب رساندن یا از بین بردن انسان‌ها، حیوانات یا گیاهان که در نهایت منجر به ایجاد ترس در دولت یا جمعیت غیرنظامی برای دستیابی به موفقیت‌های سیاسی یا اجتماعی بیشتر می‌شود" بیان شده است (۳).

سلاح (جنگ افزار) بیولوژیک (Biological Weapon) عبارتست از وسیله‌ای که به‌منظور انتشار عمدی ارگانیسم‌های مولد بیماری یا فراورده‌های آن‌ها توسط غذا، آب، حشرات ناقل یا به‌صورت افشانه (آئروسل) بـه کار برده می‌شـود و جنگ بیولوژیک (B. War) عبارتست از استفاده از عوامل بیولوژیک، اعم از باکتری‌ها، ویروس‌ها، گیاهان، حیوانات و فراورده‌های آن‌ها به منظور اهداف خصمانه ولی در عمل، واژه «بیوتروریسم» را هم به معنی ارعاب و هم به مفهوم جنگ بیولوژیک، به کار می‌برند (۴).

هرچند بیوتروریسم، یکی از معضلات نوپدید بهداشت عمومی و عامل تهدید کننده کنترل عفونت به حساب می‌آید و طی دهه آخر قرن بیستم، واژه‌های مرتبط با آن مانند حمله بیولوژیک (B. Attack)، سلاح بیولوژیک، دفاع بیولوژیک (B. Defense) و آموزش دفاع بیولوژیک (Education Biodefense) برای اولین بار به فرهنگ واژه‌های پزشکی و بهداشت افزوده شد ولی واقعیت این است که افکار و اعمال بیوتروریستی همواره در اقوام مهاجم، افراد افزون‌طلب و رقبای سیاسی–اقتصادی از یک طرف و افکار مدافعه‌گرانه یا تلافی جویانه در افراد، ارتش‌ها و دولت‌ها و شخصیت‌های مورد تهدید، از طرف دیگر، از هزاران سال قبل وجود داشته و گاهی ظاهر افسانه‌گونه و باورناکردنی به خود گرفته است (۴، ۵). حدود ۶۰۰ سال قبل از میلاد آتنی‌ها منبع آب شهر Kirrha را با توکسین مشتق شده از گیاه خریق (Hellbore) از خانواده آلاله آلوده کردند. در کتاب «ذخیره خوارزمشاهی» نوشته دانشمند بزرگ ایرانی سید اسماعیل جرجانی، کتاب «قانون در طب» ابن سینا و کتاب « تاریخ پزشکی ایران و سرزمین‌های خلافت شرقی» دکتر الگود، اشاراتی به استفاده از زهر «هند گیاه البیش» برای آسیب رسانی به دشمن شده است. بسیاری از رهبران و شخصیت‌های مذهبی جهان نیز در طول تاریخ با مواد بیولوژیک به قتل رسیده‌اند (۱).

در قرن چهاردهم میلادی نیروهای مهاجم تاتار با پرتاب اجساد قربانیان طاعون به داخل شهر Kaffa باعث ابتلا و کشتار تعداد زیادی از اهالی شهر گردیده، ژاپن در جنگ جهانی دوم و شوروی سابق به هنگام محاصره شهر استالینگراد به‌وسیله آلمان‌ها، در سطح وسیعی از سلاح‌های بیولوژیک استفاده کردند. در سال‌های ۱۷۶۷–۱۷۵۴ در حمله فرانسوی‌ها به سرخپوستان بومی آمریکا نیروهای انگلستان با چهره‌ای به‌ظاهر بشردوستانه به کمک سرخپوستان بومی برخاسته، با اهدای ملحفه، دستمال و پارچه‌های آغشته به ویروس آبله به آنان، عده زیادی را به کام بیماری و مرگ می‌کشند. طی جنگ جهانی اوّل، ارتش آلمان به آلوده کردن علوفه دام‌هایی که برای متفقین ارسال می‌شده است پرداخته، گوسفندانی که از رومانی به روسیه ارسال می‌شده‌اند را با باسیل آنتراکس و بورخولدریا مالئی (عامل مشمشه) آلوده می‌کند و دست به آلوده کردن ۴۵۰۰ رأس قاطر متعلق به سواره نظام فرانسه با بورخولدریا مالئی می‌زند (۴، ۶). دام‌های آرژانتینی که قرار بود مورد استفاده نیروهای متحدین قرار گیرند؛ به عوامل باسیلوس آنتراسیس و بورخولدریا مالئی آلوده گردیدند که در نتیجه بیش از ۲۰۰ رأس قاطر در فاصله سال‌های ۱۹۱۷ تا ۱۹۱۸ از بین رفتند (۷). ژاپن در سال‌های ۱۹۴۵–۱۹۳۲ در شهر مَنچوری چین، اهداف مرتبط با جنگ‌های بیولوژیک خود را در زندانیان این شهر به آزمون می‌گذارد و زندانیان را پس از آلوده کردن به باسیل آنتراکس، منگوکوک، شیگلا، بورخولدریا مالئی، سالمونلا، ویبریو کلرا، یرسینیا پستیس، ویروس آبله و سایر عوامل عفونت‌زا مورد مطالعه قرار داده، تعدادی از شهرهای کشور چین را مورد حملات بیولوژیک، قرار می‌دهد (۴، ۶). پژوهش‌های ژاپنی‌ها به سرعت از علوم پایه به استفاده از زندانیان به‌عنوان "موش آزمایشگاهی" گسترش پیدا کرد. حداقل ۱۰۰۰۰ قربانی که بیشتر آن‌ها چینی بودند؛ در معرض ارگانیسم‌های ایجاد کننده بیماری‌هایی مانند: طاعون، آبله، سیاه زخم، تب زرد، تیفوس، تولارمی، هپاتیت، گانگرن

Archive of SID
www.SID.ir

گازی، وبا، کزاز، مشمشه، اسهال خونی، مخملک، انسفالیت کنه‌ای، دیفتری، پنومونی، حصبه، سل، بیماری‌های آمیزشی و سالمونلوز قرار گرفتند (۸،۹).

اغلب کشورهای صنعتی جهان و در رأس آن‌ها روسیه، آمریکا، انگلستان، فرانسه، ژاپن، آلمان و کانادا انواع سلاح‌های بیولوژیک را تولید و گاهی مورد استفاده نیز قرار داده‌اند. (جدول ۱) روسیه، انگلستان، فرانسه، ژاپن و آلمان از بورخولدریا مالئی (عامل مشمشه) به عنوان سلاح بیولوژیک استفاده کرده‌اند.

ژاپن در جنگ جهانی دوم و شوروی سابق هنگام محاصره شهر استالینگراد به‌وسیله آلمان‌ها در سطح وسیعی از سلاح‌های بیولوژیک استفاده کردند. در دهه‌های اخیر نیروهای انگلیس و آمریکا نیز بارها به تولید و مصرف سلاح‌های بیولوژیک و مدرنیزه کردن آن‌ها با بهره‌گیری از تکنولوژی جدید پرداخته‌اند. با توجه به این موضوع و اخبار و اطلاعات مبنی بر ساخت سلاح‌های بیولوژیک و استفاده از آن‌ها در برخی کشورها، سلامت و بهداشت عمومی جامعه جهانی تهدید شده است و با در نظر گرفتن این‌که عوامل مورد استفاده در بیوتروریسم بسیار متنوع می‌باشد، آمادگی در مهار بحران‌های محتمل بسیار ضروری است (۱).

عوامل سببی بیوتروریسم

سازمان جهانی بهداشت (WHO) عوامل مختلف باکتریایی، ریکتزیایی، ویروسی و قارچی مورد استفاده در بیوتروریسم را بر اساس سهولت انتقال، شدت ابتلا، مرگ و میر و احتمال دسترسی به عوامل بیولوژیک به سه دسته تقسیم نموده، که عبارتند از:

عوامل بیماری‌زای گروه A: به آسانی منتشر شده یا از فردی به فرد دیگر منتقل می‌شوند. موارد مرگ زیادی به بار می‌آورند و اثرات مهمی بر بهداشت عمومی می‌گذارند. این دسته از عوامل باعث ایجاد وحشت عمومی و از هم پاشیدگی نظام‌های جامعه می‌گردند و جهت جبران صدمات بهداشتی ناشی از آن‌ها و سازماندهی مجدد، به عملیات ویژه نیاز است. از این دسته می‌توان عوامل سیاه زخم، بوتولیسم، تولارمی، طاعون، آبله، تب‌های هموراژیک (ابولا، ماربورگ و آرژانتینی) و تب لاسا را نام برد.

عوامل بیماری‌زای گروه B: با سهولت نسبی انتشار می‌یابند، بیماری شدت متوسط و مرگ و میر پایینی داشته و نیاز به اقدامات تشخیصی خاص و نظارت بعدی دارند. این دسته شامل: عوامل تب Q، بروسلوز، مشمشه، آنسفالیت ونزوئلایی، آنسفالیت اسبی شرقی و غربی، سالمونلا، شیگلا دیسانتری، کلی باسیلوز (E.coliO۱۵۷:HV)، وبا، کریپتوسپوریدیم پاروم و بیماری‌های ناشی از توکسین‌های ریسین (از دانه کرچک)، اپسیلون (کلستریدیوم پرفرنژنس) و انتروتوکسین B استافیلوکوک می‌باشد.

عوامل بیماری‌زای گروه C: این گروه شامل عوامل بیماری‌زای نوپدیدی است که با بهره‌گیری از فناوری‌های مهندسی ژنتیک جهت

جدول ۱- کشورهای صنعتی جهان که از عوامل بیولوژیک به عنوان سلاح استفاده کرده‌اند

کشور استفاده کننده	نوع عامل											
	باسیلوس آنتراسیس	بروسلا	کلامیدیا پسی‌تاسی	مایکوباکتریوم توبرکلوزیس	بورخولدریا مالئی	توکسین تتانوس	ویبریو کلرا	یرسینیا پستیس	ویروس ابولا	ویروس تب خونریزی دهنده کره‌ای	توکسین بوتولینوم
روسیه	*	*	*		*	*	*	*		*	*
آمریکا	*	*		*				*		*	*
انگلستان	*			*	*	*	*	*		*	*
فرانسه	*	*		*	*			*		*	*
ژاپن	*			*	*	*	*		*	*	*
کانادا	*	*								*	
آلمان				*	*	*	*				

Archive of SID
www.SID.ir

تولید و انتشار انبوه و مقاوم‌سازی به انواع واکسن‌ها و پادزیست‌ها (Antibiotics) تغییر یافته‌اند. این دسته دارای قابلیت انتشار در سطح وسیع، کشندگی زیاد و اثرات تخریبی عظیم بر بهداشت جامعه را دارا می‌باشند. موارد موجود در این دسته شامل ویروس‌های گروه نیپا (Nipah)، هانتا، تب‌های هموراژیک منتقله به وسیله کنه، تب زرد و مایکوباکتریوم سل مقاوم به چندین دارو می‌باشند (۹،۱).

یک سلاح مناسب بیولوژیک باید دارای قابلیت اطمینان بالا، هدف‌گیری دقیق به سمت دشمن، قیمت نازل، تولید افشانه پایدار بوده و در ضمن باعث ایجاد همه‌گیری در سطح محدود شود که بر این اساس مناسب‌ترین سلاح‌های موجود عوامل مولد سیاه زخم، طاعون، تولارمی، بروسلوز، تبQ، انسفالیت‌های اسبی، تب‌های هموراژیک و آبله می‌باشد.

برای تشخیص افتراقی طغیان طبیعی و حمله بیولوژیک می‌توان با استفاده از اطلاعات جمع‌آوری شده بر حسب موارد در واحد زمان، منحنی همه‌گیری را که یکی از مهم‌ترین عوامل تفریق طغیان طبیعی و حمله عمدی می‌باشد؛ رسم نمود. در اغلب طغیان‌های طبیعی تعداد موارد ابتلا با گذر زمان به تدریج افزایش یافته و از آن‌جا که پس از تماس، اغلب افراد مصونیت حاصل می‌کنند، به تدریج از تعداد بیماران کاسته می‌شود. در حالی‌که در یک حمله بیولوژیک اغلب منبع ناگهانی نقطه‌ای (Point Source)، به همراه مواجهه ناگهانی و همزمان تمام افراد جامعه با عامل عفونت‌زا جلب توجه می‌کند و منحنی همه‌گیری در این موارد حالت فشردگی دارد و ممکن است در عرض چند ساعت یا چند روز به اوج خود برسد. با این حال منحنی همه‌گیری ناشی از بیوتروریسم ممکن است به طور کامل شبیه منحنی همه‌گیری‌های طبیعی باشد. لذا توصیه می‌شود جهت تشخیص هر چه سریع‌تر حملات بیولوژیک، وضعیت طبیعی، روند همیشگی و سایر کلیدهای تشخیصی، به‌ویژه کلیدهای اپیدمیولوژی بیماری‌های بومی هر منطقه مورد توجه قرار گرفته و از چنین همه‌گیری‌هایی مراقبت کامل به عمل آید (۴).

بسیاری از عوامل بیولوژیک که ممکن است مورد سوءاستفاده بیوتروریستی قرار گیرند؛ جزء عوامل مولد بیماری‌های قابل انتقال بین حیوانات و انسان (Zoonoses) می‌باشند که در صورت استفاده در جهت اهداف بیوتروریستی، علاوه بر آلوده کردن انسان‌ها، حیوانات حساس را نیز مورد تهاجم قرار داده و چه بسا این حیوانات خود منبعی برای انتشار آلودگی‌های بعدی و تداوم همه‌گیری می‌شوند. از این گذشته گاهی جنگ افزارهای بیولوژیک ساخته شده از عوامل مولد زئونوزها در درجه اول با هدف نابودی حیوانات به کار می‌روند یا سلاح‌های مورد بحث که به سوی انسان‌ها هدف‌گیری می‌شوند، چه بسا در درجه اول در طبیعت بین حیوانات حساس منتشر شده و در نهایت به انسان‌های در معرض تماس نیز منتقل می‌شوند.

