پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۳۵، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۰، صفحات ۱۷۴ تا ۱۸۱

مقاله مروری
(Review Article)

مروری بربیماری مشمشه، تهدیدی دوباره

دکترمسعود مردانی*، دکتر منیره کمالی

مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی وگرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

مشمشه از بیماری‌های مشترک انسان و حیوان است که اغلب تک سمی‌ها را مبتلا می‌سازد و از طریق باکتری گرم منفی به نام بورخولدریا مالئی (Burkholderia mallei) منتقل شده و بسیار مسری می‌باشد. این بیماری در بسیاری از کشورها پس از انجام اقدامات قرنطینه‌ای و کنترلی مثل شناسایی و حذف جمعیت حیوانات آلوده، ریشه‌کن شده است. اما با توجه به نشانه‌های جدید حاکی از پدیدار شدن مجدد بیماری در کشور، در این مقاله مروری این بیماری مورد بررسی قرار گرفت. این مقاله به صورت مروری و با استفاده از کلمات کلیدی مشمشه، بیماریهای مشترک انسان و دام و بیوتروریسم در موتور جستجوگر google و سایت Pubmed انجام شد و در نهایت تعداد ۵۳ مقاله واجد شرایط انتخاب و مطالب آنها موضوع این مقاله را تشکیل دادند. مقاله‌هایی که به زبانی غیر ازانگلیسی و فارسی بودند، درنگارش این مقاله استفاده نشدند. از آنجایی که تظاهرات این بیماری با طیف وسیعی از بیماری‌ها مشابه می‌باشد و از طرفی مهلک بودن آن در انسان و اهمیت آگاهی از اپیدمیولوژی آن در تشخیص بیماری و با توجه به افزایش تعداد موارد بروز آن در اسب‌های کشور در طی سال‌های اخیر، گزارش موارد مثبت بیماری در شیرهای باغ وحش تهران در ماه‌های اخیر و امکان استفاده از آن به عنوان سلاح بیولوژیک در جنگ‌ها، مروری بر علایم، بیماری‌زایی و درمان این بیماری لازم به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: *مشمشه، بیماری‌های مشترک انسان و دام، بیوتروریسم.*

مقدمه

زئونوزها یا بیماری‌های قابل انتقال بین انسان و حیوان بیماری‌ها و عفونت‌هایی هستند که به طور طبیعی بین حیوانات مهره‌دار و انسان انتقال می‌یابند. از ۱۴۱۵ ارگانیزم پاتوژن در انسان، ۸۶۸ (۶۱ درصد) زئونوتیک هستند. از ۱۷۵ بیماری نوپدید و بازپدید شناخته شده در انسان، ۱۳۲ عامل (۷۵ درصد) زئونوتیک هستند، لذا به نظر می‌رسد زئونوتیک‌ها بیش از دو برابر بیماری‌های نوپدید را شامل می‌شوند (۱).

در سال ۳۵۰ قبل از میلاد، ارسطو بیماری به نام melis را شناسایی کرد که بعدها به عنوان علت ششمین بلای مصر، همچنان که در کتب عهد عتیق نیز آمده است، شناخته شد. در سال ۱۶۶۴ میلادی ماهیت مسری آن کشف شد ودر سال ۱۸۰۰ کینگ لوئیس ۱۵(King Louis XV) اولین مدرسه دامپزشکی را به دنبال مشکلات جدی ناشی از مشمشه دراسب‌های سواره نظام فرانسه راه‌اندازی کرد. اولین گزارش انسانی این بیماری در سال ۱۸۲۱ بود که از آنجا ماهیت زئونوتیک این بیماری تشریح شد. در سال ۱۸۸۶ لوفلر باسیل عامل بیماری را ازجراحات ناشی از بیماری در اسب جدا ساخت (۲).

این بیماری سال هاست که به‌عنوان یک بیماری شغلی در افرادی که با اسب در تماس هستند و همچنین دامپزشکان و کارکنان آزمایشگاه‌ها مطرح می‌باشد. عامل این بیماری و نیز عامل سیاه زخم به عنوان سلاح بیولوژیک مدرن از سال ۱۹۱۵ میلادی مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۳).

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه عفونی، ، دکتر مسعود مردانی
e-mail: masoud_mardani@ymail.com
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۳/۲۵
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۰/۶/۲۵

درماههای اخیر با مطرح شدن احتمال بروز مشمشه در ببر سیبری وکشتن شیرهای باغ وحش تهران به این دلیل و از طرفی افزایش موارد سرولوژی مثبت در اسب‌های غرب کشور به دنبال قاچاق این حیوان از کردستان عراق درسال‌های پس از جنگ عراق و انتشار وانتقال آسان این بیماری از طریق تماس با حیوان آلوده در جوامع انسانی، این بیماری به صورت تهدیدی جدی برای نظام سلامت کشورمطرح شد و ضرورت آمادگی مقابله با این بیماری وشناخت هر چه بیشتر آن آشکار گشت. از طرفی، با توجه به امکان بروز بیماری بدون علامت در حیوان، راهای انتقال آن، ایجاد بیماری انسانی با تظاهرات متعدد و تشابه علایم آن با سایر بیماری‌ها و نیز امکان ایجاد بیماری کشنده در انسان، و از طرف دیگر ضرورت آگاهی و شناخت شاغلین سیستم درمان از عوامل بیوتروریسمی، در این مقاله سعی بر آن شد تا مروری کلی از علایم، بیماریزایی و درمان این بیماری ارایه شود.

