

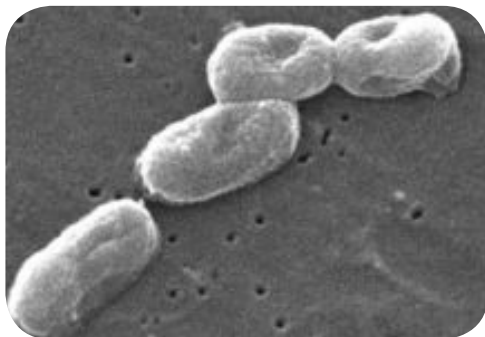
بسمه تعالی
وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
معاونت بهداشت
مرکز مدیریت بیماری های واگیر

بیماری مضمشه Glanders

دکتر محمد مهدی گویا
رئیس مرکز مدیریت بیماری های واگیر

تعریف

مسمشه Glanders بیماری باکتریایی قابل انتقال از حیوان به انسان است و در حیوانات گروه (eqvidae) (اسب و قاطر و الاغ) همیشه یک بیماری مهم محسوب می شده است. با پیشرفت علوم دامپزشکی و دامپروری موارد این بیماری نسبت به گذشته کاهش چشمگیر پیدا کرده است.



عامل ایجاد کننده

این بیماری توسط یک باسیل گرم منفی غیرمتحرک، بدون کپسول که نمی تواند تشکیل اسپور بدهد بنام *Burkholderia Mallei* ایجاد می شود و جزء خانواده باکتری های

(Burkholderiaceae) قرار دارد. عامل ایجاد کننده این بیماری بسیار شبیه عامل ایجاد کننده بیماری Melioidosis است که نام آن *Burkholderia pseudomallei* بوده و هر دو در یک خانواده باکتریایی قرار دارند.

اپیدمیولوژی

Glanders تا چند قرن یکی از مهم ترین و شایع ترین بیماریها در حیوانات تک سمی (خانواده اسب) در سراسر جهان بود اما در اواسط سال های ۱۹۰۰ در بسیاری از کشورها ریشه کن شد. در حال حاضر همه گیری این بیماری در حیوانات شایع نیست و تنها در بعضی مناطق جغرافیایی خاص و محدود مشاهده می شود. در مناطقی که این بیماری بومی نیست نیز گاهی ممکن است بیماری بصورت موردی مشاهده شود. این عفونت ممکن است در آزمایشگاهها بخصوص آزمایشگاههای تحقیقات مشاهده شود. عامل ایجاد کننده (Glanders) *Burkholderia Mallei* بعنوان سلاح بیولوژیک بارها در جنگ های اول و دوم جهانی بر علیه حیوانات و بخصوص اسب ها و قاطر های سازمانهای نظامی و سایر حیوانات و حتی انسان بکار رفته است. چنانچه این ارگانیسم بصورت معلق در هوا (آئروسل) درآید عوارض و عواقب آن در صورت استفاده عمومی (حوادث بیوتروریستی) و یا بصورت اتفاقی (در آزمایشگاه) میتواند بسیار مخرب باشد.

موارد این بیماری در سالهای اخیر (۱۹۹۸ تا ۲۰۰۷) از برزیل، ترکیه، کشورهای شوروی سابق، اریتره- اتیوپی، ایران، عراق، امارات متحده عربی و مغولستان گزارش شده و بنظر میرسد بیماری در پاکستان هم وجود دارد. البته تعیین محدوده جغرافیایی B.Mallei بصورت دقیق واقعاً دشوار است و بین عامل ایجادکننده مشمشه (B.Mallei) و میلوئیدوز (B.Pseudo mallei) از نظر سرولوژیک شباهت‌های زیادی وجود دارد.

گهگاه گربه‌سانان و انسان نسبت به ابتلای به این بیماری حساس هستند و در صورت ابتلا به عفونت و ایجاد علائم بالینی اغلب منجر به مرگ می‌شود.

* الاغ بیشتر از هر حیوان دیگری نسبت به ابتلای به این بیماری حساس است، قاطر تا اندازه‌ای کمتر ولی موارد مقاومت نسبت به ابتلای به عفونت در اسب‌ها بیشتر بوده و اسب‌ها در صورت آلودگی بیشتر به فرم‌های مزمن بیماری مبتلا می‌شوند و این امر بخصوص در مناطق بومی این بیماری بیشتر دیده می‌شود.

* حساسیت نسبت به ابتلای به بیماری در شتر، خرس، گرگ و سگ نشان داده شده است.

* حیوانات گوشت‌خوار ممکن است با خوردن گوشت آلوده مبتلا شوند.

* گاو و خوک نسبت به ابتلای به این عفونت مقاوم هستند.

* نشخوارکنندگان کوچک نیز اگر در تماس نزدیک با اسب‌های مبتلا به مشمشه قرار گیرند



ممکن است آلوده شوند.

منبع عفونت و انتقال

شایع‌ترین منبع عفونت بنظر می‌رسد خوردن غذا یا آب آلوده به ترشحات تنفسی یا زخم‌های

عفونی حیوان بیمار یا ناقل باشد. در جایی که حیوانات در شرایط ازدحام نگهداری می‌شوند این امکان بیشتر می‌شود. بعضی‌ها معتقدند عوامل استرس‌زا در حیوان هم در این رابطه نقش دارند. ثابت شده حیوانات ناقل باعلائم بالینی جزئی و خفیف به مراتب بیشتر از حیواناتی که دارای علائم بالینی واضح هستند در انتقال عفونت نقش دارند.

بیماری Glanders معمولاً با تماس مستقیم با ترشحات چرکی پوست و ترشحات تنفسی حیوان آلوده انتقال می‌یابد. حیوانات برای عفونت‌های نهفته و حیواناتی که علائم بالینی بیماری را دارند میتوانند باعث انتشار بیماری شوند. اسب و قاطر و الاغ در اغلب موارد وقتی آب یا غذای آلوده به میکروارگانیزم (B.Mallei) را می‌نوشند یا می‌خورند مبتلا به بیماری می‌شوند. این ارگانیزم می‌تواند از طریق ذرات معلق تنفسی (آئروسول) و از طریق خراش‌های پوستی و مخاط‌ها منتقل شود. حیوانات گوشتخوار معمولاً با خوردن گوشت آلوده مبتلا به این بیماری می‌شوند. B.Mallei همچنین میتواند از طریق اشیاء بخصوص وسایل نگهداری اسب و حتی غذا و آبی که حیوان استفاده می‌کند انتقال یابد.

انسان بطور معمول بعد از تماس با حیوان بیمار، اشیاء و بافت‌های آلوده و محیط‌های کشت باکتری، آلوده می‌شود. انتقال معمولاً از طریق تماس با زخم‌ها و خراش‌های کوچک در پوست رخ می‌دهد. انسان از طریق خوردن و استنشاق ذرات معلق تنفسی هم میتواند آلوده شود. انتقال عفونت از طریق پوست سالم هم گزارش شده ولی اثبات نشده است. اکثر عفونت‌هایی که در آزمایشگاه رخ داده در کسانی بوده که بطور معمول و بیشتر با نمونه‌های موجود روی محیط کشت ارگانیزم سروکار داشته و کمتر در اثر خراش‌ها و زخم‌های پوستی بوده است. موارد نادری از انتقال انسان به انسان در اعضای خانواده فرد بیمار که وظیفه پرستاری از او را به عهده داشته‌اند رخ داده است. دو مورد انتقال بیماری از طریق تماس جنسی نیز گزارش شده است.

ذرات تنفسی معلق در هوا (آئروسول) در حملات بیوتروریستی اصلی‌ترین راه انتقال هستند. عفونت ممکن است از طریق خراش‌های پوستی و تماس با آب و خاک آلوده وارد بدن شود ولی آشامیدن آب آلوده و ورود میکرب از طریق دهان (از راه گرد و غبار موجود در محیط آلوده) هم ممکن است موجب آلودگی شود. علائم بیماری در انسان نیز مانند حیوان بستگی به راه ورود میکروارگانیزم، شدت آلودگی و وضعیت سیستم ایمنی میزبان دارد. یک نکته مهم در مورد اشکال مختلف بیماری آن است که هر کدام از آنها ممکن است تبدیل به نوع دیگر شود. نکته دیگر آنکه بیماری در انسان می‌تواند به فرم‌های مزمن و عودکننده تبدیل

شود. این میکروارگانیزم از طریق سطوح مخاطی بینی و چشم هم وارد بدن شود. موارد معدودی از انتقال این بیماری از انسان به انسان به اثبات رسیده است. (۲ مورد مظنون انتقال از طریق تماس جنسی و موارد بسیاری از افراد خانواده مبتلایان به بیماری که از بیمار نگهداری می کردند) گزارش شده است که این امر نشان دهنده آن است که بیماری توان ایجاد همه گیری دارد.

دلیل اینکه شانس انتقال بیماری از حیوان به انسان کم است بطور کامل مشخص نیست ولی بطور کلی بیماری انسانی نادر است اما در کارکنان آزمایشگاههایی که با این میکروارگانیزم سر و کار داشته اند، کسانی که با دام و حیوانات سر و کار دارند و کسانی که در مراکز پرورش و نگهداری اسب و مادیان و قاطر و الاغ کار می کنند شانس ابتلای بیشتری دارند ولی تاکنون اپیدمی این بیماری در انسان گزارش نشده است.

