

## تولارمی

### اولین مورد انسانی آن در ایران

مجله نظام پزشکی

سال هشتم ، شماره ۲ ، صفحه ۱۳۴ ، سال ۱۳۶۰

دکتر یونس کریمی \*

با همکاری آزمایشگاهی : فیض الله سالار کیا - میر عظیم قاسمی \*

تاریخچه :

این بیماری را از زمانهای بسیار دور در آمریکا شناخته و آنرا بنام Deer - fly - fever « تب مکس گسوزن » نامیده اند (۴). دانشمندان روسی هم در نوشته‌های خود متذکر شده‌اند که در سال ۱۸۷۷، بیماری بصورت همه گیر در شهر هشترخان ( Astrakhan ) واقع در شمال دریای خزر و دلتای رودخانه ولگا شیوع داشته ولی عامل مولد آن ناشناس بوده است (۲).

در سال ۱۹۱۲ دو تن از محققان بنام Chapin و McCoy توانستند میکرب مولد بیماری را از سنجاب‌های ناحیه تولار واقع در ایالت کالیفرنیا بدست آورده و صفات و خصایص آنرا از لحاظ میکروبیولوژی ، بیوشیمی و قدرت بیماری‌زایی تجربی‌اش را در حیوانات آزمایشگاهی تعیین نمایند و در اثبات سرایت این بیماری بانسان ابتلای Chapin به تولارمی بعنوان بهترین دلیل ارائه شد.

با توجه باین مطالعات و ضایعات حاصل از میکرب تولارمی ، میکرب مزبور را در گروه پاستورلاها قرار داده و پاستورلا تولارنسیس ( Pasteurella Tularensis ) نامیدند . سپس در سالهای ۴۶ - ۱۹۳۰ این میکرب را از بیماران مبتلا به تولارمی و هم از حیوانات وحشی ، بویژه جوندگان صحرائی در کشورهای اروپایی همانند سوئد ، نروژ ، اطریش و فرانسه نیز جدا

کردند و بالاخره در سال ۱۹۵۰ در لهستان و در سال ۱۹۶۲ در آلاسکا و بلغارستان نیز یافتند و حضور آنرا نزد جوندگان ثابت نمودند و موارد انسانی بیماری تولارمی را تشخیص دادند . از زمان کشف میکرب تا کنون مطالعات بسیاری در بساره صفات کلی آن شده و حاصل مباحثات علمی تغییر نام و طبقه بندی میکرب را بدنبال داشته و امروزه این میکرب را از گروه پاستورلاها خارج نموده و در ردیف بروسلاها قرار داده و نام آنرا به فرانسیسلاتولارنسیس ( F. Tularensis ) تغییر داده‌اند . دلیل اینکار برخلاف گذشته که فقط بانگه شباهت بیماری تولارمی بطاعون ، میکرب مورد بحث را در گروه پاستورلاها قرار داده بود ، متکی به مشخصات فیزیکی میکرب و علاقه آن بزندگی داخل سلولی و بالاخره نیازهای غذایی و متابولیکی و همچنین قرابت پادگنی ( آنتی ژنیک ) آن با بروسلاها می باشد .

بررسی صفات بیوشیمیایی و بیولوژیایی سویه‌های میکرب تولارمی که از آمریکا و کانادا بدست آمده است و مقایسه آنها با سویه‌های اروپایی نشان میدهد که اختلافاتی چند این سویه‌ها را از هم متمایز می کند و بدین ترتیب دو نژاد از میکرب مولد تولارمی مشخص میشود :

نژاد دنیای جدید ( آمریکا - کانادا ) - F. Tularensis  
nearctica

\* انستیتو پاستور ایران - بخش همه گیری شناسی.

امر میتوان از محیط‌های کشت آماده که در بازار یافت میشوند استفاده کرد. در این صورت باید مقدار لازم از پودر حاوی ژلوز، پپتن، قند و سیستمین را در آب حل کرد و درلوله‌های آزمایش تقسیم نمود و بهرلوله سه نسبت ذکر شده در فوق خون بدون فیبرین اضافه نمود و لوله را در حمام ماری ۸۰ درجه سانتیگراد قرارداد تا رنگ محیط شکلاتی شود و در این موقع لوله را از حمام خارج کرده و بر سطح صاف با زاویه لازم خواباند تا منعقد شود.