مواد و روشها

این مقاله به صورت مروری (Review article) وبا استفاده ازکلمات کلیدی مشمشه، بیماریهای مشترک انسان و دام و بیوتروریسم در موتورجستجوگر google و سایت Pubmed انجام شد. مقالات بر اساس تاریخچه بیماری در جهان و ایران، اپیدمیولوژی، عامل بیماری‌زا، پاتوژنز، تظاهرات بالینی، پیشگیری و درمان طبقه‌بندی و بررسی شدند. در مورد مقالاتی که به زبانی غیر از فارسی و یا انگلیسی بودند، چکیده مقاله مورد ارزیابی قرار گرفت. عناوین مربوط به بیولوژی سلولی و مکانیزم‌های مولکولی بیماری‌زایی با توجه به وسعت یافته‌ها و قطعی نبودن آنها کمتر در نگارش مقاله استفاده شدند. مقالات مربوط به گزارش این بیماری در کشور که درسال‌های ۱۳۵۰ و۱۳۵۱ نوشته شده بودند، به دلیل عدم دسترسی به آنها چه در قالب الکترونیک و یا مجلد، در این مرور وارد نشدند. اطلاعات مربوط به وضعیت فعلی بیماری در کشور با مراجعه حضوری به سازمان دامپزشکی کشور و پس از اخذ مجوز، از دفتر بررسی، مبارزه ومراقبت از بیماری‌های دامی و گروه مبارزه با سایر بیماری‌های مشترک بین انسان و حیوان دریافت شد.

عامل بیماری‌زا

عفونت به وسیله باسیل گرم منفی هوازی غیرمتحرک فاقد کپسول و بدون اسپور بورخولدریامالئی (Burkholderia mallei) ایجاد می‌شود. کلونی‌های این باکتری اندازه‌های متفاوتی داشته، مرطوب، درخشان، بدون همولیز و هوازی اجباری می‌باشند. از بین ۳۶ گونه بورخولدریا، تنها این گونه غیرمتحرک می‌باشد. نیازهای رشدی این باکتری پیچیده نیست و در محیط حاوی مواد اولیه رشد، قابل کشت می‌باشد، هرچند اضافه کردن گلیسرول سبب افزایش رشد آن می‌گردد. به سهولت توسط نور، حرارت و ضدعفونی کننده‌های معمولی از بین می‌رود و به نظر نمی‌رسد در آبی با درجه حرارت اتاق بیش از چند ماه زنده بماند، هرچند گزارشاتی مبنی بر بقای آن در شرایط خاص به مدت بیش از یک سال وجوددارد. این باسیل در شرایط نامناسب در عرض دو هفته از بین می‌رود (۴،۳).

اپیدمیولوژی

مشمشه در بسیاری از کشورها پس از انجام اقدامات قرنطینه-ای و اقدامات کنترلی مثل شناسایی و حذف جمعیت حیوانات آلوده حذف شده است. از دهه ۱۹۴۰میلادی تاکنون موردی از مشمشه حیوانات اهلی در آمریکا گزارش نشده است (۵) و آخرین مورد بروزانسانی گزارش شده آن در این کشور مربوط به یک میکروبیولوژیست محقق نظامی در سال ۲۰۰۰ بوده است (۶). ولی در بین حیوانات اهلی مناطقی از جهان چون آفریقا، آسیا (به خصوص ترکیه، سوریه، عراق، ایران، پاکستان، هند، برمه، اندونزی، فیلیپین، چین و مغولستان)، خاورمیانه و مرکز و جنوب آمریکا همچنان شایع است (۵). به دلیل واکنش متقاطع (Cross-reaction) تست‌های سرولوژیک آن با بورخولدریاپسودومالئی Burkholderia pseudomalle ارزیابی دقیق گسترش جهانی آن امکان‌پذیر نیست (۶). از آنجایی که اخیراً پرورش و نگهداری اسب به ویژه به صورت متراکم در حال رشد می‌باشد و جابجایی دام‌ها در این شرایط بیش از گذشته و به مقاصد مختلف صورت می‌پذیرد، بروز و شیوع بیماری مشمشه در این جمعیت‌ها دور از انتظار نمی‌باشد. به طوری که در سال ۲۰۰۶ انتقال اسب‌های آلوده از برزیل به آلمان سبب بازپدیدی بیماری دراین کشور شد (۷).