مقاومت باکتری نسبت به عوامل فیزیکی و شیمیایی

* درجه حرارت: این باسیل در درجه حرارت 55°C (131°F) ظرف ۱۰ دقیقه از بین می رود. درجه حرارت مطلوب برای رشد آن در خاک 37°C تا 42°C ($98/6^{\circ}\text{F}$ تا $107/6^{\circ}\text{F}$) است.

* PH: PH مطلوب برای رشد باسیل در خاک $6/5$ تا $7/5$ است.

* مواد شیمیایی این باسیل به بسیاری از ضد عفونی کننده های معمول مثل ترکیبات حاوی ید، Mercuric chloride، در الکل، پرمنگنات پتاسیم، بنزالکونیوم کلراید (یک در دو هزار)، هیپوکلریت سدیم

($500 \text{ PPM available chlorine}$)، اتانول ۷۰٪، گلو تار آلدئید ۲٪ حساس است ولی به ضد عفونی کننده های فنولیک کمتر حساس است.

این میکروارگانیزم به نور خورشید حساس بوده و بعد از تماس مستقیم با نور خورشید و درجه حرارت های بالاتر ظرف کمتر از ۲۴ ساعت از بین می رود. میکروارگانیزم در مکان های آلوده بین ۶ هفته تا چندین ماه و در آب لوله کشی تا یک ماه زنده می ماند. بورخولد ریا مائی همچنین به هوای خشک حساس بوده و در محیط های مرطوب بهتر رشد می کند و طولانی تر زنده می ماند.

برخی صاحب نظران معتقدند در محیط مناسب (مرطوب) و تحت شرایط خاص حتی بیش از یکسال هم زنده می ماند. برخی دیگر نیز بر این عقیده هستند ارگانیزم در محیط مساعد تا چند ماه زنده می ماند ولی بطور معمول این مدت در محیط نامناسب چند هفته خواهد بود.

بیوتروریسم و سایر انواع آلودگی انسانی

Glanders همیشه بعنوان یک سلاح بیوتروریستی مورد توجه بوده و در جنگ‌های جهانی اول و دوم از آن بدین منظور استفاده شده است. در هر دوی این جنگ‌ها اسب‌ها و قاطر‌ها را آلوده کردند و بخصوص در جنگ جهانی اول در جبهه شرق (سمت روسیه) آلوده شدن این حیوانات در سطح وسیع باعث شد نقل و انتقال نیروهای نظامی مختل شود. در جنگ جهانی دوم هم ژاپنی‌ها از این میکروارگانیزم استفاده کرده و هم حیوانات و هم انسان را با آن آلوده کردند. مستندات این اقدام در انستیتوی Pinfang چین وجود دارد ولی از عامل ایجادکننده بیماری میلوئیدوز (*Burkholderia Pseudomallei*) تاکنون بعنوان سلاح بیولوژیک استفاده نشده است. موارد متعددی از آلودگی اتفاقی انسانی در کسانی که در آزمایشگاه کار می‌کردند گزارش شده که همگی آنها از طریق دستگاه تنفس و آئروسول‌های موجود در هوا آلوده شده‌اند. میزان حمله از طریق آئروسول‌های موجود در هوای آزمایشگاه حدود ۴۶٪ و ابتلای انسانی به موارد شدید است. حتی تعداد بسیار کمی میکروارگانیزم از طریق آئروسول می‌تواند باعث بیماری انسانی شوند و این شایع‌ترین راه ابتلای انسان در آزمایشگاه است.



عفونت در حیوانات

میزبان اصلی *B. Mallei* اسب و قاطر و الاغ هستند ولی بیماری در سایر پستانداران هم ممکن است رخ دهد که از جمله آنها می‌توان به سگ و گربه و بز و گوسفند و شتر اشاره کرد. اعضای خانواده گریه‌سانان بخصوص نسبت به ابتلای به این بیماری حساس هستند. همه‌گیری‌های بیماری در گریه‌های اهلی گزارش شده است. گاو، خوک و پرندگان نسبت به ابتلای به بیماری بسیار مقاوم هستند. بسیاری از حیوانات اهلی غیر از گاو، خوک و موش بطور تجربی آلوده شده‌اند ولی حیوانات وحشی مثل گرگ، خرس

، موش‌های صحرایی، خرگوش و wole (نوعی جونده) آلوده شده‌اند. خوکیچه هندی و هامستر جوندگانی هستند که نسبت به ابتلای به بیماری بسیار حساس می‌باشند. موش‌های خانگی نسبت به ابتلا مقاوم هستند مگر آنکه دوز باکتری تلقیح شده بالا باشد.

دوره نهفتگی در حیوانات

در حیوان مشمشه ممکن است بلافاصله بعد از آلودگی ایجاد بیماری نموده و یا به حالت نهفته درآید. دوره نهفتگی از چند روز تا چند ماه است ولی بطور معمول باید ۲ تا ۶ هفته باشد. عفونت‌های تجربی (تلقیح ارگانیسم به حیوان) ظرف ۳ روز هم توانسته‌اند ایجاد بیماری نمایند.



علائم بالینی در حیوانات

اشکال بالینی بیماری در حیوانات در اغلب موارد بصورت یک ضایعه جلدی در محل زخم و خراشیدگی در بدن حیوان، زخم‌های بینی، بیماری ریوی و بیماری جلدی هستند. دوره بیماری هم می‌تواند مزمن و حاد باشد (در الاغ معمولاً دوره بالینی حادتر است). فرم‌های ریوی و فرم‌هایی که بصورت زخم‌های بینی هستند اکثراً بصورت حادتر خود را نشان می‌دهند. حیوانات مبتلا به فرم‌های حاد بیماری معمولاً ظرف چند روز تا چند هفته (یک تا چهار هفته) تلف می‌شوند. فرم‌های خفیفی از

بیماری هم در حیوان گزارش شده که بصورت ترشح چرکی از بینی و اختلال در تنفس ظاهر می شود.

در اشکال عفونت موضعی داخل بینی در حیوانات زخم های عمیق و ندول های در داخل کانال بینی ایجاد می شود که با ترشح غلیظ زرد رنگ چرکی همراه است. این ترشحات ممکن است یک طرفه یا دو طرفه بوده و حتی امکان دارد خونی باشد. پارگی بینی امکان دارد رخ دهد. غدد لنفاوی ناحیه ای (معمولاً غدد لنفاوی تحت فکی) بزرگ و متورم شده و چرکی شده و در بسیاری موارد ترشحات چرکی به پوست راه پیدا می کند. زخم هایی که بهبود پیدا می کنند اسکارهایی شبیه به ستاره از خود برجای می گذارند.

در اشکال ریوی در ریه ها ندول و آبسه تشکیل می شود. بعضی از عفونت ها ظاهر آشکاری ندارند ولی انواع دیگری هستند که از یک اختلال تنفسی خفیف تا یک عفونت تنفسی شدید خود را نشان می دهند. در موارد شدیدتر علائم بالینی به صورت سرفه، اختلال تنفسی، تب های متناوب و ضعف پیشرونده همراه هستند. گاهی اوقات حیوان دچار اسهال و پرادراری می شود. تخلیه آبسه های ریوی به بیرون ممکن است منجر به ابتلای قسمتهای فوقانی دستگاه تنفس شود. در انواع جلدی بیماری ندول هایی در پوست حیوان دیده می شوند که می توانند پاره و زخمی شده و ترشحات زرد چرکی از آنها خارج شود. غدد لنفاوی و مسیرهای لنفاوی همان ناحیه بصورت مزمن بزرگ شده و عروق لنفاوی مملو از ترشحات چرکی می شوند. علاوه بر این مفاصل حیوان متورم شده و ساق حیوان نیز دچار تورم دردناک می شود. اورکیت ناشی از مسمشه در حیوانات مذکر مبتلا به بیماری شایع است.

بیماری بالینی بطور معمول مجموعه ای از این اشکال بوده و می تواند بصورت حاد، مزمن و یا نهفته باشد. انواع حاد بیماری بطور معمول در الاغ دیده می شود در حالی که اشکال مزمن و نهفته در اسب ها شایع تر است. صاحب نظران معتقدند قاطر می تواند به همه فرم های بیماری مبتلا شود.

علائم گرفتاری بینی و ریه معمولاً در اشکال شدید بیماری دیده می شود. این علائم معمولاً همراه باتب بالا، کاهش اشتها، سرفه هایی که پیشرفت کرده و به سوی اختلال تنفسی می رود، ترشح و زخم و ندول در مخاط بینی است. ممکن است در سوراخ های بینی خون خشک شده و حتی ترشح چرکی از چشم هم دیده شود. غدد لنفاوی زیر

فک معمولاً بزرگ و متورم شده و امکان دارد دردناک شوند. علائم نورولوژیک در اسب‌هایی که بطور تجربی با ارگانیسم آلوده شده بودند گزارش شده است که احتمالاً بعثت عبور باکتری از سد خونی مغزی و در نتیجه تضعیف حیوان بوده است. بیماران مبتلا به انواع حاد مشمشه معمولاً ظرف چند روز تا چند هفته تلف می‌شوند. فرم مزمن مشمشه در حیوان بی سروصدا پیش رفته و منجر به تضعیف شدید می‌شود. علائم آن عبارتند از سرفه، کوفتگی، اختلال در تنفس، تب‌هایی متناوب، بزرگی غدد لنفاوی، ترشح و زخم و ندول و همچنین اسکار زخم‌ها به شکل ستاره در مخاط بینی دیده می‌شود. پوست و غدد لنفاوی هم ممکن است گرفتار شوند. فرم مزمن به آهستگی پیشرفت کرده و معمولاً کشنده است ولی حیوانات مبتلا تا سال‌ها قبل از آنکه از پای در آیند زنده می‌مانند.