در واقع ارتباط همه‌گیری‌های طبیعی زئونوزها با افزایش میزان موارد و حتی همه‌گیری‌های انسانی به اثبات رسیده است. برای مثال در سال ۱۹۹۵ میلادی ویروس آنسفالیت اسبی ونزوئلایی (VEE) در کلمبیا و ونزوئلا باعث ایجاد بیماری در تعداد زیادی اسب و حدود صد هزار نفر انسان گردید. تشخیص به موقع این بیماری‌ها توسط دامپزشکان، در رفع به‌هنگام خطر و جلوگیری از خسارات بیشتر و انتقال آن‌ها به جوامع انسانی کمک بسیار شایانی به سلامت مردم و حفظ بهداشت عمومی جامعه می‌نماید (۶). هر چند این بیماری از سایر عوامل باکتریایی بیوتروریستی دیگر مانند باسیلوس آنتراسیس، یرسینیا پستیس و فرانسیسلا تولارنسیس کمتر شناخته شده است ولی داشتن اطلاعات لازم به منظور مقابله در شرایط اضطراری و در حالت حمله بیوتروریستی احتمالی ضروری به نظر می‌رسد (۱۰).

مواد و روش‌ها

مقاله حاضر، یک مطالعه مروری می‌باشد که پس از جستجو در بانک‌های ISI, Scopus, Medline و Embase و سایت‌های OIE، CDC و WHO تهیه شده و اطلاعات تا لحظه چاپ به روز شده است. از پایگاه اطلاع‌رسانی جهاد دانشگاهی (SID) و MAGIRAN نیز استفاده‌های فراوان شده است. جستجوی کتابخانه‌ای برای جمع‌آوری گزارشات از کتب قدیمی و کتب خلاصه مقالات کنگره‌ها نیز انجام شد. سعی شده است تمامی مقالات و خلاصه مقالات معتبر خارجی و داخلی مرتبط مرور شود. در جستجو از کلمات کلیدی Glanders, Burkholderia mallei, Bioterrorrism و Bioweapon استفاده شده است.

یافته‌ها

تعریف

مشمشه یک بیماری فوق‌العاده واگیردار تک‌سمیان و مهم‌ترین

Archive of SID
www.SID.ir

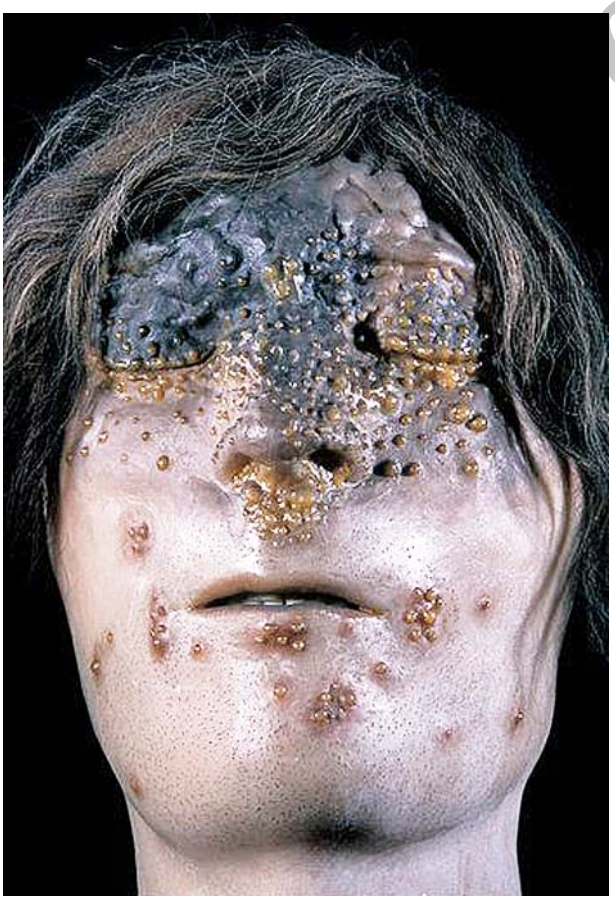
بیماری قابل انتقال بین انسان و حیوانات تک‌سمی (اسب، الاغ، قاطر و خرپوزه) است که توسط باکتری بورخولدریا مالئی (Burkholderia mallei) ایجاد و به انسان و سایر حیوانات منتقل می‌شود (۱۱، ۱۲).

تاریخچه

مشمشه که توسط بقراط شرح داده شده، مدت زمان زیادی است که به عنوان خطر شغلی برای مربیان اسب، دامپزشکان، قصابان و کارکنان آزمایشگاه‌ها مطرح است. مشمشه همراه با شاربن به عنوان اولین سلاح میکروبی به صورت پیشرفته در جریان جنگ جهانی اول (سال‌های ۱۹۱۸-۱۹۱۵ میلادی) توسط آلمان‌ها علیه اسب‌های ایالات متحده آمریکا، رومانی، اسپانیا، نروژ و آرژانتین به کار گرفته شد (۱۲، ۱۳).

مشمشه یکی از قدیمی‌ترین بیماری‌هایی بوده که انسان شناخته است. یونانیان باستان در نوشته‌های خود طی سال‌های ۴۵۰- ۴۲۵ قبل از میلاد به این بیماری اشاره کرده‌اند. یک قرن بعد، ارسطو این بیماری را ملیس (Melis) یا مالئوس (Malleus) – برگرفته از کلمه مالت (Mallet) به معنی چکش- که کلمه‌ای لاتین به مفهوم "بیماری بدخیم" است؛ نامید (۱۴و۱۵). وی از مشمشه حاد همراه با ریزش چرک خون آلود بینی که به اختلال‌های ریوی و مرگ می‌انجامد، یاد می‌کند (۱۶). مشمشه، به‌عنوان یک بیماری مسری در بین تک سمی‌ها به‌وسیله‌ی آپسیرتوس (Apsyrtus) در سال ۴۰۰ بعد از میلاد و وژتیوس (Vegetius) در سال ۵۰۰ بعد از میلاد شناخته شد. نامبردگان پزشکانی یونانی بودندکه درباره‌ی بیماری‌های دامی و به‌ویژه بیماری‌های شایع در بین اسب‌های ارتش، مطالبی نوشته‌اند. بیماری در خلال قرن دهم در کتاب «هیپیاتریکا» (Hippiatrica) و در قرن شانزدهم در کتاب «طب دامپزشکی» (Veterinaria Medicina) به‌وسیله‌ی روتل، رئیس دانشکده پزشکی دانشگاه پاریس توصیف گردید.

سولی سل (Solleysel)، سرپرست اصطبل لوئی چهاردهم فرانسه در بین سال‌های ۱۶۸۲-۱۶۶۷ میلادی بیان داشت که مشمشه از طریق هوا قابل انتقال است. در سال ۱۷۳۴ میلادی، کاسپار دوسوئینه سرایت بیماری را از طریق تماس مستقیم یا غیرمستقیم و در نتیجه‌ی آلودگی زین و یراق، آبشخور یا آخور مورد توجه قرار داد. اولین مدرسه دامپزشکی در فرانسه به دستور لوئی پانزدهم برای مطالعه روی طاعون گاوی و مشمشه اسب (به سبب مشکلات جدی در اسب‌های سواره نظام ارتش) در شهر لیون تأسیس شد و بسیاری از محققان در این مدرسه عالی به دلیل ابتلا به مشمشه جان باختند. ویبورگ (Viborg)، دامپزشک دانمارکی در سال ۱۷۹۷ میلادی شرحی از مشمشه انتشار داد که در آن قاطعانه به ماده عفونی موجود در ترشحات بینی، تاول‌ها و جراحات جلدی اشاره کرد. نامبرده، مشمشه (Glanders)، سُراجه و فارسی را نام‌های گوناگون یک بیماری در نظر گرفت که توسط تماس مستقیم و غیرمستقیم از طریق یراق، آخور و آبشخور انتقال می‌یابد. در سال ۱۸۳۶ یکی از دانشجویان دانشکده دامپزشکی آلفر پاریس به علت مشمشه فوت کرد (شکل ۱). در سال ۱۸۴۲ میلادی، وایت تریتیز (White treatise) در بررسی مشمشه بالینی نتیجه گرفت که بیماری مسری است. در سال ۱۸۶۸ میلادی گرلاخ (Gerlach) و بولینگر (Bollinger) نشان دادند که مشمشه تنها در نتیجه‌ی تماس مستقیم یا غیرمستقیم با حیوان آلوده ایجادمی‌شود. ایجاد آلودگی تجربی توسط رایر (Rayer)



شکل ۱- یکی از دانشجویان دانشکده دامپزشکی آلفر پاریس که در سال ۱۸۳۶ به علت مشمشه فوت کرد.

www.SID.ir

(۱۸۳۷ میلادی) و لبلانک (Leblanc) (۱۸۳۸) به‌طور قاطعانه ماهیت مسری بیماری را به اثبات رسانید. عامل بیماری از زمان جداسازی آن در سال ۱۸۸۲ میلادی (به‌وسیله‌ی لوفلر و شولتز در آلمان) از کبد و طحال اسب تلف شده از مشمشه حاد، به اسامی مختلفی نامیده شده است. باکتری بر روی محیط سرم خون جدا گردید و کشت حاصل به خوکچه هندی، خرگوش و موش صحرایی تزریق شد که جراحت‌ها قابل مقایسه با اسب را ایجاد نمود. از این جراحت‌ها، ارگانیسم به‌صورت خالص جدا گردید. در خلال همان سال، پژوهشگران فرانسوی (بوچارد (Bouchard)، چارین (Charrin) و کاپیتان (Capitan) باکتری مشابهی را در کشت مخلوطی از نمونه‌ی اسب جدا کردند. همانند تمامی باکتری‌های کشف شده در اواخر قرن نوزدهم، ارگانیسم به افتخار اسم کاشفان آن یا کسانی‌که با آن کار می‌کردند؛ نامیده شد و از این‌رو عامل مشمشه به اسامی لوفلر لامالئی (Loefflerella mallei)، فیفر لامالئی (Pfeifferella mallei)، مالئومیسس مالئی (Malleomyces mallei)، اکتینوباسیلوس مالئی (Actinobacillus mallei) و سپس سودوموناس مالئی (Pseudomonas mallei) نامیده شد. اسامی مترادف دیگر کورینه باکتریوم مالئی (Coryebacterium mallei)، مایکوباکتریوم مالئی (Mycobacterium mallei) و اغلب باسیلوس مالئی (Bacillus mallei) نیز به‌کار گرفته می‌شد. کشف تست تشخیص بیماری، یکی از اولین پیشرفت‌ها در کنترل بیماری در حیوانات بوده است. در سال ۱۸۹۰ میلادی، هلمان (Helman) در سن‌پطرزبورگ، کالنینگ (Kalning) در دورپات (Dorpat) و لئوناردپیر سون (Leonard pearson) در دانشگاه پنسیلوانیا، همگی مستقل از یکدیگر، مالئین را از کشت خالص تهیه کردند. مالئین در تزریق داخل پلکی حیوانات مبتلا به بیماری، واکنش التهابی و ترشح اشکی چشم را موجب می‌شود. تست مالئین (شکل ۲) بلافاصله جهت اسب‌های ارتش و حیوانات مناطق خشک شهری و بعدها در برنامه مهار (Control) رسمی مورد مصرف واقع شد. ایالات متحده و کانادا، چنین برنامه‌هایی را از سال ۱۹۰۵ میلادی و در اوایل دهه ۱۹۲۰ میلادی به‌کار گرفتند که تا حد وسیعی به ریشه کنی مشمشه منجر گردید. آخرین اسب راکتور (Reactor) در سال ۱۹۳۶ میلادی تشخیص داده شد و بعد از سال ۱۹۳۷ میلادی، بروز مشمشه در ایالات متحده یا کانادا دیده نشده است (۱۴، ۱۵، ۱۷و۱۸). طبق گزارش FAO/WHO/OIE در ۱۹۷۲ در کشورهای آفریقایی (اتیوپی

شکل ۲- آزمون مالئین داخل پلکی توسط دامپزشک ارتش آلمان (اقتباس از ۱۵)

و افریقای مرکزی)، آسیا و مغولستان وجود داشته و حتی در یونان و زمانی به‌صورت تک‌گیر (sporadic) در اسب دیده شد (۱۹). مشمشه در دوره‌ای در سراسر دنیا گسترش یافته بود که در بسیاری از کشورها از راه آزمایش و برنامه‌های کشتار ریشه‌کن شد و هم‌چنان در نیمکره‌ی غربی رخ نمی‌دهد. این بیماری از بریتانیا و دانمارک (۱۹۲۸)، ایرلند شمالی (۱۹۱۳)، فرانسه (۱۹۵۹)، آلمان (۱۹۵۵)، سوئد (۱۹۴۳)، سوئیس (۱۹۳۷)، روسیه (۱۹۴۰)، استرالیا و پرتغال (۱۹۵۳)، اسپانیا (۱۹۵۶) ریشه‌کن شد. در آفریقای جنوبی از سال ۱۹۴۵، ایالات متحده آمریکا از سال ۱۹۵۶، ژاپن از سال ۱۹۳۵ و استرالیا از سال ۱۸۹۱ موردی گزارش نشده است و هرگز در نیوزلند این بیماری رخ نداده است. مشمشه هم اکنون محدود به شیوع‌های استثنایی در ترکیه، سوریه، هند، برمه، افغانستان و چین است (۲۰). مشمشه، مهم‌ترین بیماری قابل انتقال بین انسان و تک‌سمی‌هاست که آن را از قدیم در ایران می‌شناخته‌اند. این بیماری به اسامی مختلفی، از قبیل: مشمش، مشمشه، خُنام، خنان، سُراجه (Farcinia)، غراجه (مشمشه جلدی) و غیره نامیده می‌شد. مشمش، واژه‌ای عربی به معنی زردآلو است و مشمشه یک دانه زردآلو را گویند. چون در این بیماری در قسمت‌های سطحی بدن، غده‌هایی با چرک زرد شبیه زردآلو تشکیل می‌شود؛ بیماری را مشمشه نامیده‌اند (۱۱، ۲۱و۲۲).