وضعیت بیماری در ایران

این بیماری به طور تک‌گیر، تک سمی‌ها به ویژه اسب را درگیر می‌کند. بر اساس برنامه کشوری، سازمان دامپزشکی به طور روتین در مراکز تجمع اسب‌ها (باشگاه‌های سوارکاری و پانسیون‌ها) را تست مالئین کرده و موارد مثبت معدوم خواهد

شد. بر اساس آمار این سازمان از سال ۱۳۵۰ تا ۱۳۷۶ مورد مثبتی گزارش نشده و پس از آن در سال ۱۳۷۶ پنج مورد، ۱۳۷۷ بیست وپنج مورد، ۱۳۷۸ سیزده و ۱۳۷۹ سه مورد تست مثبت گزارش شد. در طی سال‌های ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۴ مورد مثبتی ثبت نشد. دوباره به دنبال نقل وانتقال اسب در مناطق غربی کشور، درسال ۱۳۸۵ سه مورد، ۱۳۸۶ نه مورد و ۱۳۸۷ سی وهفت اسب با تست مالئین مثبت شناسایی شدند. در این سال، ابتلاء دو مورد مثبت گزارش شده از استان چهار محال و بختیاری با اتوپسی تأیید شدند. در سال ۱۳۸۸ از مجموع ۲۶ مورد گزارش شده، ۱۲ مورد از استان آذربایجان شرقی، ۶ مورد از آذربایجان غربی، ۶ مورد تهران، یک مورد خراسان شمالی و یک مورد از کردستان بود. تعداد موارد سال ۱۳۸۹ تا کنون بیش از ۵۰ مورد بوده است. با توجه به افزایش موارد در طی سال جاری، به نظر می‌رسد بازپدیدی این بیماری تهدید کننده باشدکه با نظارت دقیق بر ورود تک سمی‌ها می‌توان از خطر آن کاست (۸).

راه‌های انتقال

اسب‌های آلوده و یا حاملینی که در ظاهر سالم هستند و از بیماری جان سالم بدر برده‌اند، عمده‌ترین منابع عفونت به شمار می‌آیند. نحوه انتشار آلودگی بدان صورت است که آسیب‌ها و ضایعات ریوی (آبسه مانند) پاره شده و عامل بیماری به درون برونشیول‌ها راه یافته و موجب عفونی شدن مجاری تنفسی فوقانی می‌گردد که در نتیجه سبب دفع ارگانیسم از بینی و دهان خواهد شد .همجواری راه عمده انتشار بیماری بین اسب‌ها نمی‌باشد و اغلب از طریق بلع مواد غذایی آلوده با منشا ذکر شده اتفاق می‌افتد که در این زمینه آبشخورهای مشترک آلوده و رفتارهایی چون پوزه‌مالی نقش به سزایی خواهند داشت. همچنین آلودگی در گوسفند و بز نیز دیده شده است. بیماری در گربه‌ها و سگ‌سانانی که از گوشت تک سمی‌های آلوده تغذیه کرده‌اند اتفاق افتاده است. به علاوه ترشحات پوستی اسب‌های بیمار بسیار مسری است. بیماری در انسان به دنبال تماس مستقیم با حیوانات آلوده یا تماس با بافت‌های آنها منتقل می‌شود. عامل بیماری از طریق آئروسل و همچنین ضایعات پوستی یا مخاط ملتحمه، دهان یا بینی وارد بدن می‌شود. تماس مستقیم پوست با پوست آلوده و وسایل تیمار مانند غشو، اگر چه می تواند خطرآفرین باشد، لیکن به ندرت ایجاد بیماری پیشرونده می‌کند. انتقال انسان به انسان نادر است. موارد تک‌گیر در دامپزشکان، اسب سواران و کارکنان آزمایشگاه اتفاق می‌افتد. دو مورد انتقال جنسی و مواردی در خانواده‌ای که از بیمار مراقبت کرده‌اند گزارش شده است (۱۲-۹)

پاتوژنز

هر چند این بیماری ازجمله عفونت‌های قدیمی شناخته شده در انسان است، اما مکانیزم مولکولی عفونت‌زایی *B. mallei* شناخته شده نیست. اخیرا تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که موتاسیون در سیستم ترشحی نوع سه (type three secretion system) وکپسول پلی‌ساکاریدی سبب کاهش قدرت بیماری‌زایی آن در موش، هامستر واسب شده است. (۱۵-۱۳). از طرفی باکتری‌هایی که لیپوپلی‌ساکارید (LPS) خشنی دارند در مقایسه با فنوتیپ‌های دارای کپسول صاف، نسبت به عوامل باکتریسیدال حساس‌تر می‌باشند (۱۶).

سلول‌های میزبان LPS باکتری‌های گرم منفی را از طریق واکنش با Toll-like receptor 4 (TLR4) شناسایی می‌کنند. این کمپلکس سلول‌های مختلفی را قادر به شناسایی سریع حضور این باکتری‌ها در بافت میزبان می‌کند (۱۷). مطالعات فراوانی در راستای بررسی نقش LPS در بیماریزایی *B.mallei* صورت گرفته که هیچ کدام به طور قطع نقش این مولکول را درایمنوپاتولوژی آن نشان نداده‌اند (۱۸).

این ارگانیزم تمایل زیادی به بافت لنفاتیک داشته و عمدتا پاتوژنی داخل سلولی است، اما خارج از سلول‌های میزبان نیز دیده می‌شود. غدد لنفاوی طی این بیماری بزرگ شده و آبسه‌های متاستاتیک ایجاد می‌شود. ریه از بافت‌های شایع درگیر می‌باشد که به صورت ماکروسکوپی نمایی مشابه برونکوپنومونی سلی دارد. نمای میکروسکوپی آن شامل توده‌های سلولی کوچک، گرد وسلول‌های اپیتلوئید بدون سلول‌های ژانت است. ندول‌های پوستی که جوانه فارسی (farcy buds) نامیده می‌شوند دچار نکروز مرکزی شده و زخم‌های با ترشح چرکی ایجاد می‌گردد (۱۹).