فرم دیگری از بیماری بنام فرم نهفته (latent) وجود دارد که علائم بیماری فقط بصورت ترشح بینی و تنفس دشوار است و ضایعاتی هم ممکن است در ریه‌ها دیده شود



گره‌ها

در گره‌ها ممکن است ندول و زخم در مجرای بینی و روی ملتحمه چشم و در قسمت‌های عمیق‌تر در دستگاه تنفس دیده شود. گره‌های مبتلا بطور مشخص ترشح زرد چرکی از بینی دارند که ممکن است خونی شود. غدد لنفاوی متورم شده و تنفس حیوان مختل می‌شود. حیوان بطور معمول ظرف یک تا دو هفته تلف می‌شود.

سرایت‌پذیری

اسب و الاغ و قاطر میتوانند بیماری را به حیوانات دیگر و انسان انتقال دهند. معمولاً ترشحات بینی و ترشحات چرکی از زخم‌های جلدی حاوی تعداد زیادی ارگانیسم هستند.

ضایعات پس از مرگ

پس از مرگ ممکن است در کانال بینی، تراشه، حلق و حنجره حیوان ندول، زخم و اسکار زخم‌هایی به شکل ستاره دیده شود. ندول‌های خاکستری رنگ ممکن است در بافت‌های دیگر بخصوص کبد، ریه، طحال و کلیه‌ها یافت شود. ندول‌های مضمشه نسبتاً سفت، شکننده و گرد بوده و قطر آنها در حدود یک سانتی‌متر و مرکز آنها پنبه‌ای شکل یا کلسیفیه است. آنها معمولاً با هاله‌ای از مناطق التهابی پوشیده شده‌اند. برونکوپنومونی همراه با بزرگی غدد لنفاوی برونش بخصوص در فرم‌های حاد بیماری ممکن است دیده شود.

در تجربیات اخیر اسب‌های مبتلا به بیماری حاد دچار ادم منتشر و شدید ریوی توام با خونریزی یا پر خونی ریه یا پنومونی بودند. غدد لنفاوی ممکن است بزرگ، پر خون و فیروزه شده و حاوی آبسه باشند. غدد لنفاوی متورم با زنجیره‌ای از ندولها که ممکن است بعضی از آنها زخمی شده باشند در پوست دیده می‌شوند. تورم بیضه ممکن است در حیوانات مذکر دیده شود.

در گریه‌ها ندول‌ها و زخم‌هایی در کانال بینی، ملتحمه، حنجره، تراشه و برونش دیده می‌شود.

مرگ و میر در حیوان

بیماری مضمشه می‌تواند بطور گسترده تعداد زیادی از حیوانات را که در تماس نزدیک با یکدیگر هستند مبتلا کند. در تجربیات چینی‌ها در طول جنگ جهانی دوم ۳۰٪ اسب‌هایی که در تماس با حیوان بیمار بودند مبتلا به عفونت شدند. عفونت حاد معمولاً ظرف چند روز تا چند هفته کشنده است. بیماران مبتلا به فرم‌های حاد گاهی ممکن است تا سالها زنده بمانند.

آزمایش‌های اختصاصی تشخیصی در حیوانات

واکنش Hypersensitivity به B.Mallei که نام آن تست مالئین است نیز برای تشخیص بیماری در حیوانات تک سمی بکار رود. در حیواناتی که این تست انجام می‌شود ظرف

یک تا دو روز پس از انجام تست و تزریق intrapalpebral بخش پروتئینی B.Mallei تورم در محل تزریق ایجاد می‌شود. چنانچه قطره چشمی مالئین استفاده شود منجر به ایجاد کنژنکتیویت در حیوان مبتلا می‌شود که نشانه مثبت بودن تست است و چنانچه مالئین بصورت زیرجلدی تلقیح شود بعد از ۲۴ ساعت یک سفتی و تورم در محل تزریق ایجاد می‌شود. واکنش‌های مثبت به هر یک از این ۳ روش با تب همراه هستند. تست زیرجلدی مالئین یک مشکل دارد که پس از انجام آن اگر تست سرولوژی انجام شود با آن تداخل ایجاد نموده و بهتر است از دو راه دیگر تست مالئین استفاده شود. تست‌های مالئین می‌توانند در مشمشه حاد و یا مراحل انتهایی مشمشه مزمن پاسخ‌های غیرقطعی و گمراه‌کننده‌ای داشته باشند. انواع مختلفی از تست‌های سرولوژیک ممکن است در دسترس باشد اما معتبرترین و قابل اعتمادترین تست برای حیوانات تک سمی تست فیکسایون کمپلمان (CFT) یا ELISA است. یک تست دیگر بنام Rose bengat Plate agglutination وجود دارد که در روسیه گاهی انجام می‌شود. تست‌های آگلوتیناسیون و Precipitin برای اسب‌ها و حیواناتی که به شدت بیمار هستند و همچنین موارد مزمن مشمشه قابل اعتماد نیستند. تست‌های سرولوژی نمی‌توانند بین B.Mallei و B.Pseudomallei افتراق قائل شوند.

تظاهرات بالینی بیماری مشمشه Glanders در انسان

بیماری مشمشه Glanders و بیماری ملیونیدوز علائم بالینی تقریباً مشابهی دارند. این علائم بستگی به راه ورود ارگانیزم دارد. فرم‌های مختلف بیماری می‌توانند پیشرفت کرده و تبدیل به فرم دیگر شوند و بیماری می‌تواند تبدیل به اشکال مزمن عودکننده گردد (مشابه آن چه در حیوان رخ می‌دهد). ۴ شکل بالینی برای بیماری تعریف شده است.



- ۱- عفونت موضعی
- ۲- عفونت ریوی
- ۳- عفونت خونی (سپتی سمی)
- ۴- عفونت‌های چرکی مزمن پوست.

دوره نهفتگی بیماری بستگی به راه ورود میکروارگانیزم داشته و بطور معمول ۱ تا ۱۴ روز است.

عفونت‌های موضعی

این باکتری بطور معمول از طریق خراش‌ها و بریدگی‌های پوستی وارد بدن می‌شود و بدن‌بال آن و ظرف یک تا پنج روز در همان محل ورود باکتری یک ندول ایجاد می‌شود که می‌تواند منجر به ایجاد زخم در همان محل شود. این ندول‌ها خاکستری یا سفید رنگ و سفت هستند و اطراف آنها را یک هاله‌ای از خونریزی می‌گیرد که بعداً بشکل پنبه‌ای درآمده و یا کلسیفیه می‌شوند. غدد لنفاوی آن ناحیه نیز متورم می‌شوند. این عفونت ممکن است در غشاءهای مخاطی مثل چشم، بینی و دستگاه تنفسی ایجاد شده و باعث ترشحات مخاطی در محل آلودگی شود. در کودکان مبتلا به ملیوئیدوز آبسه پاروتید شایع است. علاوه بر آبسه‌های پوستی ممکن است مریض‌ها دچار استئومیلیت، آرتریت سپتیک، آبسه مغز و آبسه‌های احشایی شوند.

در مراحل اولیه بیماری ملیوئیدوز بیماران ممکن است دچار کپهرهای خیلی شدید شوند. وقتی غشاءهای مخاطی آلوده می‌شوند ترشحات چرکی مخاطی و گاهی خونی از محل زخم مخاطی ممکن است دیده شود. این ضایعات با یک سری علائم عمومی مثل تب، عرق ریزش، کوفتگی و تورم غدد لنفاوی همراه هستند. بطور معمول در داخل غدد لنفاوی ممکن است آبسه تشکیل شده و این آبسه‌ها به بیرون سر باز کنند و ترشحات چرکی ایجاد شود. عفونت‌های پوستی یا مخاطی ممکن است ظرف یک تا چهار هفته منتشر شوند. علائم عفونت منتشر بصورت بثورات جلدی ماکولر و پوستولر و همچنین ایجاد آبسه در اعضای داخلی بدن ظاهر می‌شود. این آبسه‌ها اغلب در طحال، کبد و ریه‌ها ایجاد می‌شوند اما مناطق دیگری مثل بافت‌های زیرجلدی و عضلات هم ممکن است درگیر شوند. عفونت منتشر اغلب به سوی سپتی سمی می‌رود.