وضعیت بیماری در ایران

در سال ۱۲۹۸ شمسی، میزان آلودگی در ایران بسیار زیاد بود و بیماری در بیشتر مناطق به‌ویژه استرآباد، آذربایجان، کردستان،

Archive of SID
www.SID.ir

لرستان، خوزستان، فارس، تهران و اصفهان به‌شدت شیوع داشت و فقط کرمان و مکران از بیماری پاک بودند (۳۸). کارپانتیه‌ی فرانسوی که در سال‌های ۱۳۱۱-۱۳۰۷ هـ.ش. در ایران مشغول طبابت بود، از فراوانی بیماری مشمشه در اسبان ایران یاد می‌کند. در آن زمان آزمایش بین پلکی (مالئیناسیون) در اسبان ارتش انجام می‌گرفت. وی نسبت آلودگی را در اسبان عشایر ۴-۳ درصد و در اسبان ارتش ۳۵-۲۰ درصد می‌داند. در اصطبل‌های نظامی، آزمایش مکرر مالئین انجام می‌گرفت و اسب‌های آلوده را کشتار می‌کردند تا از تعداد مبتلایان کاسته شود. مشمشه، در افرادی که با اسب سروکار داشتند نیز سبب مرگ و میر می‌شد. قربانیان این بیماری کم نبودند و مشمشه را دردناک‌ترین بیماری انسان می‌دانستند. (شکل ۱) در قدیم، در دانشکده و ادارات دامپزشکی ایران چندنفر قربانی مشمشه شدند. با رواج اتومبیل و کم شدن کاربرد اسب در زندگی روزمره انسان، مشمشه انسانی نیز از ایران رخت بر بست. در سال ۱۳۵۲، آخرین آندمی (فراگیری محدود) مشمشه در "دِزلی" کردستان رخ داد. در این جریان حدود ۲۰۰ اسب و پنج نفر انسان تلف شدند (۳۹). از آن‌سال تا سال ۱۳۷۲ هیچ سابقه‌ای دال بر وجود بیماری در ایران وجود ندارد (۴۰، ۴۱). بازرگانی و همکاران دو کانون مشمشه را در اسبداری‌های اطراف اصفهان در زمستان سال ۱۳۷۲ و اواخر بهمن ۱۳۷۳ و شیوع مشمشه را در چند کانون پرورش و سوارکاری اسب در تهران در سال ۱۳۷۳ گزارش کردند (۴۲، ۴۳). در اوائل سال ۱۳۷۳ کانون‌های تک‌تک مشمشه در میان اسبان اصفهان و ناحیه ساوجبلاغ استان البرز ظاهر گردید. عامل بیماری در آزمایشگاه میکروب‌شناسی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران جدا شد و به سرعت مالئیناسیون در سایر اسب‌ها انجام گرفت. اسبان مبتلا معدوم شدند و بیماری خاموش گشت (۳۹، ۴۴). نقیبی و رجبی در یک بررسی در سال ۱۳۷۵ در ۷۵ رأس اسب منطقه‌ی سبزوار، آزمایش داخل پلکی انجام دادند که همگی آزمایش جلدی منفی داشتند. تمامی اسب‌های روستاهای مزبور در همان ناحیه به‌دنیا آمده و مورد استفاده قرار گرفته بودند و هیچ‌گونه خرید، فروش یا حمل و نقل توسط صاحبان آن‌ها صورت نگرفته و در نتیجه عامل مشمشه به این نواحی منتقل نشده بود (۴۵). در سال ۱۳۷۷، شکل مخفی مشمشه در اسب‌های مسابقه جزیره کیش شیوع یافت (۴۶). مظلومی و همکاران طی یک بررسی در سال ۱۳۸۲ از ۵۰ رأس اسب و ۱۰۰ رأس الاغ منطقه‌ی اهواز پس از انجام آزمایش داخل پلکی، نمونه‌های خون اخذ کردند. جهت تشخیص حضور پادتن ضد مالئین بر روی نمونه‌های سرمی جمع شده، آزمایش الایزای نقطه‌ای (Dot ELISA) انجام شد که همگی آزمایش جلدی منفی داشتند. از آن‌جا که در آزمایش ایمنی نقطه‌ای، عیارهای بالای ۱ به ۲۰۰ و بالاتر دیده نشد؛ نتیجه‌گیری شد که بین آزمایش جلدی انجام شده و ایمنی نقطه‌ای تطابق کافی وجود داشته و می‌توان آزمایش ایمنی نقطه‌ای را جایگزین آزمایش جلدی جهت تشخیص مشمشه در دام نمود (۴۷). موسوی در سال ۱۳۸۲، گزارش ابتلا و معدوم سازی دو رأس اسب مبتلا به مشمشه در شهرستان تفرش در استان مرکزی را منتشر نمود (۴۸). در سال ۱۳۸۵، تعداد ۱۷۲۵۱ نوبت سر مالئیناسیون در اسب‌های کشور (۵۰ درصد جمعیت هدف) انجام گرفت که ۳ رأس (۰/۰۱۷ درصد) مثبت اعلام شدند (۴۰). در سال ۱۳۸۶، تعداد ۱۶۶۹۵ نوبت سر مالئیناسیون در اسب‌های کشور (۵۰ درصد جمعیت هدف) انجام گرفت که ۲ رأس (۰/۰۱۲ درصد) مثبت اعلام شد (۴۱). عراقی سوره وقوع همزمان مشمشه و رابدومیولیز را در دو رأس قاطر ارجاعی به درمانگاه دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه در سال ۱۳۸۶ گزارش داد (۴۹). پرتوی و همکاران، در بررسی گزارش مبارزه با زئونوزها در شهرهای مختلف استان گیلان طی سال‌های ۱۳۸۶-۱۳۸۲، ۲۶۱۱ نوبت سر مالئیناسیون گزارش نمودند (۵۰). در دی‌ماه ۱۳۸۹ در باغ وحش ارم تهران یک قلاده ببر آمور نر سه سال و سه ماهه وارداتی از روسیه بر اثر ابتلا به مشمشه فوت شد و به دنبال آن شیرهای باغ وحش ارم تهران به علت ظن به مشمشه (وقوع نشانه‌های مشابه ببر از نه ماه قبل) و دو مورد تلفات و به منظور پیشگیری از گسترش بیماری معدوم شدند. منشأ آلودگی مصرف گوشت تازه الاغ فاقد تست مالئین و به طور احتمالی وارداتی از عراق و قطر توسط گوشتخواران باغ وحش اعلام شد (۵۱، ۱۳). گزارشی از ابتلا دو توله شیر به مشمشه در تیرماه ۱۳۹۰ منتشر شد که نه تکذیب و نه تأیید گردید. آخرین مورد ابتلا به مشمشه در حیات وحش در دنیا در شیرهای باغ وحش استانبول در سال ۱۹۸۶رخ داده است (۵۲).

سبب شناسی

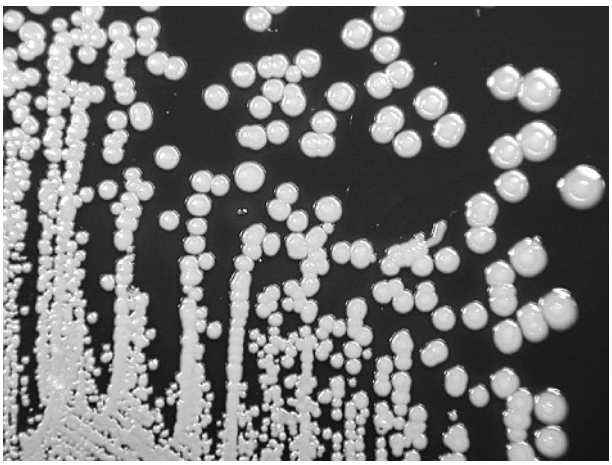
بورخولدریاها از قبل در جنس سودوموناس بودند اما در حال حاضر

Archive of SID
www.SID.ir

جنسی مستقل‌محسوب می‌شوند. دو گونه مهم آن بورخولدریا مالئی و بورخولدریا سودومالئی‌است. تک سمی آلوده، مخزن بورخولدریا مالئی است. ولی بورخولدریا سودومالئی درخاک و آب یافت می‌شود. بورخولدریا مالئی عامل مشمشه در تک سمی‌ها و انسان‌است. بورخولدریا سودومالئی عامل میلوئیدوز (شبه مشمشه) است که به طوراولیه جوندگان را مبتلا می‌کند. انسان و برخی از گربه‌سانان مثل شیر، مستعد ابتلا به مشمشه هستند و عفونت گاهی در سگ و گربه رخ می‌دهد. میلوییدوز در سگ و گربه گزارش شده است (۲۳، ۲۴). گوشتخواران ممکن است به سپتی‌سمی ناشی از بلع گوشت حیوانات مبتلا به‌مشمشه دچار شوند (۲۵، ۲۶و۲۷).

بورخولدریا مالئی، یک باکتری گرم منفی غیر متحرک، باریک و استوانه‌ای و غیر ترشی ناگزای (Acid Fast) اسیدفاست هستند. طول آن ۱/۵ و عرض آن ۰/۵ میکرومتر و اغلب با کناره‌های گرد است (شکل ۳). در شرایط هوازی و دمای بین ۴۱-۲۰ درجه سانتی‌گراد رشد آن به‌کندی صورت می‌گیرد. برای کشت باکتری از آگار معمولی یا محیط آبگوشت با pH بین ۷/۲-۶ استفاده می‌گردد (۲۸). این باکتری، کربوهیدرات‌ها را اکسیده کرده و هوازی اجباری است و بسیاری از جدایه‌های آن کاتالاز و اکسیدازشان مثبت است. برای رشد مطلوب نیاز است تا به محیط ۱ درصد گلیسرول اضافه شود. این باکتری در حیوانات مبتلا باعث ایجاد پادتن‌های رسوبی، آگلوتینین و ثبوت مکمل می‌گردد (۲۸، ۲۹). بورخولدریا مالئی یک باکتری سخت رشد نیست و به آسانی در محیط‌های آگار تریپتوز سویا و

شکل ۳- تصویر میکروسکوپ الکترونیک از بورخولدریا مالئی



شکل ۴- بورخولدریا مالئی در محیط کشت

آگار خوندار رشد می‌کند. در سطح محیط آگار گلیسرول به فاصله چند روز، پوششی کرم رنگ که صاف، مرطوب و چسبناک است (شکل ۴)، به‌وجود می‌آید. محیط کشت انتخابی جهت رشد این باکتری دارای هزار واحد پلی‌میکسین E، ۱۲۵۰ واحد باسیتراسین و ۰/۲۵ میلی‌گرم اکتیدیون در هر صد میلی‌لیتر است. دمای مناسب رشد ۳۷ درجه سانتی‌گراد و مدت زمان انکوباسیون ۴۸-۲۴ ساعت است. در این شرایط پرگنه‌های صاف، سفید تا کرم رنگ با قطر ۲-۱ میلی‌متر رشد می‌کنند. این باکتری در محیط ژلوز مک کانکی و نیز در ۴۲ درجه سانتی‌گراد قادر به رشد نمی‌باشد. از آن‌جا که در محیط‌های کشت امکان تغییر حدت وجود دارد؛ لذا جهت شناسایی واکنش‌های بیوشیمیایی همواره باید از نمونه‌های تازه استفاده شود (۲۳). باکتری، یک انگل اجباری در بدن دام است و در محیط خارج از بدن حیوان میزبان زنده نمی‌ماند. نسبت به حرارت حساس است ولی در مواد مرطوب به مدت ۳۰-۱۵ روز زنده می‌ماند. مقاومت آن نسبت به مواد ضدعفونی کننده رایج کم است (۲۸). باکتری به آسانی توسط نور، حرارت و ضدعفونی کننده‌های معمولی از بین می‌رود و به نظر نمی‌رسد که در محیط‌های آلوده بیش از شش هفته دوام یابد (۱۷، ۲۳و۲۸). بورخولدریا مالئی برخلاف بورخولدریا سودومالئی هوازی است. این باکتری غیر متحرک و وابسته به میزبان است و بر خلاف بورخولدریا سودومالئی در محیط خارج از میزبانش دوام نمی‌آورد. (۱۲، ۳۰و۳۱).

اپیدمیولوژی

از آن‌جایی که بیماری به ندرت در سراسر جهان و ایران رخ داده

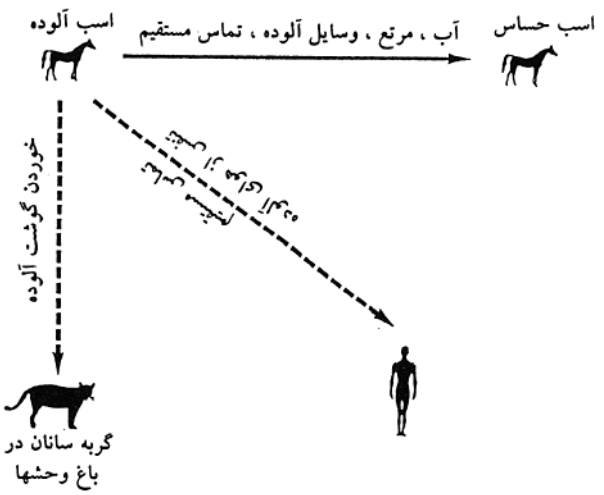
Archive of SID
www.SID.ir

است؛ اطلاعات جامع و کاملی در خصوص میزان‌های شیوع و بروز بیماری وجود ندارد و تنها گزارش‌های پراکنده‌ای در خصوص یافتن کانون‌های تک بیماری ثبت شده است. مشمشه با قرنطینه و سایر روش‌های مهاری در بیشتر کشورها ریشه‌کن شده است اما در خاورمیانه، آسیا، آفریقا و آمریکای جنوبی یک بیماری انزوتیک (Enzootic) به شمار می‌رود (۱۲).