بیماری در حیوان

بورخولدریامالئی به طور طبیعی مسبب بیماری دراسب، قاطر و الاغ است، هر چند سایر گونه‌ها نیز معمولا آلوده می‌شوند. سیر بیماری در اسب مزمن بوده، در حالی که در قاطر و الاغ تقریبا همیشه حاد است. در صورتی که این بیماری به عنوان یک تشخیص افتراقی محتمل مطرح شود، مقامات بهداشتی منطقه باید به سرعت در جریان قرار گیرند.

دوره کمون آن در اسب‌ها از چند روز تا چند ماه متغیر بوده و اغلب بین ۲ تا ۶ هفته است. بیماری در اسب به صورت آهسته پیشرفته و به فرم مزمن تظاهر می‌یابد. عود بالینی و حتی مرگ اسب ممکن است ماه‌ها تا سال‌ها بعد از یک دوره نهفتگی طولانی، به خصوص بعد از هر استرسی که منجر به افزایش درجه حرارت شود، مثل بیماری‌های عفونی، سوارکاری، جابجایی، کارزیاد، تغذیه نامناسب و واکسیناسیون رخ دهد. تغییر فصل از زمستان به بهار و ازتابستان به پاییز نیز با عود همراه است.

راه اصلی ورود عامل عفونی در اسب، از راه دهان است. ایجاد و یا عود عفونت با علایمی چون تشنگی، تب، لرز، افتادگی سر، تاکیکاردی، تاکی‌پنه، کاهش وزن، خشکی موها و سستی و بی‌میلی در حرکت همراه است. اندام و مفاصل ممکن است متورم شوند. ریه،مخاط تنفسی و سیستم لنفاوی شایع‌ترین اعضای درگیرند. پنومونی منتشر یا موضعی و پلوریت شایع هستند. فرم با درگیری بینی با ترشحات زرد-سبز یک یا دوطرفه، با ایجاد ندول یا زخم در اسب‌ها توصیف شده است. غدد لنفاوی گردن و مدیاستن بزرگ شده و پنومونی با آبسه ندولار و گسترش به اعضای داخلی موجب بیماری منتشر می‌گردد. درگیری بینی در عود فرم مزمن دیده می‌شود. مشمشه جلدی (بیماری فارسی) شامل آبسه جلدی به همراه تشکیل ندول‌های ۰/۵ تا ۲/۵ سانتی‌متری در مجاری لنفاوی است. با پیشرفت بیماری، ندول‌ها زخمی شده و عفونت به شکل چرک زرد غلیظ خارج می‌شود (۲۰).

بیماری در انسان

پدیده عفونت‌زایی، پیشرفت بیماری و پاتولوژی آن در انسان مشابه اسب است. اشکال حاد ومزمن عفونت سال‌ها قبل از شناسایی درمان مناسب شناخته شده بود. در سال ۱۹۰۶ با مرور ۱۵۶ مورد مزمن انسانی، رابینز (Robins) دریافت که مرزبندی دقیق بین نوع حاد و مزمن وجود ندارد و مواردی از عفونت مزمن با علایم حاد آغاز می‌شود، در حالی که گاهی بیماری با تظاهرات حاد به سمت مزمن شدن پیش می‌رود (۲۱).

فرم حاد، فرم شدید و به سرعت کشنده بیماری است که بین ۲ تا ۴ هفته پیشرفت می‌کند. این ترم بیشتر شامل موارد ریوی وسپتی‌سمیک بیماری، درفرم اولیه یا عود کننده، می‌باشد (۳).

دوره کمون از کمتر از چند روز تا چند هفته متغیر است. در تماس‌های پوستی-مخاطی علایم در عرض ۳ تا ۵ روز بروز یافته، در حالی که در مواردی که اثری از تلقیح مستقیم یافت نمی‌شود، این دوره طولانی‌تر است. دوره کمون موارد استنشاقی بین ۷ تا ۲۱ روز گزارش شده است (۲۲). علایم اغلب با تب، ضعف و بی‌حالی، میالژی، سردرد، آبریزش، تعریق، لرز و درد بدن آغاز می‌شود (۲۳). بسته به راه ورود، بیماری به فرم‌های زیر تظاهر می‌یابد:

فرم پوستی به صورت ندول، آبسه و زخم در مسیر لنفاتیک صورت، دست و پا در محل تلقیح میکروب ایجاد می‌شود (۲۴). ندول‌ها یا کازئیفیه شده و یا دچار کلسیفیکاسیون می‌شوند. اریتم موضعی و سلولیت ممکن است دیده شود. پاره شدن ندول‌ها به چشم یا مخاط تنفسی به صورت ترشح موکوسی- چرکی تظاهر می‌یابد (۲۵).