عفونت‌های ریوی

عفونت‌های ریوی ممکن است در اثر استنشاق میکروارگانیزم و یا از طریق خون بدن‌بال یک عفونت موضعی ایجاد شوند. این عفونت‌ها بصورت آبسه‌های ریوی، ایجاد مایع در پلور و پنومونی دیده می‌شوند. شروع بیماری معمولاً حاد و ناگهانی است. دوره نهفتگی آن ۱۰ تا ۱۴ روز است. شایع‌ترین شکل ابتلای به بیماری در حملات بیوتروویستی شکل ریوی است. وقتی باکتری بصورت آئروسول در فضا منتشر می‌شود می‌تواند وارد دستگاه تنفس شده و بیماری ریوی ایجاد کند که تظاهر آن بصورت پنومونی، آبسه ریه و تجمع مایع در پلور

(Pleural effusion) است. علائم بیماری بصورت یک سری علائم غیراختصاصی مثل سرفه، درد پلوریتیک قفسه سینه، تب، لرز و عرق ریزش هستند که رفته رفته تنفس مشکل می شود (دیس پنه). ممکن است در بینی زخم و ندول هایی تشکیل شود که همراه با ترشح چرکی مخاطی باشد. گاهی اوقات ممکن است تیغه میانی بینی سوراخ شود. رادیوگرافی قفسه سینه ممکن است نشان دهنده یک برونکوپنومونی دو طرفه، ندول هایی شبیه سل میلیتری (با قطر نیم تا یک سانتی متر، آبسه های متعدد کوچک ریوی که معمولاً در لوب های فوقانی ریه دیده می شود، و انفیلتراسیونهای lobar و segmental توام با تشکیل کاویته باشد که بسیاری از اوقات با سل اشتباه می شود. ممکن است ضایعات جلدی همزمان و یا با فاصله زمانی طولانی تر از بیماری ریوی مشاهده شود. (حتی ممکن است ماهها بعد ضایعات جلدی ظاهر شوند). بیماری بدون درمان پیشرفت کرده و منجر به باکتری می و سپتی سمی می شود. بیماران مبتلا به بیماری زمینه ای Cystic Fibrosis نسبت به ابتلای به فرم های ریوی بیماری حساس تر هستند.

همزمان ممکن است آبسه هایی در پوست تشکیل شود. این آبسه ها ممکن است چند ماه پس از استنشاق ارگانیسم پدیدار شوند. بیماری ریوی بدون درمان ممکن است منجر به سپتی سمی شود.

سپتی سمی

سپتی سمی فرم مرگبار بیماری است که پس از ورود میکرب به بدن از هر طریق ممکن (استنشاق، زخم پوستی، خوردن ماده آلوده) ممکن است رخ دهد. این شکل بیماری دوره نهفتگی حدود یک تا پنج روز دارد و بدنبال آن علائم عمومی بیماری شامل تب، درد عضلانی، سردرد و اسهال ظاهر می شود. برافروختگی، سیانوز، ضایعات پوستولر منتشر همراه با لنفادنوپاتی ناحیه ای، سلولیت یا لنفانژیت از علائم دیگر بیماری است که می تواند همراه با فتوفوبی، آبریزش چشم، آدنوپاتی گردنی، هپاتومگالی و یا اسپلنومگالی خفیف، تاکی کاردی، اریترودرمی منتشر پوستی، زردی، و ضایعات جلدی منتشر پاپولر پوستولر باشد. بدنبال آن نارسایی چندین ارگان ممکن است رخ دهد (multi-organ failure)، سپتی سمی معمولاً ظرف ۷ تا ۱۰ روز منجر به مرگ می شود (۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از شروع علائم عمومی). این فرم بیماری علی رغم درمان آنتی بیوتیکی در حدود ۵۰٪ موارد منجر به مرگ می شود. چنانچه آنتی بیوتیک شروع نشود در عرض ۲۴ تا ۴۸



ساعت اول بیش از ۹۰٪ بیماران جان خود را از دست می‌دهند).
بیمارانی که سیستم ایمنی آنها تضعیف شده (دیابتی‌ها- مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه و بیمارانی که تحت درمان با استروئید قرار دارند) حساس تر هستند.

عفونت‌های مزمن مسمشه

مسمشه مزمن با آبسه‌های متعدد، ندول و زخم در بافت‌های مختلف ظاهر می‌شود که بصورت دوره ای عود کرده و علائم آن خفیف تر از بیماری حاد است. بخش وسیعی از ارگانها مثل پوست، بافت‌های زیرجلدی، کبد، طحال، دستگاه گوارش، دستگاه تنفس و عضلات اسکلتی (عضلات بازوها، ساق پا) گرفتار می‌شوند. کاهش وزن و بزرگی غدد لنفاوی اغلب دیده می‌شود. این شکل بیماری ممکن است تا ۲۵ سال طول بکشد. میلیوئیدوز می‌تواند علاوه بر ایجاد اشکال مزمن گاهی چندین سال بعد از عفونت اولیه مجدداً فعال شود.

قابلیت سرایت

انتقال انسان به انسان گزارش شده است اما بنظر میرسد بندرت رخ می‌دهد. مواردی از بیماری در اعضای خانواده فرد بیمار که وظیفه مراقبت از او را به عهده داشته‌اند و همچنین دو مورد انتقال بیماری از طریق تماس جنسی گزارش شده است.

تشخیص

تعریف موارد Glanders و Melioidosis در جدول‌های ۱ و ۲ آمده است. این بیماری در آزمایشگاه با جدا کردن میکروارگانیسم از خلط، خون، ادرار، نمونه ترشحات چرکی یا تهیه سواب از زخم‌های پوستی تشخیص داده می‌شود. (در این نمونه‌ها Coccobacillus گرم منفی و با رنگ آمیزی Wright و Methylene blue دو انتهای باسیل رنگ می‌گیرد (Bipolar staining) کشت میکروارگانیسم هم راه دیگر تشخیص

است. کشت خون معمولاً منفی می‌شود. معمولاً رنگ گرفتن ارگانیزم ضعیف و نامنظم است. برخی صاحب‌نظران معتقدند ارگانیزم بهتر از همه با گمیسارنگ می‌گیرد. B.Mallei یک باسیل گرم منفی غیرمتحرک میله‌ای شکل یا کمی خمیده است. B.Mallei در محیط‌های کشت معمولی مثل Blood Agar و یا meat-nutrient Agar بصورت آهسته رشد می‌کند که توصیه می‌شود محیط کشت حداقل ۴۸ ساعت نگهداری شود. این ارگانیزم همچنین روی محیط کشت

(Glycerol Potato Agar) که محیط کشت اختصاصی است رشد می‌کند. ارگانیزم همچنین می‌تواند با تلقیح به حیواناتی مثل خوکچه هندی یا هامستر جدا شود. کیت تجاری هم برای تشخیص وجود دارد ولی ممکن است با بعضی باکتریهای غیربیماری‌زا واکنش متقاطع داشته باشد. در صورت لزوم میتوان ارگانیزم را در خوکچه هندی یا هامستر کشت داد.

روش‌های تشخیصی PCR ممکن است در بعضی از آزمایشگاهها موجود باشد. یکی از روش‌های جدید PCR اخیراً معرفی شده که می‌تواند B.Mallei را از B.Pseudomallei افتراق دهد. تکنیک‌های ژنتیکی دیگری نیز جهت تشخیص این دو از یکدیگر وجود دارد. سرولوژی گاهی اوقات میتواند کمک‌کننده باشد ولی در بعضی از بیماران که احتمال آلودگی قبلی وجود دارد ممکن است تفسیر سرولوژیک دشوار باشد. از سوی دیگر واکنش‌های سرولوژیک B.Mallei از B.Pseudomallei را ممکن است نتوان از یکدیگر تشخیص داد. تست‌های سرولوژیک شامل:

آگلوتیناسیون-هماگلوتیناسیون غیرمستقیم، انواع مختلف ELISA، ایمونوفلورسنت و فیکسیاسیون کمپلمان هستند. این تست‌ها در همه کشورها در دسترس قرار دارند. واکنش‌های مثبت در تست‌های آگلوتیناسیون در حدود ۷ تا ۱۰ روز بعد مشاهده می‌شود.

در انواع ریوی بیماری رادیوگرافی قفسه سینه می‌تواند کمک‌کننده باشد. ضایعات معمولاً بصورت برونکوپنومونی دو طرفه، ندول‌های میلی‌ری (ارزنی شکل)، انفیلتراسیون‌های قطعه‌ای یا لوبر و یا ضایعاتی بشکل کاویته می‌باشد و با تصاویر رادیوگرافیک در سل ممکن است اشتباه شوند.

درمان

اقدام درمانی باید حتماً براساس آزمایش کشت و آنتی‌بیوگرام باشد. این ارگانسیم بطور معمول به بعضی از رده‌های آنتی‌بیوتیکی مقاوم است. درمان طولانی مدت و یا چندین دارو باید برای بیماران شروع شود. گاهی اوقات ممکن است لازم شود آبنه‌ها تخلیه شوند. بهتر است نوع آنتی‌بیوتیک براساس پاسخ آنتی‌بیوگرام تجویز شود.

موارد انسانی بیماری مسمشه (Glanders) نادر هستند، بدین لحاظ اطلاعات کمی از نتایج درمان آنتی‌بیوتیکی در دسترس می‌باشد. سولفادیازین در تجربیات حیوانی و انسانی موثر بوده است. بورخولدریاسودومالی (عامل ایجاد کننده بیماری میلوئیدوز) معمولاً به تتراسیکلین‌ها، سیپروفلوکساسین، استیپتوماکسین، جنتامیسین، ایمی‌پنم، سفتازیدیم و سولفونامیدها حساس است. مقاومت نسبت به کلرامفنیکول گزارش شده است. برای بیماری موضعی درمان به مدت ۶۰ تا ۱۵۰ روز با آموکسی سیلین کلاوولونات یا تتراسیکلین یا کوتریموکسازول تجویز می‌شود. میلوئیدوز شدید باید در ابتدا با آنتی‌بیوتیک‌های تزریقی (سفتازیدیم، ایمی‌پنم، مروپنم) و پس از فروکش کردن وضعیت حاد بیماری، به مدت ۲۰ هفته باید درمان خوراکی با داکسی سیکلین همراه با کوتریموکسازول و یا آموکسی سیلین همراه با کلاوولونات و یا سیپروفلوکساسین ادامه یابد.