مخزن: ریشه کنی موفقیت آمیز بیماری در همه قاره‌ها ثابت شده است و باکتری به‌جز اسبان مبتلا، مخزن طبیعی دیگری ندارد. در شرایط طبیعی عامل بیماری فقط در اسبان حساس، زنده و بیماری‌زا باقی می‌ماند (۳۲، ۳۳و۳۴).

راه انتقال: ورود عفونت به گله‌های اسب توسط حیوانات بیمار یا دارای عفونت پنهان صورت می‌گیرد. به‌طور عمده در نتیجه انتقال مستقیم، اغلب ابتدا اسبانی که با حیوانات بیمار تماس دارند؛ مبتلا می‌گردند. چون بیماری اغلب به شکل پنهان تبدیل می‌گردد یا نشانه‌ها به‌طور مشخص بروز نمی‌کنند، لذا حاملان اغلب به‌مدت طولانی منبع آلودگی باقی می‌مانند. در شرایط طبیعی به طور معمول آلودگی به‌صورت خوراکی از طریق غشا مخاطی لوله گوارش و به‌ندرت توسط ملتحمه چشم و از طریق زخم‌های پوستی یا مجرای تنفسی ایجاد می‌گردد. باکتری توسط غذا یا آب آلوده وارد بدن می‌شود. بنابراین هنگامی‌که حیوانات به‌صورت گروهی تغذیه می‌شوند؛ شرایط نامساعد پیش می‌آید. باکتری از محل ورود، به گره‌های لنفاوی می‌رود و در آن‌جا تکثیر می‌یابد. سپس انتشار باکتری توسط خون و لنف صورت می‌گیرد. بیماری اغلب در پاییز و زمستان دیده می‌شود. شرایط نامساعد غذایی، پرورشی و صدمات بدنی منجر به بروز نشانه‌های بالینی و موارد شدید بیماری می‌گردند. جابه‌جایی مکرر بین گله‌ها، سیر همه‌گیری را شدت می‌بخشد اما مشمشه تمایل به نسبت کمی به گسترش دارد. انسان از راه تماس با حیوانات آلوده مبتلا می‌شود. انتقال آلودگی از انسان به انسان امکان‌پذیر است اما به‌ندرت انجام می‌شود (۲۸).

جمعیت میزبان: در شرایط طبیعی، مشمشه در دام‌های تک سمی بروز می‌کند. الاغ نسبت به این بیماری حساس‌تر از اسب و قاطر است و اغلب به شکل حاد به بیماری مبتلا می‌شود. در قاطر شکل تحت حاد بیشتر بروز می‌کند و در اسب بیشتر به‌صورت مزمن و پنهان دیده می‌شود. ولی هریک از دام‌های مذکور ممکن است به‌اشکال مختلف این بیماری دچار شوند. گوشتخواران به‌ویژه خانواده گربه‌سانان در برابر عامل بیماری حساسند و در اثر خوردن گوشت حیوانات مبتلا، اغلب به شکل حاد و تحت حاد بیماری دچار می‌شوند. بدین‌جهت گاهی در باغ‌وحش‌ها در بین شیر، ببر و سایر گوشتخواران گربه سان، در اثر مصرف گوشت تک سمی‌ها بیماری بروز می‌کند (شکل ۵). انسان نیز نسبت به این بیماری حساس است ولی نشخوارکنندگان، پرندگان، خوک و موش صحرایی در مقابل آن مقاوم می‌باشند. عفونت گاهی در سگ، گوسفند، بز و شتر نیز اتفاق می‌افتد (۲۳، ۲۹و۳۵). مشمشه به‌طور طبیعی در شتر خیلی نادر است؛ اما در صورت ابتلا، از شتر به شتر، از شتر به اسب و از شتر به زرافه منتقل می‌شود (۳۶). در آزمایشگاه، خوکچه هندی حساس‌ترین حیوان آزمایشگاهی نسبت به این باکتری است ولی موش، خرگوش و گربه را نیز می‌توان به‌آسانی به‌وسیله‌ی تزریق باکتری مبتلا کرد. در آزمایشگاه می‌توان حیوانات حساس را از راه تزریق جلدی، داخل صفاقی یا داخل وریدی مبتلا ساخت (۳۵). استنشاق و تماس (تلقیح) از راه پوست نیز از راه‌های انتقال عفونت می‌باشند. ترشح‌های لوله‌های تنفسی و پوستی به شدت عفونی هستند. بورخولدریا مالئی نسبت به بورخولدریا سودومالئی پتانسیل بیشتری برای انتقال زئونوتیک دارد و از نظر آلودگی حاصل از کارهای آزمایشگاهی نیز خطر بیشتری ایجاد می‌کند. دوره انکوباسیون این باکتری (به طور مثال از طریق استنشاق) ۱ تا ۲ روز تا چندین ماه بوده و در صورت ابتلا به ملیوئیدوز، درگیری دوباره از کانون قدیمی حتی بعد از سال‌ها گزارش شده است (۱۲). در انسان بیماری



شکل ۵- نمای شماتیک از روش انتقال مشمشه (اقتباس از ۶۹)

Archive of SID
www.SID.ir

به‌صورت انفرادی به‌خصوص در گروه‌های شغلی اتفاق می‌افتد و مزمن است (۲۸). بیماری به‌آسانی به انسان قابل سرایت می‌باشد و در ۹۵ درصد موارد درمان نشده به مرگ منجر می‌شود. آخرین مورد انسانی مشمشه در انگلستان در سال ۱۹۲۸ میلادی رخ داد اما احتمالا بسیاری از موارد تحت بالینی به‌علت مصرف غیر علمی پادزیست بدون کشت نمونه مشاهده یا تشخیص داده نشده است (۳۷). در انسان بیماری اغلب کشنده است و موارد آن در افرادی که در تماس نزدیک با دام آلوده هستند، مثل پرورش دهندگان اسب اتفاق می‌افتد. گرچه مشمشه زمانی گسترش وسیعی داشت، ولی امروزه به اروپای غربی، چین، هند و عراق محدود می‌باشد (۲۳). هر چند که تفاوت‌های قابل توجهی در مستعد بودن افراد مختلف به بورخولدریا مالئی وجود دارد ولی در کل افراد مبتلا به دیابت برای ابتلا و پیشرفت بیماری مستعدترند (۱۲).

چگونگی انتقال بیماری

دام‌های مبتلا و یا حامل، عمده‌ترین وسیله‌ی انتشار بیماری به‌شمار می‌روند. میکروب مشمشه توسط ترشحات بینی و بزاق و یا ترشح زخم‌های پوست و یا از راه حیوانات تلف شده محیط را آلوده می‌سازد. مواد غذایی و آب آلوده، همچنین اصطبل، آخور، لوازم تیمار از عادی‌ترین وسایل انتقال می‌باشند. در شرایط طبیعی، عامل بیماری ممکن است از راه مجاری گوارشی، تنفس و یا مخاط چشم وارد بدن شود. به‌وسیله‌ی خراش‌های پوست نیز ممکن است بیماری منتقل شود (۱۲، ۵۳). در صورت استفاده از بورخولدریا مالئی به صورت ذرات معلق در هوا، به‌عنوان سلاح بیولوژیک مؤثر خواهد بود (۵۴).

بیماری‌زایی

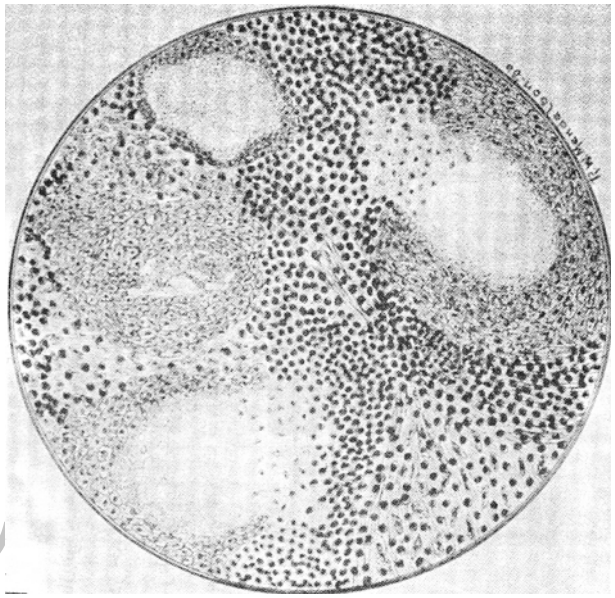
از لحاظ بیماری‌زایی شباهت‌های زیادی با بورخولدریا سودومالئی وجود دارد و کپسول پلی‌ساکاریدی خارج یاخته‌ای بورخولدریا مالئی عامل تعیین کننده مهم حدت محسوب می‌شود. (۵۵، ۵۶). عامل مشمشه در بیشتر موارد به‌وسیله‌ی جدار روده‌ها جذب می‌شود و از راه خون به ریه می‌رسد و جراحت‌های مشخص این بیماری را تولید می‌کند. در اثر آماس ریه در بافت این عضو منتشر و از راه حبابچه‌های ریوی با ترشحات بینی به خارج دفع می‌شود و قسمت‌های مختلف دستگاه تنفس را آلوده می‌سازد. همچنین ممکن است از راه خون در مخاط‌ها و بافت زیرجلدی انتشار یابد و آثار بیماری را در آن‌جا تولید کند (۳۵، ۵۷و۵۸).

اشکال مزمن بیماری در اسب عملاً کانون‌های بسیار خطرناکی در انتشار بیماری محسوب می‌شوند. پاره شدن ضایعات مزمن ندولی ریه باعث گسترش عفونت به قسمت‌های فوقانی دستگاه تنفس و دهان می‌گردد. در اشکال حاد بیماری، تهاجم باکتری اغلب از دیواره روده اتفاق می‌افتد و سپتی‌سمی بروز می‌کند. در اشکال مزمن، باکتریمی اتفاق می‌افتد. موضعی شدن عفونت اغلب در ریه‌هاست ولی پوست و مخاط بینی نیز امکان دارد درگیر شوند. روند بیماری‌زایی بدین‌صورت است که بعد از بروز عفونت، باکتری به مخاط ناحیه بینی–حلقی و روده نفوذ می‌کند و وارد جریان لنف موضعی می‌گردد و از آن‌جا در قسمت‌های مختلف بدن موضع می‌گیرد. ندول‌ها ممکن است در کانال‌های لنفی تشکیل و سپس ضخیم گردند. ندول‌های متورم زخم می‌شوند و از آن‌ها ترشح‌های چرکی زرد رنگ عسل مانند خارج می‌گردد که حاوی بورخولدریا مالئی است. این شکل از بیماری به نام سُراجه یا فارسی مشهور است. بعد از پخش باکتری از طریق جریان لنف، ارگانیسم وارد جریان خون شده و در ریه‌ها جای می‌گیرد. شکل دیگری از حالت مزمن بیماری که توأم با آبسه می‌باشد نیز ممکن است مشاهده شود (۲۳، ۵۹).