فرم ریوی با سرفه، درد پلورتیک قفسه سینه، دوره‌های تعریق و ترشح چرکی از بینی همراه است. ممکن است پنومونی، آبسه ریوی وپلورال افیوژن رخ دهد. اغلب این فرم از بیماری می‌تواند سبب سپتی‌سمی شود یا همزمان با آن باشد (۲۵).

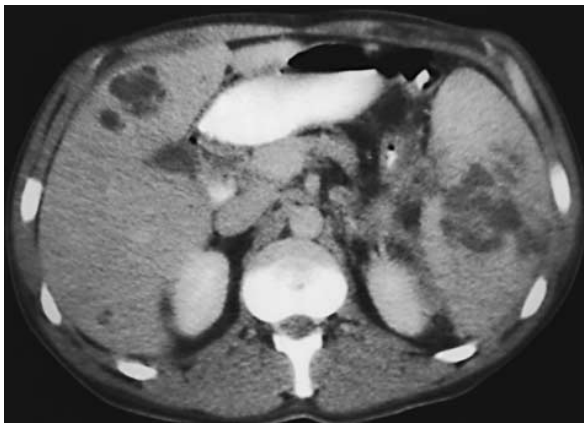
فرم سیستمیک به دنبال هر نوع تماسی ممکن است ایجاد شود و سبب نارسایی چندارگانی (multi organ failure) گردد. علایم شامل شروع ناگهانی تب، لرز، میالژی، اسهال، حساسیت به نور، اشک‌ریزش و سردرد است. اریترودرمی، ندول‌های پوستی وآبسه‌های متعدد در کل بدن و نیز لنفادنوپاتی منطقه‌ای با تورم، سلولیت و لنفانژیت از علایم احتمالی آن می‌باشد. ندول‌های اولسره چرکی یا آبسه از کبد، طحال و مفاصل و عضلات دست و پا ممکن است شکل بگیرد (شکل ۱) (۲۴، ۲۶). دیسترس تنفسی، دلیریوم، شوک و مرگ در فرم شدید رخ می‌دهد. مرگ در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت اتفاق می‌افتد و میزان کشندگی آن در حدود ۹۵ درصد می‌باشد (۲۷).

فرم مزمن به صورت نهفته در فرد مبتلا باقی مانده و سبب دوره‌های شعله‌ور شدن بیماری در طی سال‌ها می‌شود (۲۷).

تشخیص

شناسایی عامل بیماری با تهیه اسمیر از ترشحات تازه ضایعه و رنگ‌آمیزی گرم (۲۸)، بررسی مورفولوژیک آن و رؤیت کپسول(۲۹)، انجام کشت (۳۰)، تلقیح باکتری در هامستر، گربه و خوکچه هندی(۳۱)، انجام polymerase chain

reaction و real-time PCR روی نمونه‌های بافتی و ترشحات (۳۴-۳۲) امکان‌پذیر است.



شکل ۱- آبسه‌های متعدد کبد و طحال ناشی از مشمشه.

تست مالئین (mallein test)، تست بالینی حساس و اختصاصی بررسی افزایش حساسیت ضد *Burkholderia mallei* است.مالئین، پروتئین محلول در آبی است که زیر یا داخل پوست یا چشم تلقیح می‌شود و در طی ۱ تا ۲ روز سبب تورم پوست یا پلک خواهد شد (۳۵). تست‌های Complement fixation و Enzyme-linked immunosorbent assays از جمله تست‌های سرولوژیک قابل اعتماد و دقیق تشخیصی هستند (۳۸،۲۸-۳۶). تست آگلوتیناسیون rose bengal plate نیز از روش‌های سرولوژیک آن است (۳۹).

درمان

این باکتری به آنتی‌بیوتیک‌های متعددی از جمله آمینوگلیکوزیدها، تتراسیکلین‌ها، سولفونامیدها، تری‌متوپریم، ایمی‌پنم، سفتازیدیم، پیپراسیلین، سیپروفلوکساسین و داکسی‌سیکلین حساس است و به پنی‌سیلین و استرپتومایسین مقاوم است (۴۰). درمان خوراکی با آموکسی‌سیلین-کلاونیک اسید، داکسی‌سیکلین و تری‌متوپریم-سولفامتوکسازول به مدت طولانی (۶۰ تا۱۵۰ روز) جهت بیماری لوکالیزه توصیه شده است (۴۱). در موارد شدید و سپتیک بیماری، درمان به صورت تزریقی است (۴۲). درمان‌های حمایتی در بیماران سپتی‌سمیک و درناژ عفونت‌های لوکال از جمله اقدامات درمانی مورد نیاز می‌باشد (۴۳).

تشخیص افتراقی

تشخیص افتراقی شامل بوتریومایکوزیس (Botryomycosis)، لنفانژیت اولسراتیو (pseudotuberculosis Corynebacterium)، اسپورتریکوزیس (Sprortrix schenkii)، پسودوتوبرکلوزیس (Yersinia pseudotuberculosis)، لنفانژیت اپیزوئوتیک (Histoplasma farciminosum)، توبرکلوزیس (Mycobacterium tuberculosis)، تروما وآلرژی می‌باشد.