برای بیماری ریوی درمان به مدت ۶ تا ۱۲ ماه ادامه می‌یابد. در این موارد از ایمی‌پنم یا مروپنم یا سفتازیدیم همراه با داکسی سیلین استفاده می‌شود. برای انواع سپتی سمیک طول مدت درمان ۲ هفته بصورت داخل وریدی و بدنال آن ۶ ماه درمان خوراکی است.

عوارض و مرگ و میر ناشی از بیماری

بیماری مسمشه معمولاً بصورت تک‌گیر (Sporadic) در کسانی که تماس نزدیک و مکرر با اسب و حیوانات خانواده اسب دارند و کارکنان آزمایشگاهها و کسانی که با بافت‌های این حیوانات سروکار دارند رخ میدهد. گروه در معرض خطر عبارتند از دامداران، کارکنان مراکز پرورش اسب و قاطر و الاغ، کارکنان باغ‌وحش و کارکنان آزمایشگاه هستند. همه‌گیری انسانی این بیماری تاکنون دیده نشده است. اسب مبتلا در ۵ تا ۳۰٪ موارد تلف می‌شود ولی با این حال به آسانی نمی‌تواند بیماری خود را به انسان انتقال دهد، بیماری در انسان شایع نیست. بعضی اوقات بیماری با علائم خفیف و ناچیز

(Sub clinical) ممکن است رخ دهد که معمولاً در مناطقی که بیماری بومی است در اتوپسی و آزمایش غدد لنفاوی بسیاری از کسانی که با اسب سروکار داشتند وجود بیماری تشخیص داده شده است. در آزمایشگاه B.Mallei بشدت عفونت‌زا است بخصوص اگر بصورت آئروسل درآید. باکتری وقتی بصورت آئروسل درآید تا ۴۶% موارد ممکن است فردی که در تماس با آن بوده مبتلا به بیماری شود.

مرگ و میر بیماری مشمشه بالاست بخصوص اگر بیمار تحت درمان آنتی‌بیوتیکی قرار نگیرد. بیماری در شکل سپتی‌سمیک در صورت عدم درمان مرگ و میری حدود ۹۵% و بیشتر دارد. مرگ و میر اشکال ریوی بیماری بدون درمان بین ۹۰ تا ۹۵% و با درمان حدود ۴۰% است. در انواع مزمن حتی با درمان میزان مرگ و میر حدود ۵۰% است. مرگ و میر بیماری موضعی با درمان حدود ۲۰% است. موارد درمان نشده اغلب تبدیل به فرم‌های دیگر بیماری می‌شوند. درمان‌های ویژه با آنتی‌بیوتیک‌های جدید ممکن است با مرگ و میر کمتری همراه باشد.

روش درمان بطور مفصل در بخش «اقدامات لازم پس از تماس تصادفی در آزمایشگاه با بورخولدریا سودومالئی و بورخولدریا مالئی» آمده است.

پیشگیری

در هنگام حمل و نقل حیوانات و اشیاء و نمونه‌های آزمایشگاهی آلوده یا مشکوک باید رعایت احتیاطات شدید (strict precautions) بعمل آید. کارکنانی که به این کار مبادرت می‌ورزند باید لباس‌های محافظ و دستکش‌های مخصوص پوشیدن و از عینک‌های مخصوص محافظت از چشم Eye shield در هنگام کار با حیوان آلوده استفاده کنند. برای محافظت در برابر ذرات معلق تنفسی (آئروسل) باید احتیاطات

Biosafety level (BSL۳) ۳ قبل از دست زدن به هر نمونه بافتی و کشت برقرار گردد. پروفیلاکسی بعد از تماس ممکن است در بعضی وضعیت‌های خاص توصیه شود.

هر چند انتقال انسان به انسان نادر است ولی بیماران مبتلا به مشمشه باید ایزوله شوند و احتیاطات کنترل عفونت برای آنها به اجرا گذاشته شود. پزشکان و پرستاران در هنگام ویزیت باید از ماسک‌های مخصوص جراحی و از محافظ صورت و گان استفاده کنند

حیواناتی که تست مثبت برای مشمشه دارند غیر از حیواناتی که در مناطق بومی هستند همگی باید معدوم شوند. در یک همه‌گیری باید کل منطقه و حیوانات و وسایل حیوانات

موجود در آن منطقه قرنطینه شوند و به نحو مناسبی پاکسازی و ضد عفونی شوند. تمام مواد غذایی و محل نگهداری حیوان آلوده باید سوزانده و یا دفن شده و بعضی از وسایل که قابل سوزاندن نیستند باید ضد عفونی شوند. لاشه حیوانات باید سوزانده و یا دفن شوند. تا آنجا که امکان دارد باید حیوانات حساس از مکانها و وسایل آلوده تا چندین ماه دور شوند.

در مناطق بومی حیوانات حساس باید از منطقه نگهداری و همچنین منابع آب و غذای حیوان آلوده دور نگه داشته شوند، زیرا مسمشه در جایی که حیوانات بصورت جمعی نگهداری می شوند (مثل باغ وحش) به مراتب شایع تر است. انجام آزمایش های روتین و معدوم سازی حیوانات دارای آزمایش مثبت میتواند منجر به ریشه کنی بیماری شود. این بیماری واکنشی برای حیوانات ندارد.

در پروفیلاکسی بعد از تماس در پی حملات بیولوژیک درمان با کوتریموکسازول پیشنهاد می شود. این توصیه فقط براساس مطالعات تجربی بوده است ولی هنوز هم تجویز پروفیلاکسی بعد از تماس مورد بحث قرار دارد. هیچ نوع واکنشی برای بیماری مسمشه (Glanders) یا میلوئیدوز وجود ندارد.

در کشورهایی که بیماری Glanders در حیوانات بصورت بومی وجود دارد، برای پیشگیری از بیماری در انسان، شناسایی و حذف بیماری در جمعیت حیوانی حرف اول را می زند. در مراکز درمانی و آزمایشگاه رعایت احتیاطات استاندارد در مورد خون و مایعات بدنی اهمیت فراوان دارد ضمن آن که کارکنان کادر درمانی و آزمایشگاهی که به هر دلیلی سیستم ایمنی بدنشان تضعیف شده نباید تماس مستقیم با بیماران یا نمونه های آزمایشگاهی مشکوک داشته باشند.

روش پیشگیری دارویی بطور مفصل در بخش «اقدامات لازم پس از تماس تصادفی در آزمایشگاه با بورخولدريا سودومالئی و بورخولدريا مالئی» آمده است.

اقدامات بهداشت محیطی

پیشگیری و کنترل بیماری Glanders بستگی به امکانات دارد و معمولاً بصورت کشف زود هنگام بیماری با انجام آزمایش های غربال گری در حیوانات مشکوک و معدوم سازی حیوانات دارای تست مثبت و محدود سازی جابجایی حیوانات و انجام اقدامات کنترلی مناسب در این زمینه دارد. در جایی که حیوان بیمار تشخیص داده می شود باید اقدامات قرنطینه سازی بصورت جدی به مرحله اجرا گذاشته شود تمام منطقه out break باید پاکسازی و ضد عفونی شود.

* حیوانات آلوده باید سوزانده و لاشه سوزانده شده به نحو مناسبی دفن شود.
 * تمامی وسایل یک بار مصرف و مواد غذایی باقی مانده و محل نگهداری حیوان را باید آتش زده و خاکستر آنها نیز به نحو مناسبی دفن و تمام وسایل حمل و نقل نیز ضد عفونی شوند.

جهت استفاده از مواد ضد عفونی کننده به بخش مقاومت باکتری نسبت به عوامل فیزیکی و شیمیایی مراجعه شود.

پروفیلاکسی دارویی

* پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی برای کلیه حیوانات در مناطق بومی زیر سوال است.
 (البته لازم به ذکر است پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی در حیوان ممکن است منجر به بروز موارد خفیف و Sub clinical که همه آنها می توانند ناقل عفونت شوند گردد. این حیوانات می توانند باعث انتقال بیماری به انسان و حیوانات دیگر شوند).

* درمان آنتی بیوتیکی بصورت تجربی تجویز شده است که در این موارد داکسی سیکلین، سفتریاکسون، جنتامیسین، استرپتومایسین و ترکیباتی نظیر Sulfadiazine و Sulfamonomethoxine همراه با Trimethoprim تجویز شده است.

* میزان مرگ و میر ناشی از بیماری بدون درمان بیش از ۹۵٪ است.
 اقدامات لازم پس از تماس تصادفی در آزمایشگاه با بورخولدريا سودومالتي و بورخولدريا مالتي اقدامات آزمایشگاهی مناسب موجب پیشگیری از تماس های تصادفی با بورخولدريا پسودومالتي می گردد. کار با ارگانيسم بايستي توسط افراد دوره دیده با امکانات و تجهیزات بیوسفتی سطح Biosafety-level ۳ (یا امکانات ملی معادل) انجام شود.
 اقدامات آزمایشگاهی که بوسیله مسئولین ملی و انجمن ها و کمیته های ملی Biosafety مشخص شده است بایستی بکار رود. افرادی که با ارگانيسم کار می کنند بایستی با روش های جدید آشنا شوند و همه آن ها دوره های جدید را بگذرانند. عملیات بایستی در کابینت های مطمئن انجام شود و همیشه وقتی این ارگانيسم را دستکاری می کنند دستکش بپوشند. در طی سانتریفوژ یا وقتی حیوانات آلوده را دستکاری یا جابجا می کنند محافظت تنفسی استفاده کنند. درپوش های محکم بایستی برای همه سانتریفوژها استفاده شود، و فقط وقتی داخل کابینت های مطمئن هستند باز شود. به هر حال بایستی از دستورالعمل های ملی پیروی کرد. راهنماهای بین المللی توسط سازمان بهداشت جهانی منتشر شده است. در آمریکا محققین و مراکزی که روی بعضی ارگانيسم ها کار می کنند (شامل بورخولدريا پسودومالتي

و بورخولدريا مائى) بايستی قبل از آنکه عامل را بدست آورند و هر گونه تحقیقى انجام دهند بوسیله آژانس هاى فدرال ثبت، بررسی شده و تائید شوند.