نشانه‌های بیماری در تک‌سمی‌ها: به‌طور کلی آثار مشمشه بیشتر در دستگاه تنفس و پوست دام ظاهر می‌شود. قبل از کشف عامل بیماری تصور می‌شد که شکل تنفسی و پوستی، هر یک بیماری جداگانه‌ای است به همین دلیل شکل تنفسی را مشمشه (Glanders) و شکل پوستی را سُراجه (Farcina) می‌نامیدند ولی بعدها معلوم شد که هر دو، تظاهرات یک بیماری هستند. مشمشه ممکن است به‌صورت حاد یا مزمن بروز کند (۲۹، ۶۰). شناخت بیماری در اسب‌ها برای درک قابلیت ژئونوتیک بودن بیماری و انتقال آن به انسان‌ها اهمیت به‌سزایی دارد. در مشمشه حاد اسب‌ها، تب با زخم‌ها و ندول‌های نکروتیک در کانال‌های بینی همراه است که باعث ترشح‌های فراوان زرد چسبناک و عفونی می‌گردد. ندول‌های لنفاوی گردن و ناحیه مدیاستین بزرگ شده و ذات‌الریه با آبسه‌های ندولی و انتشار به اندام‌های داخلی با زوال پیشرونده (Progressive Deterioration) همراه می‌شود. در مشمشه‌های جلدی (معروف

Archive of SID
www.SID.ir

به فارسی) آبسه‌های پوستی یا ندولی لنفاوی (با قطر ۰/۵ تا ۲/۵ سانتی‌متر) و زخم حاصل از این‌ها منجر به ترشح‌های چرکی و عفونی زرد و روغنی می‌شود (۱۲، ۶۱). در بیوپسی بافت‌های دارای جراحت‌های گرانولوماتوز، توده‌هایی از یاخته‌های اپی‌تلیوئید با نکروز مرکزی و در پالایش لکوسیتیک فراوان یاخته‌های غول پیکر مشاهده می‌شود. (شکل ۶)



شکل ۶- بیوپسی بخشی از نسوج که جراحات گرانولوماتوز را نشان می‌دهد. توده‌هایی از یاخته‌های اپی‌تلیوئید با نکروز مرکزی و در پالایش لکوسیتیک فراوان یاخته‌های غول پیکر مشاهده می‌شود (اقتباس از ۶۵)

چهره‌های بالینی بیماری در انسان: مشمشه در انسان مانند ملیوئیدوز به صورت حاد و مزمن بروز می‌کند که بسته به راه آلودگی، دوز تلقیحی (دریافتی) و عوامل خطر میزبان، نشانه‌های بیماری ظهور می‌یابند. با استنشاق باکتری‌های موجود (تلقیح تنفسی)، بیماری به صورت حاد و تب دار همراه با نکروز اولسراتیو شاخه‌های نای و نایژه و ترشح‌های مخاطی چرکی درگیر کننده بینی، لب‌ها و چشم‌ها رخ می‌دهد. درد یا برونکوپنومونی، لنفادنوپاتی گردن و ناحیه مدیاستین، زخم‌های پوستولی در پوست و سپتی‌سمی و انتشار عفونت به سایر اندام‌های داخلی از نتایج بعدی ابتلا می‌باشد. به طوری که از قبل دیده شده است بدون پادزیست درمانی، مرگ اغلب پس از ده روز رخ می‌دهد اما یک بیماری ریوی مزمن‌تر نیز ممکن است بعد از استنشاق بورخولدریا مالئی اتفاق افتد. بعد از تلقیح از راه پوست، ندول‌های پوستی موضعی ظاهر و پس از مدتی چرکی می‌شوند. لنفادنوپاتی موضعی رخ می‌دهد که اغلب با تب، سختی (Rigors) و بی‌قراری همراه است. لنفادنوپاتی موضعی بسیار رایج‌تر از ملیوئیدوز است. ندول‌های لنفاوی ناحیه نای و آبسه‌های چرکی شده در ندول‌های لنفاوی در بیماران درمان نشده بعد از چندین هفته رایج می‌باشد. انتشار ظرف ۱ تا ۴ هفته تقریباً به تمام بافت‌های بدن ممکن است رخ دهد (شکل‌های ۷، ۸، ۹و ۱۰). آبسه‌های طحال و کبد (شکل ۱۱)، پنومونی، آبسه‌های شش، ندول‌های پرده جنب و آبسه‌های چندتایی زیرجلدی و روی ماهیچه‌ها نیز از نشانه‌ها و نتایج رایج بیماری به شمار می‌روند. درگیری دستگاه عصبی مرکزی نیز ممکن است رخ دهد (۱۲، ۶۲، ۶۳و۶۴).

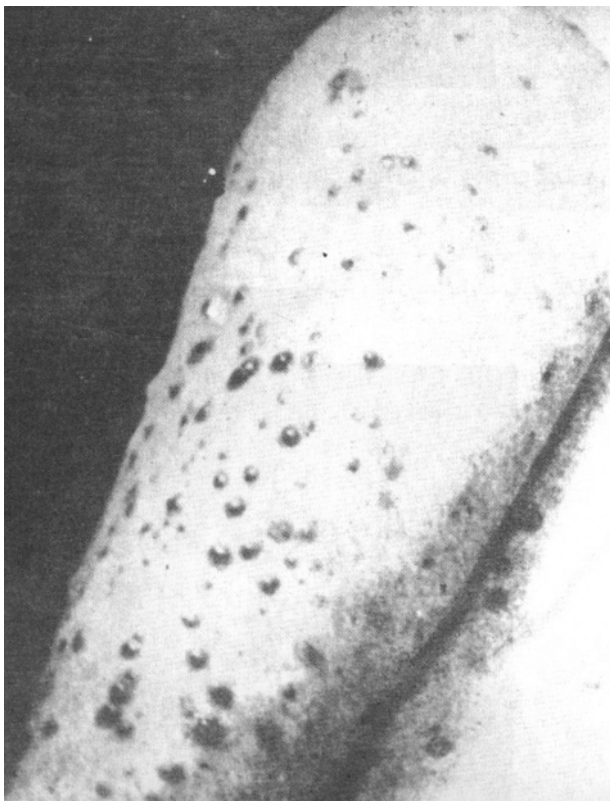
در انسان در کل تب وجود دارد. بیماری و دردهای عضلانی و مفصلی اغلب به ذات‌الریه، ذات‌الجنب (Pleuresy) و وجود عفونت خون (Pyaemia) می‌انجامد. سلولیت با ندول‌های دردناک در پوست و مخاط بینی وجود دارد که همراه با ترشح‌های چرکین است. بیماری درمان نشده در اغلب موارد در عرض ۱۰ روز تا ۳ هفته به مرگ منجر می‌شود. اگرچه شکل مزمن بیماری ممکن است رخ دهد که در آن تشکیل آبسه‌ها در پوست، مفاصل و عضلات، حادث می‌شود (۶۵). پیدایش گره‌ها و زخم‌های زیرپوستی در اندام‌ها و

شکل ۷- مشمشه انسانی، بیماری ظاهراً از اسبی که سبب مرگش مشخص نشده است؛ سرایت یافته است. عفونت در امتداد چشم تظاهر پیدا کرده و جراحات چشم را به‌وجود آورده و بعد از آن ترشحات بلغمی چرکین و قرحه‌ای شکل گرفته است (اقتباس از۶۵)

www.SID.ir

شکل ۸- مشمشه انسانی، بیماری به طور مستقیم از اسب گرفته شده است (اقتباس از ۶۵)

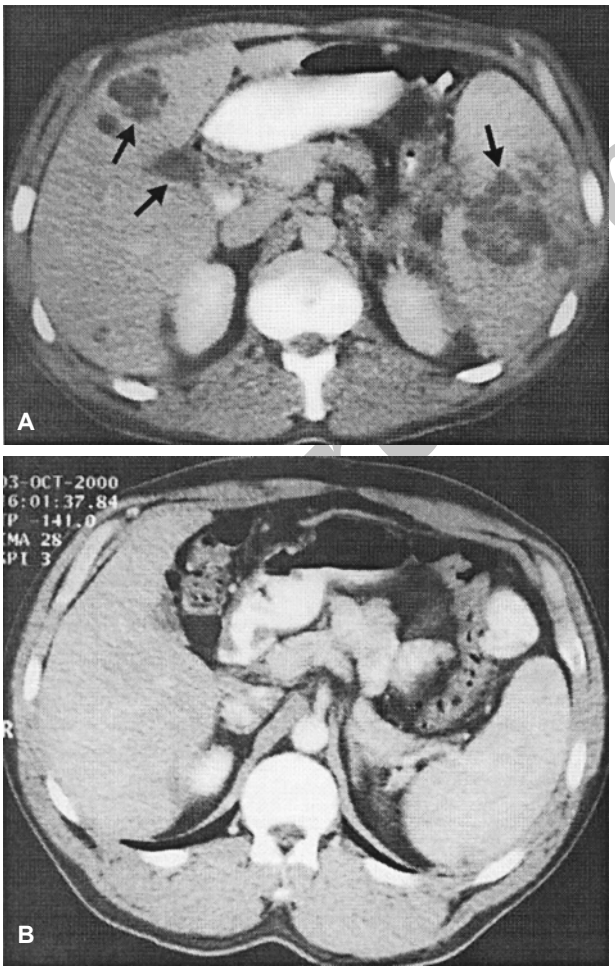
تهیگاه همراه با قطور شدن مجاری لنفاوی به‌صورت «لوله‌ی چپق» و بزرگ‌شدن گره‌های لنفی موضعی نیز گزارش شده است. ممکن



شکل ۹- تظاهرات تاولی روی بازوان انسان ناشی از یک مورد مشمشه عمومی (اقتباس از ۶۵)

شکل ۱۰- تظاهرات پیشرفته بیماری ناشی از یک مورد مشمشه عمومی

است گره‌های بیشتری در طول مسیر سپید رگ‌های لنفی تکوین یابند (۶۶). دردهای روماتیسمی هم در انسان گزارش شده است (۶۷). در انسان دوره‌ی نهفتگی بیماری اغلب از یک تا ۱۴ روز گزارش شده است. اما در برخی موارد دیده شده است که بیماری به‌آهستگی پیشرفت می‌کند و حتی تا چند سال هم طول می‌کشد و سپس نشانه‌ها ظاهر می‌شوند. پیشرفت بیماری حاد یا مزمن است. در حالات



شکل ۱۱- سی‌تی اسکن کبد و طحال بیمار مبتلا به مشمشه قبل (A) و بعد از درمان (B) که از طریق آزمایشگاهی مبتلا شده است. در تصویر A آبسه (فلش‌ها) در کبد و طحال بیمار مبتلا و در تصویر B از بین رفتن آبسه‌ها دیده می‌شود (اقتباس از ۶۲)

www.SID.ir

تحت بالینی، بیماری فقط در کالبدگشایی تشخیص داده می‌شود. در مورد انسان و حیوانات باکتری در ریه‌ها، حلق، حنجره، نای و مخاط بینی جایگزین می‌شود. هم‌چنین آبسه‌های داخلی ریه‌ها با ترشح و خلط در شکل حاد بیماری و ترشحات مخاطی و چرکی از بینی دیده می‌شود. در شکل مزمن بیماری، جراحت‌های گرهی و دانه دانه‌ای در ریه‌ها وجود دارند. جراحت‌های قرحه‌ای روی مخاط بینی و گاهی حلق و حنجره دیده می‌شود. روی پوست در محلی که عامل بیماری به احتمال از آن‌جا به‌بدن نفوذ کرده‌است، تورم پوست به‌صورت وزیکول قرحه‌ای همراه با تورم مجاری و گره‌های لنفاوی دیده می‌شود (۶۸، ۶۹). سن تقریباً ۵۰ درصد بیماران مبتلا به مشمشه ۴۰-۲۰ سال است. بیماری در زنان کمیاب است و این موضوع به طور حتم به خاطر تماس کمتر آنان با منابع عفونت می‌باشد (۷۰).

تشخیص

تشخیص قطعی مشمشه با کشت مثبت بورخولدریا مالئی حاصل می‌شود. برای این منظور، خون، خلط، ادرار، اکسودا و چرک مترشحه از آبسه‌ها و ضایعات پوستی باید در یک محیط کشت استاندارد کشت داده شوند. باکتری اغلب در اکسودا و چرک بسیار اندک است و از لحاظ ریخت شناسی از بورخولدریا سودومالئی غیر قابل افتراق است. همچنین تشخیص قطعی به‌وسیله آزمایش‌های پادتن درخشان مستقیم (DFA)، ثبوت مکمل (Complement Fixation)، آگلوتیناسیون، الایزا (ELISA) یا واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) صورت می‌گیرد. بعضی آزمون‌های تشخیصی موجود در بازار ممکن است بورخولدریا مالئی را با بورخولدریا سودومالئی اشتباه کنند. در این موارد آنالیز توالی ژنی RNA ریبوزومی ۱۶s یا آزمایش واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز اختصاصی بورخولدریا مالئی ممکن است برای تأیید تشخیص مورد نیاز باشد. آزمون مالئین که امروزه به طور گسترده در برنامه‌های مهار بیماری جهت تشخیص در حیوانات و با روش پیشرفته‌تر در انسان استفاده می‌شود؛ از حساسیت بالایی برخوردار نیست (۱۲، ۷۱، ۷۲و۷۳).

تشخیص بالینی در اسب فقط هنگامی امکان دارد که نشانه‌های اختصاصی در شکل بینی و پوستی بیماری اتفاق افتد. مشمشه جزِ بیماری‌هایی است که تشخیص آزمایشگاهی آن به‌دلیل خطراتی که برای انسان دارد؛ باید در آزمایشگاه طبق شرایط خاص صورت گیرد. بررسی‌های بافت شناختی پس از مرگ، تشخیص را در مدت کوتاهی میسر می‌سازد. اطلاعات باید به‌وسیله‌ی بررسی‌های باکتری‌شناختی و حیوانات آزمایشگاهی کامل گردد. ملیوئیدوز، گورم (نوعی عفونت استرپتوکوکی) و انواع دیگر ذات‌الریه از شکل بیماری بینی و لنفانژیت همه‌گیر، درماتوفیلوز و درماتومیکوزها از شکل پوستی بیماری باید مورد تشخیص افتراقی قرار گیرند. برای بررسی نمونه‌های بالینی یا آلوده کردن جوندگان در آزمایشگاه، تجهیزات و وسایل آزمایشگاه با سطح ایمنی زیستی(Biosafety۳ level ۳) مورد نیاز است (۲۸، ۷۴).