واکسیناسیون و ایمنی

سیتوکاین‌های پیش‌التهابی (Proinflammatory) نقش اساسی در ایجاد ایمنی بر علیه عفونت‌های بولخولدریا دارند. برای مثال، موش‌هایی که قادر به تولید اینترلوکین ۱۲ نیستند، به شدت مستعد ابتلا به این عفونت‌ها هستند (۴۴). تومور نکروزیس فاکتور (TNF) نقش محافظتی عمده‌ای در عفونت‌های بولخولدریایی داشته وآنتی‌بادی ضد آن سبب حساسیت نسبت به این عفونت خواهد شد (۴۵). گاما اینترفرون حتی در دوز کم، نقش محافظتی مهمی در این عفونت‌ها دارد (۴۶). تاکنون واکسن انسانی برای این عفونت کشف نشده است. فعال کردن غیراختصاصی ایمنی ذاتی با ایمنوتراپیوتیک‌ها، راهگشای دستیابی به تولید واکسن ضد این باکتری خواهد بود (۴۷).

پیشگیری

شناسایی حیوان آلوده مهم‌ترین راه جلوگیری از انتشار بیماری است وکلیه موارد بروز باید به صورت فوری به اطلاع مقامات بهداشتی رسانده شود. در صورت شناسایی مشمشه، اقدامات کنترلی شامل قرنطینه کلیه حیوانات مبتلا و در تماس، انجام تست‌های تشخیصی در حیوانات با علایم مشکوک و ارزیابی حیوانات سالم و جداسازی آنها در صورت تست مائین مثبت می‌باشد (۴۸). حیوانات بیمار و یا با تست مالئین مثبت باید کشته شوند. حیوانات با تست منفی که در معرض بوده‌اند، به مدت ۲ تا ۳ هفته باید ایزوله باشند. آخور و استبل محل نگهداری باید سوزانده شود (۴۹). تمام وسایل در تماس با حیوان آلوده باید ضدعفونی شوند.

تمام افراد انسانی در تماس، در کل دوره حیات خود در خطر ابتلا به بیماری هستند و باید در هر مراجعه به پزشک به دلیل بیماری تب‌دار این موضوع را متذکر شوند. در مورد نیاز به آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی پس از تماس اختلاف نظر وجود دارد و اغلب توصیه نمی‌شود (۴۸).

بیوتروریسم

طی جنگ جهانی اول به منظور آلوده کردن تعداد زیادی از اسب‌ها و قاطرهای روسیه از بورخولدریامالئی در جبهه شرقی

استفاده شد و به نحو موثری موجب توقف سپاه روس‌ها شد. همچنین موارد انسانی بیماری طی جنگ جهانی اول و بعد از آن در روسیه افزوده شد و ژاپنی‌ها نیز بورخولدریامالئی را به منظور آلوده کردن اسب‌ها، شهروندان و زندانیان چینی در جنگ جهانی دوم استفاده نمودند. شوروی سابق از این عامل جهت پیشبرد مقاصدش در افغانستان در سال ۱۹۸۰ سود جست. ایالات متحده نیز از این قافله، عقب نمانده و عامل بیماری مورد بحث را به عنوان یک جنگ افزار بیولوژیک بالقوه مورد مطالعه قرار داده است (۴۹).

بورخولدریا مالئی را در طبقه‌بندی جنگ‌افزارهای بیولوژیک، جزو ارگانیسم‌های گروه دوم طبقه‌بندی کرده‌اند. از ویژگی‌های این گروه آن است که با سهولت نسبی انتشار می‌یابند، بیماری با شدت متوسط و مرگ و میر پایینی به بار می‌آورند و نیاز مبرمی به اقدامات تشخیصی خاص و نظارت بعدی دارند (۵۰).

با توجه به عدم وجود تست‌های تشخیصی سریع، علایم بالینی متمایز کننده و دوره کمون کوتاه، این عامل همچنان به عنوان یک خطر جدی مطرح می‌باشد. به علاوه، واکسنی بر علیه این عامل وجود ندارد و ایمنی در پی ابتلا به آن ایجاد نمی‌شود و نیز اطلاعاتی که در مورد درمان آن موجود است، براساس یافته‌های *in vivo* متقن نمی‌باشد (۵۳-۵۱). لذا ساماندهی شبکه های مراقبتی در گزارش سریع این بیماری و انجام اقدامات پیشگیرانه اهمیت به سزایی می‌یابد.

قدردانی و تشکر

در این مطالعه از همکاری دکتر بهمن رحمتی، دکترای دامپزشکی، معاونت واحد بیماری‌های مشترک انسان و دام دفتر بررسی و مبارزه با بیماری‌های سازمان دامپزشکی کشور تشکر می‌گردد.