آزمایشگاه هاى بالینی با BSL-۲ ممکن است بورخولدريا پseudomallei را از نمونه ها جدا کنند. در این موارد بلافاصله پس از شک کردن به بورخولدريا پseudomallei همه فعالیت ها بايستی به امکانات محدود مناسب منتقل شوند، و اگر باکتری جدا شده، تائید گردد خطر تماس کارکنان آزمایشگاه بايستی بررسی شود. اگرچه آزمایشگاه هاى تشخیصی و تحقیقاتی با امکانات ضعیف در آسیا ندرتا به تسهیلات آزمایشگاهی BSL-۳ دسترسی دارند، این آزمایشگاهها می توانند بدون هزینه یا هزینه ناچیز، فعالیت هایشان را با BSL-۲ تطبیق دهند، و عملیات آزمایشگاهی مطمئن برای به حداقل رساندن خطر تماس کارکنان آزمایشگاهی دست یابند.

الگوی حساسیت

کار با سوش هاى مقاوم بورخولدريا پseudomallei شناخته شده باید به حداقل رسانده شود، مگر از اهداف تحقیق بررسی مقاومت باشد. کار مناسبی است که برای همه موارد بورخولدريا پseudomallei حساسیت به مروپنم، سفنازیدیم، تریمتوپریم-سولفامتو کسازول، داکسی سیکلین، و کوآموکسی کلاو را جزء کارهای معمولی در آزمایشگاه بررسی کرد. این داروها از این نظر انتخاب شده اند که سه داروی آخر ممکن است برای پیشگیری بعد از تماس و سفنازیدیم و مروپنم داروهای انتخابی برای درمان حمله ای برای میلیونیدوزیس می باشند. این اطلاعات باید ثبت و نگهداری شود تا در صورت تماس فوراً در دسترس باشند. همچنین این موضوع وقتی با نمونه هاى بالینی بورخولدريا پseudomallei جدا شده در آسیا کار می شود مهم است چون حدود ۱۳% از نمونه هاى جدا شده در تایلند در آزمایشگاه به تریمتوپریم-سولفامتو کسازول مقاوم است که اولین داروی پیشگیری پس از تماس می باشد. حساسیت به تریمتوپریم-سولفامتو کسازول به روش E-test یا سایر روشهای بر پایه MIC بايستی آزمایش شود، آزمایش دیسک، برای نشان دادن حساسیت بورخولدريا پseudomallei به تریمتوپریم-سولفامتو کسازول غیر قابل اعتماد است و نباید بکار برود.



نمونه سرمی اولیه

قبل از شروع کار با بورخولدريا سودومالتي، نمونه سرمي اوليه بايستي براي همه کارکنان و در حرارت ۸۰- درجه سانتیگراد در یک محل مطمئن نگهداری شود. آزمایش روی این نمونه ها در صورت وقوع تماس تصادفی بعدی انجام می شود. نگهداری سرم ها به یک روش مشابه انجام می گردد به طوری که اطمینان حاصل شود اسرار کارکنان و محافظت از نمونه ها رعایت می شود و ممکن است در بعضی مواقع لازم باشد با یک سازمان یا سایر آزمایشگاه ها قرارداد بسته شود.

ارزیابی عوامل خطر

عوامل خطر مرتبط با کار در آزمایشگاه با بورخولدريا سودومالتي در جدول ۱ نوشته شده است. ثابت شده تماس با آئروسل بیشترین خطر را دارد و می تواند از طریق تنفس، خوردن و تماس با غشا مخاطی عمل کند. ارزیابی عوامل خطر در میزبان برای میلوئیدوزیس در کارکنان آزمایشگاه پایه مطالعات اکتساب طبیعی میلوئیدوز در تایلند و شمال استرالیا بوده است. دیابت میلئوس، مصرف زیاد الکل، نارسایی مزمن کلیه و بیماری مزمن ریوی عوامل خطر ثابت شده می باشند. افراد با اختلال سیستم ایمنی بدلیل بیماری یا مصرف داروها (شامل استروئید) نیز در معرض خطر بالا هستند. در شمال تایلند افراد HIV مثبت در معرض خطر بوده اند. بایستی افراد شاغل در آزمایشگاه از نظر وجود عوامل خطر فوق مشخص شوند. این عوامل بایستی مشخص و ثبت شوند و در صورت امکان مشاغل دیگری برای آنها در نظر گرفته شود. بعلاوه توجهات خاص و آزمایش اولیه سرولوژیک در مورد همه کارکنان آزمایشگاه که با بورخولدريا سودومالتي کار می کنند و دارای عوامل خطر مشخص می باشند انجام شوند، بخصوص اگر دچار تب شوند حتی بدون سابقه تماس اتفاقی در آزمایشگاه این بررسی ها بایستی صورت گیرد. پزشک بایستی آزمایشات سرولوژیک و کشت های مناسب را نیز انجام دهد.

مشخص کردن یک آزمایشگاه برای آزمایشات سرولوژیک

اداره امور آزمایشگاه مسئول مشخص کردن آزمایشگاه های منطقه ای یا ملی با توانایی انجام آزمایشات سرولوژیک شامل آزمایش هماگلوتینین غیرمستقیم (IHA) یا سایر آزمایشات قابل اطمینان، می باشد. در آمریکا نمونه های سرم به بخش سلامت ایالتی مربوطه برای نگهداری ارسال می شود.

انجام فعالیت ها مطابق دستورالعمل

همه آزمایشگاه هایی که بورخولدريا سودومالئی را تشخیص می دهند یا آنرا منتقل میکنند بایستی مطابق دستورالعمل اقدامات بهداشت حرفه ای را انجام دهند. با همکاری متخصصین بهداشت حرفه ای بایستی دستورالعملی تدوین شود که کارکنان قبل و بعد از تماس تصادفی چه اقدامی انجام دهند. این دستورالعمل شامل هماهنگی برای ارزیابی سریع طبی بعد از یک تماس می باشد. بهتر است نام یک پزشک خاص که تجربه در درمان میلوئیدوزیس و تمایل به مشاوره در مواقع بروز حادثه را دارد قبلاً مشخص شود.

اقداماتی که لازم است در صورت تماس تصادفی با بورخولدريا سودومالئی انجام داد.

اقدامات سریع بعد از تماس

محل هر آلودگی یا تلقیح باید بلافاصله با آب فراوان شسته شود و بدنبال آن براساس سیاست منطقه با یک ضدعفونی کننده پوستی ضدعفونی شود. اقدامات محافظتی طراحی شده برای آزمایشگاه بایستی به اطلاع همه رسانده و بلافاصله انجام شود. باید به برخی موارد توجه شود (سوش باکتری، حساسیت باکتری به داروهای آنتی بیوتیک و همچنین غلظت ارگانیسم ها در محیط کشت). اتفاقاتی که خطر بالایی دارند شامل تنفس، تلقیح (سوراخ شدن)، یا ورود به داخل چشم، می باشند اما همه وقایعی که موجب تماس می شوند بایستی خطرناک در نظر گرفته شوند و اقدامات خاص و موثر صورت گیرد.

ارزیابی خطر تماس در آزمایشگاه با بورخولدريا سودومالئی: خطر کم

بطور غیر عمدی سرپوش محیط آگار که در آن بورخولدريا سودومالئی در حال رشد می باشد برداشته شود و این کار خارج از کابینت محافظ بیولوژیک انجام شود. بطور غیر عمدی استشمام محیط آگاری که بورخولدريا سودومالئی در حال رشد است، و

تماس فرد با باکتری وجود نداشته باشد.

پاشیده شدن میکروب به دستکش ها یا لباس های محافظ، در صورتی که آئروسل ایجاد نشود.

ریخته شدن حجم کمی از کشت مایع (کمتر از یک سی سی) در داخل کابینت محافظ بیولوژیک.

آلوده شدن پوست سالم با محیط کشت

خطر بالا

وجود هر گونه شرایط مستعد کننده بدون تجهیزات حفاظت شخصی مناسب، مانند بیماری دیابت، بیماری های مزمن کلیوی یا کبدی، الکلیسم ها، کسانی که مدت طولانی از استروئید استفاده می کنند، بدخیمی های خونی (تروبنی یا اختلال عملکرد نوتروفیل ها)، بیماری های مزمن ریوی (مانند سیستیک فیبروزیس)، تالاسمی و هر فرم دیگری از ضعف سیستم ایمنی. سوراخ شدگی یا سوزن رفتن با وسایل آلوده به بورخولدریا سودومالٹی.

گزش یا خراش توسط حیوانات آزمایشی که به بورخولدریا سودومالٹی آلوده هستند.

حوادثی که منجر به پاشیده شدن میکروب به دهان یا چشم ها شود.