۱- جداسازی بورخولدریا مالئی

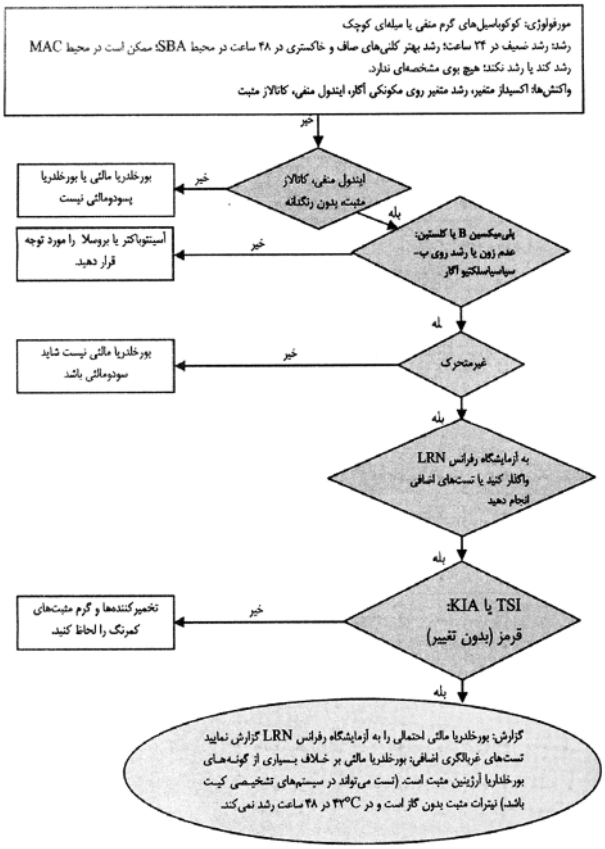
نمونه‌برداری جهت کشت بهتر است از قسمت‌هایی از اعضا که هنوز باز نشده و آلوده نیست؛ صورت بگیرد. جداسازی باکتری در موارد زیادی در مراحل اولیه بیماری مشکل است (۲۳). نمونه‌های مناسب شامل: خون، مغز استخوان، خلط، ترشح‌های آبسه و زخم می‌باشد. بورخولدریا مالئی باسیل کوچک و گرم منفی می‌باشد که ممکن است به طور مستقیم در رنگ‌آمیزی گرم نمونه‌های تنفسی یا زخم‌های چرکی مشاهده گردند. محیط‌های کشت مناسب برای جداسازی شامل آگار خون‌دار و مک‌کانکی می‌باشد.

به منظور بهبود جداسازی گونه‌های بورخولدریا صفحه‌ای از کلستین یا پلی‌میکسین B را می‌توان بر روی نواحی تلقیح اولیه محیط SBA قرار داد. بورخولدریا مالئی بر روی محیط کشت آگار خون‌دار در ظرف ۲ روز کلنی‌های نرم و خاکستری فاقد رنگدانه و با بوی مشخص ایجاد می‌نماید و بدون هیچ‌گونه ممانعتی قادر به رشد در اطراف صفحه کلستین یا پلی‌میکسین B می‌باشد. شکل ۱۲ راه شناسایی، غربال و تأیید را پس از جداسازی نشان می‌دهند (۷۴).

۲- تزریق به خوکچه هندی

مواد آلوده مشکوک به بورخولدریا مالئی را می‌توان در داخل صفاق خوکچه هندی تزریق کرد. خوکچه آلوده به‌شدت دچار التهاب صفاق و پرده‌های بیضه می‌گردد. بروز این نشانه‌ها به‌فاصله ۳-۲ روز بعد از تزریق را واکنش اشتراس(Straus reaction) می‌نامند. بورخولدریا مالئی از مواد مترشحه از ضایعات به‌صورت خالص جدا می‌گردد (۲۳). همستر طلایی، سمور و موش BALB/c نیز برای آزمایش تجربی بسیار حساس هستند (۲۸، ۷۵).

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۱۲- فلوچارت آزمایشگاهی پایه برای بورخولدریا مالئی (اقتباس از ۷۴ و ۹۱)

۳- آزمایش‌های سرم شناسی

در مشمشه هر دو نوع ایمنی هومورال و یاخته‌ای در دفاع در برابر بورخولدریا مالئی فعال می‌شوند (۲۳، ۷۶). مشخص شده است که چهار نوع آزمایش سرم‌شناسی جهت تشخیص بیماری مفید و قابل استفاده می‌باشد (۲۳، ۲۸و۷۷)، که شامل:

الف- آزمون ثبوت مکمل (CFT): ثبوت مکمل دقیق‌ترین روش تشخیص سرم‌شناسی مشمشه است. سرم دام مبتلا پس از یک هفته از ابتلای آن قابل آزمایش می‌باشد و تا مدت‌های طولانی در شکل‌های مزمن بیماری هم‌چنین سرم، مثبت باقی می‌ماند. عیار ۱ به ۲۰ به‌عنوان مورد مشکوک و عیار ۱ به ۴۰ به‌عنوان مثبت تلقی می‌گردد. آزمایش ثبوت مکمل حدود ۱۲ روز پس از عفونت و در موارد استثنایی پس از ۴ هفته مثبت می‌گردد. پایایی (Reliability) و ویژگی (Specificity) آن ۹۹ درصد است. امکان واکنش‌های متقاطع بین بورخولدریا مالئی و بورخولدریا سودومالئی نیز وجود دارد.

ب-آزمایش آگلوتیناسیون: دقت و درستی این آزمایش به اندازه CFT نیست و به‌عنوان یک روش صریح تشخیصی در برنامه کنترل به‌کار نمی‌رود. اشکال این روش این‌است که در موارد مزمن، اغلب نتیجه منفی می‌دهند.

ج- هماگلوتیناسیون غیرمستقیم: با این روش عیار بالاتر از ۱ به ۶۴۰ به‌عنوان مورد مثبت بیماری تلقی می‌گردد.

د-ایمونوالکتروفورز معکوس (Counter Immunoelectrophoresis): این روش ساده‌ترین، سریع‌ترین و اقتصادی‌ترین آزمایش تشخیصی برای تعداد زیادی نمونه سرم است. دقت این روش مشابه ثبوت مکمل یا هماگلوتیناسیون غیرمستقیم می‌باشد. لازم به‌ذکر است که در مناطقی که ملیوئیدوز به‌صورت آندمیک است؛ به‌دلیل واکنش‌های متقاطع با پادتن‌های ضد بورخولدریا مالئی، واکنش‌های مثبت کاذب اتفاق می‌افتد. بنابراین، این روش از ویژگی مطلوب برخوردار نمی‌باشد. در مطالعه‌ای جهت تشخیص مشمشه در اسب، روش الایزای نقطه‌ای (Dot ELISA) با روش‌های ثبوت مکمل، هماگلوتیناسیون غیرمستقیم و ایمونوالکتروفورز معکوس مقایسه شده و مشخص شد که روش الایزای نقطه‌ای دارای بیشترین میزان حساسیت می‌باشد و به‌دلیل سرعت و سهولت کار و تفسیر آسان بر سایر روش‌ها برتری دارد. در ضمن عیار ۱ به ۲۰۰ جهت غربالگری بیماری توصیه شده است (۷۸، ۷۹).

۴- آزمایش‌های مالئین (Mallein tests) (۲۳، ۸۰، ۸۱و۸۲):

اساس آزمایش‌های مالئین نشان دادن ازدیاد حسایت ناشی از عفونت با بورخولدریا مالئی است. مالئین، گلیکوپروتئینی است که از بورخولدریا مالئی استخراج می‌شود. مالئین برای دام سالم غیرسمی است ولی دام‌های آلوده در برابر مالئین ازدیاد حساسیت نشان می‌دهند. استفاده از مالئین جهت انجام آزمایش ازدیاد حساسیت به ۳ روش انجام می‌گیرد:

الف- آزمایش زیرجلدی (Subcutaneous test): با این روش در موارد مثبت افزایش دما (تا ۴۰ درجه سانتی‌گراد یا بیشتر) و تورم سخت و دردناک در محل تزریق (وسط گردن) به‌فاصله ۲۴ ساعت پس از تزریق ایجاد می‌شود. میزان تزریق مالئین ۲/۵ میلی‌لیتر می‌باشد. اسب‌های سالم نیز ممکن است در محل

Archive
www.SID.ir

تزریق تورم مشخص نشان دهند ولی افزایش دما وجود ندارد.

ب- آزمایش چشمی(Ophthalmic test) : با تجویز چند قطره مالئین در گوشه چشم دام، درصورت آلودگی، آماس و واکنش چرکی در چشم به‌فاصله ۱۲-۶ ساعت مشاهده می‌گردد. در چشم مقابل نیز ممکن است واکنش ضعیفی دیده شود.

ج- آزمایش داخل پلک (Intrapalpebral test): این آزمایش بیسار حساس، اختصاصی و قابل اعتماد جهت تشخیص دام مبتلا می‌باشد و جایگزین دو روش فوق شده است. در این روش، ۰/۱ میلی‌لیتر از مالئین را داخل پلک پایین دام مورد نظر تزریق کرده و پس از ۴۸-۲۴ ساعت نتیجه آزمایش را قرائت می‌کنند. در صورتی‌که تورم قابل ملاحظه‌ای در پلک چشم (تورم چرکی ملتحمه) ملاحظه شود، دلیل بر مثبت بودن آزمایش خواهد بود. اغلب تورم ملتحمه همراه با ریزش اشک از گوشه چشم است.

بعد از انجام آزمایش‌های مالئین، ضایعات بهبودیافته مخاط بینی در دام مبتلا فعال شده که این پدیده نیز نشانه بارزی برای تشخیص بیماری در دام است (۲۳، ۷۸). پایایی این آزمایش ۹۵ درصد است. در مراحل پیشرفته بیماری، پاسخ آلرژی به‌عنوان پیامد آنرژیک (Anergic) ممکن است منفی باشد. هنگامی که واکنش مشکوک اتفاق افتد، می‌توان آزمایش را در چشم دیگر، ۶-۴ روز بعد از اولین بررسی تکرار کرد. چشم در هنگام بررسی باید عاری از ضایعه باشد. مقدار مالئینی که برای آزمایش مصرف می‌شود؛ نباید باعث تحریک واکنش پادگن-پادتن گردد (۲۸، ۸۳).از سایر آزمون‌های تشخیصی مانند بیان ژن (۸۴، ۸۵و ۸۶)،RealTimePCR (۸۷)، وسترن بلات (۸۸)، تغییرات پروتئین‌های سرم (۸۹) و پادتن‌های تک‌بنیانی (۹۰) نیز می‌توان استفاده کرد. شکل ۱۲، فلوچارت آزمایشگاهی پایه برای بورخولدریا مالئی را نشان می‌دهد.

درمان

درمان فقط در انسان و حیوانات با ارزش (گوشتخواران باغ وحش) انجام می‌شود. باکتری نسبت به بسیاری از پادزیست‌ها، سولفانامیدها و فلوروکینولون‌ها به‌ویژه تتراسیکلین، استرپتومایسین، جنتامایسین، الیندومایسین، نئومایسین و کانامایسین حساس است اما نسبت به پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین و پلی‌میکسین B حساس نمی‌باشد. مقاومت بورخولدریا مالئی به نسبت اندک است (۲۳، ۲۴، ۲۸ و۹۲)، اما مقاومت به کلرامفنیکل گزارش شده است (۹۳، ۹۴). پادزیست‌هایی که علیه بورخولدریا مالئی استفاده می‌شوند، شبیه بورخولدریا سودومالئی هستند با این تفاوت که جنتامایسین و ماکرولیدهای جدیدتر (مانند کلاریترومایسین و آزیترومایسین) تنها علیه بوخولدریا مالئی مؤثرند. (۱۲، ۶۲و۹۵) درمان در تک‌سمی‌های مبتلا به‌علت ایجاد حاملان بدون علامت توصیه نمی‌شود. سولفادیازین به میزان ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت داخل وریدی، ۴ مرتبه در روز در حیوانات آزمایشگاهی که به شکل تجربی بیماری مبتلا شده‌اند و انسان مؤثر گزارش شده است (۶۱). در یک بررسی در پاکستان بر روی ۴۰ جدایه بورخولدریا مالئی که از طغیان‌های طبیعی مشمشه جدا شده بودند؛ همگی نسبت به آمپی‌سیلین، ۹۵/۱ درصد به آموکسی‌سیلین و سفرادین و ۸۵/۴ درصد به سفتریاکسون و نورفلوکساسین مقاوم بودند (۹۶). سفتازیدیم، لووفلوکساسین و داکسی‌سیکلین در درمان مشمشه مؤثر گزارش شدند (۹۷، ۹۸و ۹۹). گزارشی از درمان مشمشه مزمن و سل استخوانی با استرپتومایسین وجود دارد (۱۰۰).

تریاژ مجروحان بستگی به شدت بیماری و منابع در دسترس دارد. مجروحان دارای نشانه‌های حاد ریوی، بسته به شدت نشانه‌ها، به گروه‌های اورژانسی و یا تأخیری طبقه‌بندی می‌گردند. مجروحانی که در شوک سپتیک قرار دارند نیز برحسب امکانات موجود به گروه اورژانسی یا انتظاری طبقه‌بندی می‌گردند. برای بیماری موضعی از یکی از درمان‌های زیر به مدت ۱۵۰-۶۰ روز استفاده می‌گردد:

- کوآموکسی‌کلاو ۶۰ mg/kg روزانه در ۳ دوز خوراکی منقسم
- تتراسایکین ۴۰ mg/kg روزانه در ۳ دوز خوراکی منقسم تری‌متوپریم و سولفامتوکسازول (از تری‌متوپریم ۴ mg/kg و از سولفامتوکسازول ۲۰ mg/kg روزانه و در دوزهای منقسم)

اگر بیماری موضعی با مسمومیت متوسط همراه باشد؛ آن‌گاه ترکیبی از دو نوع از دستورات دارویی ذکر شده در بالا به مدت ۳۰ روز تجویز شده و سپس یک دوره درمان تک دارویی با کوآموکسی‌کلاو یا تری‌متوپریم سولفامتوکسازول به مدت ۱۵۰-۶۰ روز تجویز می‌گردد. اگر بیماری چرکی خارج ریوی وجود داشته باشد؛ درمان آنتی بیوتیکی به مدت ۱۲-۶ ماه توصیه می‌شود. در مواقع لزوم، تخلیه آبسه باید انجام گیرد. اگر بیماری شدید وجود داشته و یا

Archive of SID
www.SID.ir

سپتی‌سمی رخ داده باشد؛ از سفتازیدیم به میزان ۱۲۰ mg/kg در سه دوز منقسم به همراه نوبت روزانه همراه با سولفامتوکسازول و تری‌متوپریم (تری‌متوپریم ۸ mg/kg روزانه و سولفامتوکسازول ۴۰ mg/kg در ۴ دوز منقسم) استفاده می‌شود. در دو هفته اول داروها به صورت تزریقی تجویز شده و بعد از آن درمان خوراکی تا ۶ ماه ادامه می‌یابد. در صورتی که پنومونی حاد وجود داشته و آزمایش خلط، نشان‌دهنده طاعون باشد، از استرپتومایسین نیز باید استفاده کرد (۵۴).