REFERENCES

1. Taylor LH, Latham SM, Woolhouse ME. Risk factors for human disease emergence. Phil Trans R Soc Lond 2001; 356*:* 983–89.
2. Elschner M. Glanders. A re-emerging disease? Friedrich-Loeffler-Institut. Institute of Bacterial Infections and Zoonoses. Germany National and OIE Reference Laboratories for Glanders. IMED 2011 conference, Vienna, February, 2011.
3. Gregory BC, Waag MD, editors. Glanders in Medical aspects of biological warfare. 2007. p.121-46 .
4. Dvorak DG, Spickler RA. Glanders. J Am Vet Med Assoc 2008; 233: 570-77.
5. Wiser A, Mark VD, Purchase L, Graham H. One hundred years of animal health, 1884 to 1984. Journal of National Agricultural Library 1986; 11: 1-4.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory-acquired human glanders--Maryland, May 2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49: 532-35.
7. Elschner MC, Klaus CU, Liebler-Tenorio E. *Burkholderia mallei* infection in horse imported from Brazil. Equine Vet Educ 2009; 21: 147-150.
8. سازمان دامپزشکی کشور، دفتر بررسی، مبارزه و مراقبت از بیماری‌های دامی- گروه مبارزه با سایر بیماریهای مشترک بین انسان وحیوان. اطلاعات آمارِی بیماری مشمشه. تهران: سازمان دامپزشکی کشور؛ سال ۱۳۸۹.
9. CDC Strategic Planning Workgroup. Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response. Recommendations of the CDC Strategic Planning Workgroup. MMWR Recomm Rep 2000; 49: 1-14.
10. Animal Health Australia. The National Animal Health Information System [NAHIS]. Glanders [online]. NAHIS; 2001 Oct. Available from: http://www.brs.gov.au/usr–bin/aphb/ahsq?dislist=alpha.
11. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Glanders (*Burkholderia mallei*) general information. CDC; 2005 Oct. Available from: http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/glanders_g.htm.
12. Brown C, Torres A, editors. USAHA foreign animal diseases. 7th edition. Committee of Foreign and Emerging Diseases of the US Animal Health Association. Boca Publications Group, Inc.2008.
13. DeShazer D, Waag DM, Fritz DL, Woods DE. 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: 253–69.
14. Ulrich RL, DeShazer D. Type III secretion: a virulence factor delivery system essential for the pathogenicity of Burkholderia mallei. Infect Immun 2004; 72: 1150–54.

15. Ulrich RL, Deshazer D, Hines HB, Jeddeloh JA. Quorum sensing: a transcriptional regulatory system involved in the pathogenicity of *Burkholderia mallei*. Infect Immun 2004; 72: 6589–96.

16. Burtnick MN, Brett PJ, Woods DE. Molecular and physical characterization of *Burkholderia mallei* O antigens. J Bacteriol 2002; 184: 849–52.

17. Miller SI, Ernst RK, Bader MW. LPS, TLR4 and infectious disease diversity. Nat Rev Microbiol 2005; 3:36–46.

18. Woods DE, Jeddeloh JA, Fritz DL, DeShazer D. *Burkholderia thailandensis* E125 harbors a temperate bacteriophage specific for *Burkholderia mallei*. J Bacteriol 2002; 184: 4003–17.

19. Jones TC, Hunt RD, King NW. Diseases caused by bacteria. Veterinary pathology. 6th edition. Baltimore, Maryland, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 1997. p413-504.

20. Spickler AR. Glanders. Available from: http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/factsheets.php.

21. Robins GD. A study of chronic glanders in man with report of a case: analysis of 156 cases collected from nature. Studies from the Royal Victoria Hospital Montreal. 1906; 1: 1–98.

22. Wittig M, Wohlsein P, Hagen RM, Al Dahouk S, Tomaso H, Scholz HC, et al. Glanders-a comprehensive review. Dtsch Tierarztl Wochenschr 2006; 113: 223–30.

23. Bossi P, Tegnell A, Baka A. Bichat guidelines for the clinical management of glanders and melioidosis and bioterrorism-related glanders and melioidosis. Euro Surveill 2004; 9: E17–18.

24. Dance DAB. Melioidosis and glanders as possible biological weapons. In: Fong IW, Alibek K, editors. Bioterrorism and infectious agents: a new dilemma for the 21st century. New York: Springer; 2005. p. 99–143.

25. Al-Ani FK, Roberson J. Glanders in horses: a review of the literature. Veterinarski Arh 2007; 77: 203–18.

26. Srinivasan A, Kraus CN, Deshazer D, Becker PM, Dick DJ, Spacek L, et al. Glanders in a military research microbiologist. N Engl J Med 2001; 345: 256-58.

27. Blue SR, Pombo DJ, Woods ML. Glanders and melioidosis. In: Palmer SR, Soulsby L, Simpson DIH, editors. Zoonoses: biology, clinical practice and public health control. Oxford, England: Oxford University Press; 1998. p. 105–13.

28. Neubauer H, Sprague LD, Zacharia R, Tomaso H, Al Dahouk S, Wernery R, et al. Serodiagnosis of *Burkholderia mallei* infections in horses: state-of-the-art and perspectives. J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health 2005; 52: 201–205.

29. Glass MB, Popovic T. Preliminary evaluation of the API 20NE and RapID NF plus systems for rapid identification of *Burkholderia pseudomallei* and *B. mallei*. J Clin Microbiol 2005; 43: 479–83.

30. Lee MA, Wang D, Yap EH. Detection and differentiation of *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia mallei* and *Burkholderia thailandensis* by multiplex PCR. FEMS Immunol Med Microbiol 2005; 43: 413–17.