انتشار آئروسل ها به خارج از کابینت محافظ کننده بیولوژیک (بطور مثال، هنگام سانتریفوژ)

اقدامات پس از تماس

پس از ضد عفونی، افراد در تماس بلافاصله بایستی به بیمارستان یا درمانگاهی که قبلاً هماهنگ شده گزارش شوند. دستورالعمل ها برای انجام اقدام مناسب شامل خبر کردن پزشک بایستی تدوین و موجود باشد. کارمندان در تماس یا همراه آنها بایستی اطلاعات لازم در مورد سوش ارگانیزم ارائه دهند (شامل وضعیت حساسیت) همچنین نوع تماس و سایر اطلاعات مربوطه را اعلام نمایند. از کارمند در مورد حساسیت دارویی و وضعیت سلامتی فعلی شامل عوامل خطر برای میلوئیدوزیس سوال شود. یک بررسی عوامل خطر برای مشخص کردن آنکه حادثه اتفاق افتاده با خطر بالا یا پائین است بایستی صورت گیرد. جدول یک، فهرست حوادث را نشان می دهد ولی لازم است در مورد آن با متخصصین مشورت شود. همه کارمندانی که در گروه حوادث با خطر بالا طبقه بندی می شوند بایستی فوراً پیشگیری بعد از تماس برای آنها انجام شود. برای افرادی که در گروه با خطر پائین

هستند، تصمیم گیری برای تجویز پیشگیری بعد از تماس بایستی بر پایه شناخت وجود عوامل خطر برای میلوئیدوز خارج از آزمایشگاه می باشد، برای افراد با عوامل خطر شناخته شده بایستی پیشگیری بعد از تماس شروع شود، وقتی خطری برای افراد وجود ندارد بایستی فقط پیگیری بعد از تماس برای آنها انجام گیرد.

پیشگیری بعد از تماس

پیشگیری بعد از تماس بایستی قبلاً به دنبال مواجهه در آزمایشگاه با بورخولدریا پسودومالنی تهیه شده باشد، اگرچه شواهدی برای تأثیر آن در انسان نشان داده شده است. پیشگیری بعد از تماس با استفاده از تریمتوپریم-سولفامتوکسازول، کوآموکسی کلاو یا داکسی سیکلین در مورد سوش BALB/C آلوده شده با ائروسول بورخولدریا سودومالنی. مورد ارزیابی قرار گرفته است. آنتی بیوتیک دو بار در روز در ساعت صفر، ۱۰ و ۲۴ یا ۴۸ بعد از تلقیح باکتری و برای ۱۰ روز تجویز شده است. سلامت همه حیوانات تا ۲۱ روز مشاهده شده است. پیشگیری بعد از ۴۸ ساعت پس از تماس در همه موارد غیر موثر بوده است ولی حیواناتی که ترمتوپریم-سولفامتوکسازول در روز صفر و ۱۰ و ۲۴ ساعت پس از آلودگی دریافت کرده اند ۱۰۰٪ زنده مانده اند و کوآموکسی کلاو کمترین تأثیر را داشته است.

فلئوروکینولون ها برای ۱۴ روز تجویز شده و حفاظت قابل توجهی بعد از تماس (براساس میزان زنده ماندن) در موش های BALB/C پس از تلقیح زیرجلدی بورخولدریا سودومالنی حتی وقتی درمان در طی ۶ ساعت از تلقیح تجویز شده، نداشته است. در صورتی که سیپروفلوکساسین و داکسی سیکلین ۴۸ ساعت قبل یا بلافاصله پس از تلقیح باکتری داخل پریتون موجب افزایش مقدار متوسط کشنده باکتری شد، اما بورخولدریا سودومالنی از حیوانات زنده جدا شد و عود عفونت در برخی حیوانات درمان شده در طی ۵ هفته مشاهده شد.

همه افرادی که در موقعیت های با بروز پائین و بالا قرار دارند و دارای عوامل خطر برای میلوئیدوز می باشند بایستی پیشگیری بعد از تماس با در نظر گرفتن خطرات و فواید دارو، به آنها پیشنهاد گردد. پیشگیری بعد از تماس بایستی توسط یک پزشک که بیمار را برای عوارض دارو پیگیری می کند تجویز شود.

خطرات پیشگیری بعد از تماس ناچیز نیست و بایستی با خطر ایجاد عفونت و احتمال ابتلا

ارزیابی شود. حتی اگر پیشگیری بعد از تماس پیشنهاد شود داروی ضد میکروبی انتخابی مناسب و طول مدت درمان مناسب مشخص نمی باشد. توصیه های زیر براساس اثر درمان در میلوئیدوز کسب شده خارج از آزمایشگاه می باشد. اگر ارگانسیم حساس باشد و بیمار هیچ سابقه ثابت شده حساسیت به تریمتوپریم-سولفامتو کسازول نداشته باشد، انتخاب اول تریمتوپریم-سولفامتو کسازول است و بایستی دو بار در روز براساس مقدار توصیه شده در جدول ۲ تحویل گردد. اگر ارگانسیم به تریمتوپریم-سولفامتو کسازول مقاوم باشد یا بیمار تحمل نداشته باشد، داروی انتخابی داکسی سیکلین یا کوآموکسی کلاو می باشد. داکسی سیکلین قبلاً در یک مورد تماس در آزمایشگاه مصرف شده است و یافته ها نشان داده است که پیشگیری بعد از تماس بوسیله داکسی سیکلین بیشتر از کوآموکسی کلاو بطور تجربی در مدل موش موثر بوده است. اگرچه اطلاعات در مورد مقایسه اثر داکسی سیکلین و کوآموکسی کلاو که برای درمان عفونت خارج از آزمایشگاه بکار رفته بیشتر به نفع کوآموکسی کلاو است. درمان داکسی سیکلین به تنهایی منجر به میزان بالای عود و شکست درمان در مقایسه با ترکیب خوراکی داروهای کلرامفنیکل، تریمتوپریم-سولفامتو کسازول و داکسی سیکلین برای درمان میلوئیدوز شده است. درمان با کوآموکسی کلاو با عود پائین تر از داکسی سیکلین به تنهایی همراه بوده، اما میزان بهبودی کمتر از درمان ترکیبی بوده است. میزان عود با کوآموکسی کلاو پائین تر از داکسی سیکلین در درمان میلوئیدوز است اما میزان بهبودی کمتر از درمان ترکیبی خوراکی به همراه تریمتوپریم کوآموکسی کسازول است. در یک مطالعه دوره متوسط کمون در میلوئیدوز اکتسابی خارج از آزمایشگاه در استرالیا ۹ روز بوده است (۱ تا ۲۱ روز)، اما فقط ۲۵٪ بیماران یک سابقه تماس را به خاطر می آورند. دوره کمون می تواند طولانی تا ۶۲ سال باشد. پزشکان در تایلند و استرالیا براساس تجربیات درمان میلوئیدوز یک دوره سه هفته ای پیشگیری پس از تماس را پیشنهاد می کنند. فلئورکینولون ها به عنوان پیشگیری بعد از تماس نباید مصرف شوند زیرا مطالعات بالینی نشان داده است که استفاده از آن در درمان میلوئیدوز موجب میزان شکست بالا شده است.

جدول ۲. پیشگیری داروی ضد میکروبی، پس از تماس با بور خولدریا سودومالئی و بور خولدریا مالئی

فاصله	مقدار	داروی ضد میکروبی
هر ۱۲ ساعت	وزن کمتر از ۶۰ کیلوگرم دو قرص ۸۰۰-۱۶۰ (۶۹۰ میلیگرم) وزن ۶۰-۴۰ کیلوگرم سه قرص ۴۰۰-۸۰ (۴۸۰ میلیگرم) بالغین کمتر از ۴۰ کیلوگرم ۲ قرص ۴۰۰-۸۰	تریمتوپریم سولفامتوکسازول
هر ۱۲ ساعت	۲/۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم حد اکثر ۱۰۰ میلیگرم	داکسی سیکلین
هر ۸ ساعت	۲۰/۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم به ازای هر دوز یا برای افراد بالای ۶۰ سال ۳ قرص ۵۰۰/۱۲۵ میلیگرم یا ۲ قرص برای افراد کمتر از ۶۰ کیلوگرم	آموکسی سیلین کلاولانیک اسید (کوآموکسی کلاو)

پیشگیری بعد از تماس

کارکنان در معرض تماس را باید آموزش داد، تا در صورتی که بیمار شدند به پزشک مراجعه و سابقه تماس خود را ذکر نمایند. تشخیص زودهنگام بیماری تب دار یا بدون سرفه خیلی مهم است. درجه حرارت همه افراد در تماس بایستی دو بار در روز ثبت شود. در صورت وجود تب (درجه حرارت بیشتر از ۳۸ درجه سانتیگراد) ایجاد سرفه، ایجاد و پیشرفت التهاب در محل تلقیح، باید کشت خون، (دو کشت خون از دو ورید مختلف)، کشت خلط و سوآپ حلق و کشت ادرار (با بکار بردن محیط کشت اختصاصی مانند Ashdown medium یا B.cepacia agar) و همچنین رادیوگرافی قفسه سینه انجام شود. چون تشخیص تغییر سرمی نیازمند مقایسه دو نمونه سرم است (مرحله حاد و نقاهت) در روز تماس یک نمونه سرم بایستی تهیه شود (روز اول)، این نمونه بایستی به عنوان نمونه پایه در نظر گرفته و نگهداری شود و با نمونه مرحله نقاهت بطور همزمان بررسی و مقایسه گردد. برنامه نمونه گیری سرم بجز روز اول شامل آخر هفته اول، دوم، چهارم و ششم است. نمونه اول و دوم (دو نمونه اول یعنی روز اول و آخر هفته اول) بایستی برای وجود آنتی بادی بطور همزمان بررسی شوند. تغییر سرمی بدلیل ایجاد واکنش آنتی بادی و نشان دهنده مواجهه است. اگرچه بطور سنتی افزایش چهار برابر در تیتراژ برای تشخیص بیماری عفونی بکار می رود ولی چون توجیه دیگری برای آن وجود ندارد

هرگونه افزایش تیت در دو نمونه سرم باید به عنوان یک شاخص تغییر سرمی بدلیل مواجهه با بورخوردلیا سودومالئی در نظر گرفته شود. نتیجه مثبت بایستی بوسیله تکرار آزمایش تأیید گردد.