پیشگیری و مهار (کنترل)

پیشگیری از بیماری در انسان به مهار مشمشه در تک‌سمی‌ها) و پیشگیری سخت‌گیرانه برای جلوگیری از عفونت‌های حاصل از کار در امور آزمایشگاهی بستگی دارد. برخلاف ملیوئیدوز، جداسازی تمام افراد آلوده جهت پیشگیری از گسترش فرد به فرد توصیه می‌شود (۱۲، ۱۰۱). در یک بررسی در اسبداری‌های اطراف تهران، بیشترین میزان ابتلا در اسب‌های اخته گزارش شد (۱۰۲). از آن‌جایی که علی‌رغم ریشه‌کنی منطقه‌ای مشمشه، همیشه ممکن است باکتری توسط اسبان نواحی بیماری‌خیز به سایر مناطق وارد شود؛ اقدام‌های پیشگیری و مهاری بر جلوگیری دقیق از ورود تک‌سمی‌ها از مناطق آلوده و نظارت بر تشخیص اسبان مبتلا هنگام تجارت بین‌المللی این حیوان متمرکز است. در صورت شک به بیماری، باید به مسئولان دامپزشکی و بهداشتی گزارش شود.

اقدام‌های لازم هنگام طغیان مشمشه: در مورد شک به طغیان مشمشه، اسبان گله‌های مبتلا و گله‌های مجاور را باید از نظر بالینی و همه‌گیری مورد بررسی قرار داد. این موضوع برای گله‌هایی که در تماس با حیوانات آلوده بوده‌اند و برای همه گله‌هایی که اسبان از گله‌های مبتلا به‌آن وارد می‌شوند نیز، صدق می‌کند. گله را باید محصور کرد تا دوباره از مشمشه عاری شود. حیوانات بیمار باید کشتار شده و برای جلوگیری از خطر بروز، حذف شوند. از هرگونه درمانی باید ممانعت به‌عمل آورد. نگهبانان حیوانات را باید در مورد خطر عفونت مطلع ساخت. گله‌ی مجزا شده باید به‌مدت ۶ ماه توسط دامپزشک تحت نظارت و بررسی قرار گیرد. در این مدت بررسی‌های بالینی حداقل هر هفته انجام گیرد و بررسی‌های سرولوژی هر ماه و آزمایش مالئین هر ۳ ماه انجام شود. ضدعفونی آغل و اسباب و ابزارهایی که ممکن است با باکتری آلوده گردند با دقت انجام شود. کود و بقایای فضولات و خوراک دام باید سوزانیده یا ضدعفونی و بدون بروز خطر انبار شوند و آن‌ها را پس از ۳ هفته در اولین فرصت زیر و رو کرد (۲۸).

به منظور مهار مشمشه اقدام‌های بهداشتی زیر باید به اجرا گذاشته شود:

۱- وسایل انفرادی و تیمار دام مبتلا به طور کلی سوزانده و معدوم گردد.

۲- جایگاه تک‌سمی با مواد ضدعفونی پس از سوزاندن و دفن بهداشتی فضولات و کود، گندزدایی شده و حداقل به مدت شش هفته مورد استفاده قرار نگیرد.

۳- باتوجه به مخاطرات ناشی از تماس با حیوان، معدوم نمودن آن باید با حداقل تماس و با نظرات یا توسط ادارات کل دامپزشکی یا شبکه‌های تابعه اقدام گردد.

۴- محل دفن، باید قبل از معدوم نمودن حیوان آلوده آماده شده باشد. این محل باید به عمق ۲ متر، به دور از کانال آب، چشمه، قنات و مسیرهای عمومی بوده و سطوح پایینی و بالایی قرار گرفتن جسد حیوان با استفاده از سود دو درصد پوشش داده شود.

با وجود این که مطالعات تجربی گوناگونی در خصوص واکسن در موش‌های آزمایشگاهی (۱۰۳، ۱۰۴و۱۰۵) انجام شده است ولی هنوز تلاش‌های بسیاری جهت دستیابی به واکسن باید انجام شود تا به‌توان از ابتلای انسان به این بیماری پیشگیری کرد (۱۲، ۶۲و۱۰۶). گسترش عفونت بسته به تلقیح، میزان سلامت فرد، در دسترس بودن ماسک و دیگر محافظ‌های تنفسی یا عوامل دیگر متفاوت است. بیماری ممکن است در عرض چند سال یا چند دهه عود کند. بعد از رد تشخیص طاعون، تخلیه باید با رعایت اقدام‌های احتیاطی صورت پذیرد.

بحث و نتیجه‌گیری

گاهی یک عامل بیولوژیک، ممکن است یک ارگانیسم تغییر یافته به‌وسیله مهندسی ژنتیک که مقاوم به تمام واکسن‌ها و داروها با قابلیت سرایت زیاد و توانایی آسیب رسانی به هزاران نفر است، باشد و لذا میزان سوء ظن و سعی و کوشش ما در ارتباط با یک

Archive of SID
www.SID.ir

حمله بیولوژیک باید در حد بالایی باشد. چرا که چنین حملاتی دارای الگوی قابل پیش‌بینی نیستند. علاوه براین، یک طغیان کوچک بیماری ممکن است بـــه منزله اوّلین زنگ خطر برای بروز حمله بسیار عظیمی باشد و لذا تشخیص زودرس و برقراری اقدامات پیشگیرانه مانند واکسیناسیون یا استفاده از پادزیست‌های موثر، منتج به نجات جان هزاران نفر انسان خواهد شد. بنابراین از آن‌جا که طی طغیان‌ها و همه‌گیری‌های مرتبط با بیوتروریسم، اغلب فرصت کافی برای اثبات عوامل سببی و تشخیص قطعی (Confirmed) وجود ندارد، لذا با بهره‌گیری از مراقبت (Surveillance) و رویارویی (Approach) با نشانگان بالینی (Syndromes) و استفاده از اقدام‌های آزمایشگاهی با پاسخ‌دهی سریع مانند انواع رنگ‌آمیزی، آزمون‌های سرمی آنتی‌ژنی، PCR و تصویر برداری‌های مختلف، به تشخیص‌های محتمل (Probable) می‌پردازیم و بر آن اساس، اقدام‌های درمانی و اپیدمیولوژیک لازم را آغاز می‌کنیم.

References

1- Bolouki Z, Akbarein H, Nekouie-Jahromi OA and Bahonar, AR. The role of veterinarians in Prevention and Control of Bioterrorism. the 1st Conference of threats and biosecurity of Iran agriculture. 7-8 Dec. 2008; Tehran. [Persian]
2- Khardori N. Bioterrorism preparedness: medicine-public health-policyTrans]. Vch Verlagsgesellschaft Mbh; 2006.
3- Khalilifar S, Valadkhani A, Dabbagh Moghaddam A. Bioterrorism (Diagnosis, Prevention and Defence). Tehran: Jihad daneshgahi press; 2011. [Persian]
4- Hatami H. Biological defence and its important in public health. In: Hatami H, Razavi S, Eftekhar A, Majlesi F, Sayed-Nozadi M, Parizadeh S, editors. Textbook of Public Health. Tehran: Arjmand Press; 2005. [Persian]
5- Mehrani HA and Keshavarz M. Medical Aspects of Biological Defence. Tehran: Golban Medical Publishing; 2001. [Persian]
6- Hatami H. Clinical epidemiology and control of Melioidosis and Glanders, In: Hatami H. Clinical epidemiology and control of diseases related to bioterrorism. Tehran: Seda Publication; 2002. [Persian]
7- Mehrabi A. The use of biological warfare in history. Tehran: Research Center of Health and Nutrition of Military Medicine Institutte; 2002.[Persian]
8- Jahani MR, Shirzad H. Public Health issues in Disaster Preparedness focus on Bioterrorism. Tehran: Jahan jame jam press; 2004. [Persian]
9- Zowghi E, VandYousefi J, Hajikhani R. Emerging and Re-Emerging Zoonoses. Tehran, Ghalamestan Honar Press. 2003. [Persian]
10- Gilad J, Harary I, Dushnitsky T, Schwartz D, Amsalem Y. Burkholderia mallei and Burkholderia pseudomallei as bioterrorism agents: national aspects of emergency preparedness. Isr Med Assoc J 2007; 9(7): 499-503.
11- Bahonar AR, Akbarein H. Glanders as a Zoonosis. Iranian Vet Coun Mag 2011; 9(12): 4-15.
12- Currie BJ. Glanders. In: Mandell GL, Bennett JE and Dolin R. Mamdell, Douglas and Bennet's. Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone; Elsevier press; 2010.
13- Bahonar A, Akbarein H. Glanders, A Zoonoses that shoud be pay more attention. Proceedings of 7th Zoonoses Congress; 17-19 May 2011; Yasouj2011. p. 186. [Persian]
14- Beran GW, Steele JH. Handbook of zoonoses. [Zowghi E, Trans]. Tehran: Enteshar Press; 1994. [Persian]
15- Broumandfar S. Glanders. Tehran: Iranian Veterinary Organization; 2012. [Persian]
16- Tadjbakhsh H. History of Veteinary Medicine and Medicne in Iran, Tehran: University of Tehran Press; 1999. [Persin]
17- Acha PN and Szyfres B. Zoonoses and transmissible diseases from animals to human. [Zowghi E, Trans]. Tehran: Jihad daneshgahi press; 1988. [Persian]
18- Akbarein H, Bahonar AR, Dabbagh Moghaddam A. Glanders as a potential Biological Weapone. Proceedings of The 1st convention of nurses of Armed Forces 2011; P: 33. [Persian]
19- Zowghi E. Epidemiology and Contagious diseases. Tehran: Jihad Daneshgahi Press; 1998. [Persian]
20- Gracey F, Collins F, Huey RJ. Meat Hygiene. [Rokni ND, Trans]. Tehran: University of Tehran Press; 2009. [Persian]
21- Zowghi E. An introduction to important Zoonoses. Tehran: Iranian Veterinary council press; 2004. [Persian]
22- Zowghi E. An introduction to Zoonoses. Tehran: Kamalolmolk press; 2007. [Persian]
23- Tabatabayi AH and Firouzi R. Diseases of animals due to Bacteria. Tehran: University of Tehran Press; 2005.[Persian]
24- Songer JG, Post KW. Veterinary microbiology : bacterial and fungal agents of animal disease. St. Louis, Mo.; [Great Britain]: Elsevier Saunders; 2005.
25- Aldavood SJ and Akbarein H. Epidemiology, Diagnosis & Treatment of Bacterial Diseases of the Dog. Tehran: Donyae Andisheh press; 2006. [Persian]
26- Aldavood SJ, Akbarein H, Izadi SS and Zabihi M. Epidemiology, Diagnosis & Treatment of Bacterial Diseases of the Cat. Tehran: Donyae Andisheh press; 2007. [Persian]