31. Scholz HC, Joseph M, Tomaso H, Al Dahouk S, Witte A, Kinne J, et al. Detection of the reemerging agent *Burkholderia mallei* in a recent outbreak of glanders in the United Arab Emirates by a newly developed fliP-based polymerase chain reaction assay. Diagn Microbiol Infect Dis 2006; 54: 241–47.

32. Tomaso H, Scholz HC, Al Dahouk S, Eickhoff M, Treu TM, Wernery R, et al. Development of a 5'-nuclease real-time PCR assay targeting fliP for the rapid identification of *Burkholderia mallei* in clinical samples. Clin Chem 2006; 52: 307–10.

33. Ulrich MP, Norwood DA, Christensen DR, Ulrich RL. Using real-time PCR to specifically detect *Burkholderia mallei*. J Med Microbiol 2006; 55: 551–59.

34. U'ren JM, Van Ert MN, Schupp JM, Easterday WR, Simonson TS, Okinaka RT, et al. Use of a real-time PCR TaqMan assay for rapid identification and differentiation of *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei*. J Clin Microbiol 2005; 43: 5771–74.

35. Allen H. The diagnosis of glanders. J R Army Vet 1929; 1: 241–45.

36. Merwyn S, Kumar S, Agarwal GS, Rai GP. Evaluation of PCR, DNA hybridization and immunomagnetic separation- PCR for detection of *Burkholderia mallei* in artificially inoculated environmental sample. Indian J Microbiol 2010; 50: 172–78.

37. Neubauer H, Finke EJ, Meyer H. Human glanders. International Review of the Armed Forces Medical Services, LXX. 1997; 10: 258–65.

38. Sprague LD, Zachariah R, Neubauer H, Wernery R, Joseph M, Scholz HC, et al. Prevalence-dependent use of serological tests for diagnosing glanders in horses. BMC Vet Res 2009; 5: 32.

39. Schell MA, Ulrich RL, Ribot WJ, Brueggemann EE, Hines HB, et al. Type VI secretion is a major virulence determinant in *Burkholderia mallei*. Mol Microbiol 2007; 64: 1466–85.

40. Thibault FM, Hernandez E, Vidal DR. Antibiotic susceptibility of 65 isolates of *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* to 35 antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 1134–38.

41. Graber MA. *Burkholderia mallei* (glanders) attack. In: Ciottone GR, Anderson PD, Auf Der Heide E, editors. Disaster medicine. 3rd ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2006. p.647–49.

42. Al-Ani FK, Roberson J. Glanders in horses: a review of the literature. Veterinarski Arh 2007; 77: 203–18.

43. Blue SR, Pombo DJ, Woods ML. Glanders and melioidosis. In: Palmer SR, Soulsby L, Simpson DIH, editors. Zoonoses: biology, clinical practice and public health control. Oxford, England: Oxford University Press; 1998. p.105–13.

44. Amemiya JL, Meyers SR, Trevino TC, Chanh S, Norris L, Waag DM. Interleukin-12 induces a Th1-like response to *Burkholderia mallei* and limited protection in BALB/c mice. Vaccine 2006; 24: 1413–20.

45. Barnes JL, Williams NL, Ketheesan N. Susceptibility to *Burkholderia pseudomallei* is associated with host immune responses involving tumor necrosis factor receptor-1 (TNFR1) and TNF receptor-2 (TNFR2). FEMS Immunol Med Microbiol 2008; 52: 379–88.

46. Rowland CA, Lertmemongkolchai G, Bancroft A, Haque A, Lever MS, Griffin KF, et al. Critical role of type 1 cytokines in controlling initial infection with *Burkholderia mallei*. Infect Immun 2006; 74: 5333–40.

47. Goodyear A, Kellihan L, Bielefeldt-Ohmann H, Troyer R, Propst K, Dow S. Protection from pneumonic infection with *Burkholderia species* by inhalational immunotherapy. Infect Immun 2009; 77: 1579–88.

48. World Organization for Animal Health (OIE). Glanders. In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. Paris: OIE, 2004. Available from: www.oie.int/eng/normes/mmanual/A_00086.htm.

49. Gilbert RO. Glanders. In: Foreign animal diseases. The gray book. Richmond Va: United States Animal Health Association, 1998. Available from: www.vet.uga.edu/vpp/gray_book02/fad/gla.php.

50. Naureen A, Saqib M, Muhammad Gh, Hussain MH, Asi NM. Comparative evaluation of Rose Bengal plate agglutination test, mallein test, and some conventional serological tests for diagnosis of equine glanders. J Vet Diagn Invest 2007; 19: 362–67.

51. Detrick F, Maryland F. Melioidosis and glanders. In: Kortepeter M, Christopher G, Cieslak T, Culpepper R, Darling R, Pavlin J, editors. Usamriid's medical management of biological casualties handbook. 4th edition. Maryland: U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases; 2001. p.213-14.

52. Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response. MMWR Recomm Rep 2000; 49: 1-14.

53. Schutzer SE, Schlater LR, Ronning CM, DeShazer D, Luft BJ, Dunn JJ, et al. Characterization of clinically-attenuated *Burkholderia mallei* by whole genome sequencing: candidate strain for exclusion from Select Agent lists. PLoS One 2008; 3: e2058.