در برخی افراد با وجود کشت مثبت میلوئیدوز، نمیتوان آنتی بادی را جدا کرد بنابراین با وجود مواجهه یا حتی افراد بیمار ممکن است یک آزمایش منفی داشته باشند. در یک مطالعه آینده نگر در بیماران مبتلابه میلوئیدوز در داروین فقط ۱۵۵ مورد از ۲۷۵ مورد (۵۶%) از بیماران در هنگام بستری تیتریک چهل ۱/۴۰، IHA داشته اند. در مواردی که نتیجه سرولوژیک اولیه منفی بود، ۶۸% تغییر سرمی بعد از بستری داشته اند، این موضوع اهمیت آزمایشات سرولوژیک پشت سرهم را تأیید می کند.

افراد ساکن مناطقی که میلوئیدوز اندمیک است یا سابقه مسافرت به این مناطق داشته اند ممکن است آنتی بادی قبلی بدلیل برخورد با بورخولدلیا مالئی داشته باشند، این وضعیت در نمونه اول گرفته شده نشان داده می شود و یک وضعیت شایع در کارکنان آزمایشگاه در شمال تایلند است. شواهدی برای تأیید روند تیت بعد از تماس در افرادی که آنتی بادی مثبت برای بورخولدلیا مالئی داشته اند وجود ندارد. افزایش تیت نشان دهنده یک تماس جدید است اگر چه ممکن است در حوادث آزمایشگاهی وجود نداشته باشد. عدم تغییر در تیت IHA در این گروه دلیل نبودن تماس نیست. بدلیل پیچیدگی این وضعیت ها در چنین مواردی بهتر است در فیلد با کارشناسان مشورت کرد. آزمایش آنتی بادی مناسب در افرادی که در مناطق آندمیک زندگی می کنند، IHA است. نتایج براساس منفی یا وجود تیت تفسیر می شود. تیت در رقت پایه و دو برابر معمولاً با یک رقت حداکثر یک دهم ۱/۱۰ مقایسه می شوند. دقت تیت های پائین در ارزیابی تماس با بورخولدلیا مالئی مشخص نیست. یک تیت یک بیستم ۱/۲۰ نشان دهنده مواجهه است ولی ممکن است نتیجه مثبت کاذب باشد، لذا IHA در نمونه های دیگر باید تکرار شود و به دقت با علائم بالینی مقایسه گردد. یک تیت یک چهل ۱/۴۰ به عنوان سابقه تماس تصادفی در آزمایشگاه بکار برده می شود و به عنوان یک معیار قوی برای سابقه تماس در خارج از آزمایشگاه مطرح است. انجام IHA مشکل است و بایستی بوسیله کارشناسان با تجربه آزمایشگاه انجام شود. ارزیابی سایر آزمایشات برای تشخیص که در مقالات توضیح داده شده نشان میدهند که بهتر از IHA نمی باشند.

اقدامات لازم در صورت تغییر آزمایش سرولوژیک

اگر یکی از کارمندان پس از مواجهه در آزمایشگاه دچار تغییر در آزمایش به بورخولدار یا سودومالنی شد، ارزیابی بیشتر بالینی و تجویز یک دوره کامل داروی ضد میکروبی پیشنهاد می شود. در صورت در دسترس نبودن آزمایشات سرولوژیک اقدامات براساس توصیه های کارشناسان می باشد. یک پزشک بایستی بیماران را بررسی کند و اقدامات لازم براساس شواهد بالینی انجام دهد (نمونه گیریهای متعدد برای کشت، آزمایشات خون، رادیو گرافی). ما توصیه می کنیم اگر افرادی دچار تغییر سرمی شدند ولی بدون علامت می باشند و کشت نیز منفی است، داروهای تجویز شده برای پیشگیری بعد از تماس برای ۱۲ هفته ادامه یابد در طی این مدت فرد بایستی برای واکنشهای دارویی و تظاهرات بالینی میلوئیدوز تحت نظر باشد. پیگیری این افراد بایستی مدتی بعد از قطع دارو نیز براساس تصمیم گیری با توجه به علائم بالینی ادامه یابد.

اقدامات لازم در مواردی که میلوئیدوز بوسیله کشت تأیید شده است

درمان میلوئیدوز که بیمار بوسیله کشت تأیید شده است شامل یک دوره اولیه از داروهای ضد میکروبی وریدی برای حداقل ۱۰ تا ۱۴ روز، سپس مرحله ریشه کنی بوسیله داروهای ضد میکروبی خوراکی می باشد، تا مدت درمان بین ۱۲ تا ۲۰ هفته یا در صورت لزوم براساس شواهد بالینی به مدت بیشتر ادامه یابد. انتخاب و مقدار داروهای ضد میکروبی برای تزریق وریدی و درمان خوراکی بطور خلاصه در جدول ۳ ذکر شده است.

جدول ۳. درمان میلوئیدوز

درمان تزریقی اولیه

سفتازیدیم ۵۰ mg/Kg/dose (حداکثر ۲ گرم) هر ۶ تا ۸ ساعت یا مروپنم ۲۵ mg/Kg/dose (حداکثر یک گرم) هر ۸ ساعت، طول مدت درمان حداقل ۱۰ تا ۱۴ روز و حداکثر ۴ تا ۸ هفته در موارد عفونت های شدید

درمان خوراکی ریشه کنی

تریمتوپریم - سولفاتموکسازول خوراکی هر ۱۲ ساعت

قرص ۸۰۰-۱۶۰ (۹۶۰ میلیگرم) برای بیشتر از ۶۰ کیلوگرم، ۳ قرص ۴۰۰-۸۰ (۴۸۰)

میلیگرم) برای افراد ۴۰ تا ۶۰ کیلوگرم، ۲ قرص ۴۰۰-۸۰ (۴۸۰ میلیگرم) برای بالغین کمتر از ۴۰ کیلوگرم با یا بدون داکسی سیکلین ۲,۵ mg/Kg/dose حداکثر ۱۰۰ میلیگرم خوراکی هر ۱۲ ساعت به همراه ۵mg/d folate طول مدت حداقل ۳ تا ۶ ماه

مواجهه با بورخولدریا مالئی

مشمشه (Glanders) یک بیماری اسب است که بوسیله بورخولدریا مالئی ایجاد می شود، و بسیار شبیه به بورخولدریا سودومالئی می باشد. که بخشی از مشخصات ژنتیک خود را بدلیل همزیستی و تطابق با میزبان از دست داده است. این عفونت در حال حاضر در اغلب بخش های دنیا در اسب ها نادر است و عفونت های انسانی که بدلیل تماس نزدیک با اسب های آلوده اتفاق می افتد بسیار نادرتر است. بورخولدریا مالئی از طریق تماس ائروسول و تلقیح جلدی ایجاد عفونت در کارکنان آزمایشگاه می کند و معمولاً موجب عفونت حاد مشمشه می شود. اقدامات پیشگیری در موارد مواجهه با بورخولدریا سودومالئی برای کاهش خطر مواجهه آزمایشگاهی به بورخولدریا مالئی مناسب هستند. تظاهرات بالینی مشمشه در انسان مشابه میلوئیدوز است. بجز مختصری اختلافات در مورد حساسیت داروهای ضد میکروبی، رژیم های دارویی که در میلوئیدوز انسانی مؤثر است، بنظر می رسد در مشمشه نیز مؤثر باشد.

توصیه های اقدامات لازم در هنگام مواجهه با بورخولدریا مالئی مشابه بورخولدریا سودومالئی به استثناء یک مورد مهم می باشد. اگر چه سرم بایستی گرفته و نگهداری شود ولی هیچ آزمایش سرولوژیک برای ارزیابی مشمشه در انسان بطور رایج در دسترس نیست. در بیمار مبتلا به میلوئیدوز، آنتی بادی واکنش متقاطع با بورخولدریا مالئی ایجاد می کند. چون آزمایش IHA شامل آنتی ژن های مخلوط می باشد احتمال دارد که IHA بورخولدریا سودومالئی این توانایی را داشته باشد که تغییر سرمی برای بورخولدریا مالئی ایجاد کند ولی این قابل اطمینان نیست و توصیه نمی شود. پیگیری دقیق بعد از تماس همانگونه که در بالا توضیح داده شد بایستی انجام شود و افرادی که دچار تب می شوند بلافاصله مورد بررسی قرار گیرند.

References

- World Organization for Animal Health (OIE) <http://www.oie.int/>
- Glanders, Oie, August 31, 2007. WWW.cfsph.iastate.edu
- Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) WWW.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/glanders_g.htm
- Management of Accidental Laboratory Exposure to *Burkholderia pseudomallei* and *B. mallei*, CDC, WWW.cdc.gov/eid/content/14/7/e2-T3.htm