Archive of SID
www.SID.ir

27- Nicoletti PL: Glanders. In: Sellon DC and Long MT. Equine Infectious Diseases. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007.
28- Blaha T. Applied Veterinary Epidemiology. [Dalimi-asl AH Trans]. Tehran: Aeejh press; 1997.
29- Shimi A, Tabatabayi AH and Nazari-Aria AA. Infectious Diseases of Animal (Bacterial Diseases). Tehran: University of Tehran Press; 1981. [Persian]
30- Godoy D, Randle G, Simpson AJ, Aanensen DM, Pitt TL, Kinoshita R, et al. Multilocus sequence typing and evolutionary relationships among the causative agents of melioidosis and glanders, Burkholderia pseudomallei and Burkholderia mallei. J Clin Microbiol 2003; 41(5): 2068-79.
31- Nierman WC, DeShazer D, Kim HS, Tettelin H, Nelson KE, Feldblyum T, et al. Structural flexibility in the Burkholderia mallei genome. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101(39): 14246-51.
32- Lavoie J-P, Hinchcliff KW, Brown CM. Blackwell's five-minute veterinary consult: equine. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell; 2008.
33- Parthasarathy N, DeShazer D, England M, Waag DM. Polysaccharide microarray technology for the detection of Burkholderia pseudomallei and Burkholderia mallei antibodies. Diagn Microbiol Infect Dis 2006; 56(3): 329-32.
34- Radostitis OM, Gay CC, Hinchcliff KW and Constable PD. Veterinary Medicine. London: Saunders Co.; 2007.
35- Shimi A. Veterinary Bacteriology and Bacterial Diseases. Tehran: Jihad Co. Press 1996. [Persian]
36- Dabbagh Moghaddam A, Tavakoli HR, Aghazadeh Meshgi M, Sadeghzadeh Araghi A. Textbook of Meat Hygiene and inspection. Tehran: Marzadanesh press; 2004. [Persian]
37- Shakespeare M. Zoonoses. Tehran: Pharmaceutical Press; 2009. [Persian]
38- Firouzbakhsh G. The current situation of Glanders in Iran [DVM]. Tehran: University of Tehran; 1960. [Persian]
39- Tadjbakhsh H. History of Veteinary Medicine and Medicne in Iran. Tehran: University of Tehran Press; 1999. [Persian]
40- Meshka M. A Review of Zoonoses in 2006 in Ian. 15th Iranian Veterinary Congress; Tehran 2008: 161-6. [Persian]
41- Meshkat M. Zoonoses as a human threats and the role of Iranian Veterinary Organization, 1st Conference of Biosecurity and Threats of Iran Agriculture; Tehran 2008. [Persian]
42- Taghipour Bazargani T, Garmsirinejad H, Dehghan MM, et al. Outbreak of Glanders in some horse riding clubs of Tehran. 2nd Convention of Iranian Veterinary Clinicians; Tehran 1993. [Persian]
43- Taghipour Bazargani T, Garmsirinejad H, Dehghan MM, et al. A report of two focal Glanders in horse riding clubs of Isfahan, 1st congress of Horse Health and Diseases: Karaj 1995: 53. [Persian]
44- Bazargani T, Tadjbakhsh H, Badii A, Zahraei T. The outbreak of glanders in some racehorses in three states of Iran. J Equine Vet Sci 1996; 16(6): 232-6.
45- Naghibi, S.O. and Rajabi, M. A survey on Pseudomonas mallei infection in Horses in Sabzevar region. Proceedings of 3rd Congress of Zoonoses; Tehran 1996: 118. [Persian]
46- Taghipour Bazargani T, Movassaghi AR, Tousi Saeedi AA and Mohammadi GhR. Outbreak of occult Glanders in horses of Kish Island. 4th Cogress of Zoonoses; Theran 1997: 28-29. [Persian]
47- Mazloumi L, Ghorbanpor Najafabadi M and Haji Hajikolaie MR. A Survey of Glanders in Ahvaz equine. Proceedings of 13th Iranian Veterinary Congress; Tehran 2005: 49. [Persian]
48- Mousavi SH. Glanders in Markazi province. Nezam Magazin 2004; 2: 11. [Persian]
49- Araghi-Sooreh A. Concurrent occurance of Glanders and Rhabdomyelolysis in 2 mules. Proceedings of 16th Iranian Veterinary Congress; Tehran 2010: 254.
50- Partovi R, Jebelli Javan A, Akbarein H, Zahedi F and Ebrahimi M. A surevey on Zoonoses contrl repot in different cities of Guilan Province, North of Iran, during 5 Years. Proceedings of 6th Convention of Iranian Veterinary Clinicians; Tabriz 2008: 606.
51- Taghipour A, Khaje Nassir ShM, Ghaazi Marashi SM, Masoodi Zanjani S, Molookpour H. First clinical report of the Glanders in Siberian tiger (Panthera tigris altaica), J.Vet. Clin.Res, 2011; 2(1):130-134.
52- Alibasoglu M; Yesildere T;Calislar T; Inal T; Calsikan U. Glanders outbreak in lions in the Istanbul zoological garden, Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift, 1986, 99:57-63.
53- DeShazer D, Waag DM, Fritz DL, et al. Identification of a Burkholderia mallei polysaccharide gene cluster by subtractive hybridization and demonstration that the encoded capsule is an essential virulence determinant. Microb Pathog. 2001; 30: 253-269.
54- Najafipour F, Farzampour Sh and Arianpour N. Treatment of Injured from Biological Weapone, 1st edition, 2007; Jihad daneshgahi press, P: 48-50.
55- Fritz DL, Vogle P, Brown DR., et al. Mouse model of sublethal and lethal intraperitoneal glanders (Burkholeria mallei), Vet Pathol. 2000; 37:626-636.
56- Burtnick MN, Brett PJ, Woods DE. Molecular and physical characterization of Burkholderia mallei O antigens. J Bacteriol. 2002; 184:849-852.
57- Hirsh DC & Biberstein EL. Burkholderia, In: Hirsh DC. Veterinary Microbiology, 2nd edition, 2004, Blackwell Science, PP: 84 -99, 113 – 124.
58- Wood DE. The use of animal infection models to study the pathogenesis of melioidosis and glanders, TRENDS in Microbiology, 2002, Vol. 10, No. 11, PP: 483-484.
59- Glanders, In: The Maerck Veterinary Manual, available at: http://www.merckvetmanual.com, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.Whitehouse Station,

Archive of SID
www.SID.ir

NJ USA., February January, 26, 2012.

60- Al-Aani FK and Roberson J., Glanders in horses: A review of the literature, Veterinarski Arhiv, 2007; 77(3): 203-218.

61- Lopez J, Copps J, Wilhelmsen C, Moore R, Kubay J, St-Jacques M, Halayko S, Kranendonk C, Toback S, DeShazer D, Fritz DL, Tom M, Woods DE. Characterization of experimental equine glanders, Microbes and Infection 5, 2003: 1125–1131.

62- Srinivasan A, Kraus CN, DeShazer D, et al. Glanders in a military research microbiologist. N Engl J Med. 2001:345:256-258.

63- Howe C, Miller WR. Human glanders: Report of six cases. Am Intern Med. 1974:26:93-115.

64- Robins GD. A study of chronic glanders in man with report of a case: Analysis of 156 cases collected from the literature. Stud R Victoria Hosp Montreal. 1906; 2:1-98.

65- Ohadinia H. Comparative Medicine of Zoonoses, Elm & Ghalam Press, 1st edition, 2004, PP: 151-159.

66- Shamsa M. Glanders, In: Vitral, Ledingham and Warrell. Oxford's Medical Manual)Translated in Persian), 1988; 1st edition, Nashre daneshgahi press, PP: 617-618.

67- Shafaie H, Dabbagh Moghaddam A and Aldavood SJ. A fast guide on zoonoses. 1st edition, 2001; Ayesh-Naghshmehr Press, PP: 73-74.

68- Dvorak GD and Spickler AR. Zoonosis Update (Glanders), JAVMA, 2008; 233(4):570-577.

69- Baharsefat M and Baharsefat M. Communicable Diseases between Animals and Men, 1st edition, 2003, Agriculture Reserch and Education Organization press, PP: 515-519.

70- Rad MA. Zoonoses, 2nd edition, 1999, University of Tehran Press, PP: 101-106.

71- Antonov VA, Tkachenko GA, Altukhova VV, Savchenko SS, Zinchenko OV, Viktorov DV., et al. Molecular identification and typing of B. pseudomallei and B. mallei: when is enough enough?, Transactions of Royal Socciety of Tropical Medicine and Hygiene, 2008, 102/S1:S134-S139.

72- Scholz HC, Joseph M, Tomaso H, Dahouk SA, Witte A, Kinne J., et al. Detection of the reemerging agent Burkholderia mallei in a recent outbreak of glanders in united Arab Emirates by a newly developed flip-bases PCR assay, Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases, 2006, 54: 241-247.

73- Ulrich RL, Ulrich MP, Schell MA, Kim HS, DeShazer D. Development of a polymerase chain reaction assay for the specific identification of Burkholderia mallei and differentiation from Burkholderia pseudomallei and other closely related Burkholderiaceae, Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2006, 55:37–45.

74- Tajik A and Kazaemi A. The role of medical laboratory in diagnosis of NBC war lesions injuries, 2007; NEZAJA publication, PP: 89-94.

75- Lever MS, Nelson M, Ireland PI, Stagg AJ, Beedham RJ and Hall GA. Experimental aerogenic Burkholderia mallei (glanders) infection in the BALB/c mouse, Journal of Medical Microbiology, 2003; 52: 1109–1115.

76- Rowland CA, Lever MS, Griffin KF, Bancroft GJ and Lukaszewski RA. Protective cellular responses to Burkholderia mallei infection, Microbes and infection, 2010, 12: 846-853.

77- Katz JB, Chieves LP, Hennager SG, Nicholson JM, Fisher TA and Byers PE. Serodiagnosis of equine piroplasmosis, dourine, and glanders using an arrayed immunoblotting method, 1999; J Vet Diagn Invest 11(3):292-294.

78- Verma RD, Sharma JK, VenkateswarenKS and Batra HV. Development of an avidin-biotin dot Elisa assay and its comparison with other serological tests for diagnosis of glanders in equines, Veterinary Microbiology, 1990, 25: 77-85.

79- Sprague LD, Zachariah R, Neubauer H, Wernery A, Joseph M, Scholz HC and Wernery U. Prevalence-dependent use of serological tests for diagnosing glanders in horses. BMC Veterinary Research 2009, 5:32-37.

80- Khavari I and Khalaj M. Glanders, Iranian Veterinaty Organization, 1994, PP: 1-11.

81- Glanders, OIE Terrestrial Manual, Chapter 2. 5. 11, 2008; PP 919-928.

82- Ekhtiarzadeh H. Guidelines for Animal Diseases Survey, Control and Surveillance, Iranian Veterinary Organization, 2011; PP: 91-91 & 136-141.

83- Verma RD, Venkateswaran KS, Sharma JK, and Agrawal GS. Potency of partially purified malleo-proteins for mullein test in the diagnosis of glanders in equines, Veterinary Microbiology, 1994, 41: 391-39.

84- Balder R, Lipski S, Lazarus JJ, Grose W, Wooten RM, Hogan RJ, et al. Identification of Burkholderia mallei and Burkholderia pseudomallei adhesins for human respiratory epithelial cells. BMC Microbiology, 2010; 10:250-268.

85- Hornstra H, Pearson T, Georgia S, Liguori A, Dale J, Price E, et al. Molecular Epidemiology of Glanders, Pakistan. Emerging Infectious Diseases, 2009; 15(12): 2036-2039.

86- Tiyawisutsri R, Holden MTG, Tumapa S, Rengpipat S, Clarke SR, Foster SJ et al. Burkholderia Hep_Hag autotransporter (BuHA) proteins elicit a strong antibody response during experimental glanders but not human melioidosis. BMc Microbiology, 2007; 7:19-31.

87- Bowers JR, Engelthaler DM, Ginther JL, Pearson T, Peacock SJ, et al. Burk Diff: A Real-Time PCR Allelic Discrimination Assay for Burkholderia Pseudomallei and B. mallei. PLoS ONE, 2010; 5(11): e15413, PP: 1-7.

88- Elshner MC, Scholz HC, Melzer F, Saqib M, Marten P, Rassbach A, et al. Use of a Western blot technique for the serodiagnosis of glanders. BMC Veterinary Research 2011, 7:4-9.

89- Moto RA, Pabelo SSA, Chuna AP, Pinheiro JW, Rego EW,

Archive of SID
www.SID.ir

Soares PC, et al. Serum proteinogram in mules naturally infected by Burkholderia mallei. Braz J Vet Res Anim Sci, 2007; 44(2): 69-76.

90- Kim H-Y, Tsai S, Lo S-C, Wear DJ, Izadjoo MJ. Production and Characterization of Chimeric Monoclonal Antibodies against Burkholderia pseudomallei and B. mallei using the DHFR Expression System. PLoS ONE. 2011; 6(5): e19867.

91- Sentinel Laboratory Guidelines for suspected ageents of bioterrorism, Burkholderia mallei and B. pseudomallei. American Society for Microbiology, 2008; PP: 1-25.

92- O'Brien CR, Greene CE and Greene RT. Miscellaneous Bacterial Infections, In: Greene CE. Infectious diseases of the Dog and Cat, 3rd edition, 2006, Saunders Elsevier, PP: 436-437.

93- Akbarein, H..Antibacterial Resistance, Iranian Veterinary Council Magazine. 2007; 7(7): 33-37.

94- Romich JA. Understanding Zoonotic Diseases, 1st edition, 2008; Thomson Delmar Press, PP: 117-122.

95- Heine HS, England MJ, Waag DM, et al. In vitro antibiotic susceptibilities of Burkholderia mallei (causative agent of glanders) determined by broth microdilution and E-test. Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45:2119-2121.

96- Naureen A, Saqib M, Muhammad F, Ahmad R, Muhammad G, Nadeem Asi M, et al. Antimicrobial Susceptibility of 41 Burkholderia mallei Isolates from Spontaneous outbreaks of equine glanders in Punjab, Pakistan, Journal of Equine Veterinary Science, 2010; 30(3):134-139.

97- Judy BM, Whitlock GC, Torres AG and Estes DM. Comparison of the in vitro and in vivo susceptibilities of Burkholderia mallei to Ceftazidime and Levofloxacin. BMC Microbiology, 2009; 9:88-94.

98- Estes DM, Dow SW, Schweizer HP, and Torres AG. Present and future therapeutic strategies for melioidosis and Glanders. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010; 8(3): 325–338.

99- Gilligan PH. Therapeutic challenges posed by bacterial bioterrorism threats. Current Opinion in Microbiology, 2002; 5:489–495.

100- Womack CR and Wells EB. Co-existent chronic glanders and multiple cystic osseous tuberculosis treated with streptomycin, The American Journal of Medicine, 1949; 6(2) 267-271.

101- Peacock SJ, Schweizer HP, Dance DA, et al. Management of accidental laboratory exposure to Burkholeria pseudomallei and B. mallei. Emerg Infect Dis. 2008; 14:e2

102- Pourjafa M and Afsharfard AA. 2002. An epidemiological survey of Glanders in hoses in Tehran suburb, 3rd Convention of Iranian Veterivary Clinicians, 2002, Mashhad, P228.

103- Ulrich RL, Amemiya K, Waag DM, Roy CJ and DeShazera D. Aerogenic vaccination with a Burkholderia mallei auxotroph protects against aerosol-initiated glanders in mice. Vaccine, 2005; 23:1986–1992.

104- Sarkar-Tyson M, Smither SJ, Harding SV, Atkins TP, and Titball TP. Protective efficacy of heat-inactivated B. thailandenis, B. mallei or B. pseudomallei against experimental melioidosis and glanders, Vaccine, 2009, 27: 4447-4451.

105- Whitlock GC, Deeraska A, Qazi O, Judy BM, Taylor K, Propst KL, et al. Protective responses to submit vaccination against intranasal Burkholderia mallei and B. pseudomallei chalange. Procedia Vaccinology, 2010; 2: 73-77.

106- Whitlock GC, Estes DM, and Torres AG. Glanders: off to the races with Burkholderia mallei. FEMS Microbiol Lett, 2007; 277: 115-122.

Archive of SID

www.SID.ir