میکرب تولارومی روی این محیط بخوبی رشد کرده و کشت آن برنگ شیر ظاهر میشود. اگر از این کشت گسترده میکروسکوپی تهیه کنیم و با طریقه گرم و یا گیمسا - روما نفسکی رنگ آمیزی نماییم، میکرب را بصورت‌های مختلف کوکوباسیل، باسیل و کوکسی‌های ریز خواهیم دید، عبارت دیگر چند شکلی میکرب از خصایص این کشت میباشد و برخی از میکرب‌ها را که جثه نسبتاً درشتی دارند، بصورت دو قطبی مشاهده خواهیم کرد.

میکرب تولارومی در کیسه ویتلین تخم مرغ جنین‌دار نیز بخوبی رشد نموده و تکثیر می‌یابد.

#### صفات بیوشیمیایی:

میکرب تولارومی قندهای مانوز، لولوز و گلوکز را بدون ایجاد گاز اکسیده نموده و PH را اسید می‌کند، دارای کاتالاز مثبت و بتا گالاکتوزیداز منفی است، بطوریکه قبلاً اشاره شد فقط سویه‌های آمریکائی و کانادائی قادر به تخمیر گلیسرین است و سویه‌های اروپائی و آسیائی فاقد این صفت می‌باشد. هر دو نژاد تولید کننده  $SH_2$  بوده و دارای آنزیمی هستند که بر فیبرین خو کچه هندی، خرگوش و انسان مؤثر بوده و بر فیبرین سکه و گاو اثری ندارد. نژاد دنیای جدید *F. t. Mearctica* و نژاد جدید بنام *F. t. mediaasitica* حامل Citrulline - ureidase میباشد در صورتیکه نژاد دنیای قدیم *F. t. holarctica* فاقد آنست.

#### قدرت حیاتی میکرب و مقاومت آن در شرایط طبیعی:

میکرب تولارومی قادر است مدت ۵ روز در اجساد جوندگان مرده از تولارومی مشروط باینکه درجه حرارت محیط از ۲۰ درجه سانتیگراد تجاوز نکند، زنده بماند و اگر درجه حرارت بین ۸ و ۱۰ درجه سانتیگراد باشد، این مدت حدود چهل روز خواهد بود. پوست جدا شده از لاشه حیوانات مرده از تولارومی و یا کشته شده در مرحله سبته سمی نیز میکرب را به ترتیبی که در فوق اشاره شد، حفاظت می‌کند. این میکرب قادر است روزها و هفته‌ها در آب چاهها، برکه‌ها

- نژاد دنیای قدیم (اروپا - آسیا) - *F. Tularensis holarctica*

و اخیراً نژاد جدیدی را با نام *F. Tularensis mediaasiatica* معرفی نموده‌اند (۸).

اختلاف اصلی این دو نژاد را میتوان در قدرت بیماریزائی آنها برای انسان و تخمیر گلیسرین خلاصه نمود. نژاد دنیای قدیم ویرولانس کمتری داشته و گلیسرین را برخلاف نژاد دنیای جدید تخمیر نمی‌کند (۱۰، ۷).

در پایان این تاریخچه مختصر لازم بتذکر است که تاکنون سابقه‌ای از بیماری تولارومی انسانی در ایران وجود نداشته است، جز مواردی از سرم حیوانات اهلی مانند گوسفند و گاو و یک مورد سرم جوجه تیغی که حاوی پادتن (آنتی کر) ضد تولارومی بوده است (۱). نگارنده طی یک بررسی و انجام آزمون جلدی با تولارین به مواردی از عکس العمل‌های مثبت برخورد و از بین سرم‌های این اشخاص فقط یک نمونه دارای آگلوتینین بوده است که در آنستیتو گامالیای مسکو بکمک آزمایش، آگلوتیناسیون و هماگلوتیناسیون تأیید شده است (۱).

#### میکرب تولارومی:

(*Francisella tularensis*)

این باکتری بصورت کوکوباسیل ریزی است که طول آن از ۰/۷ میکرون تجاوز نمی‌کند و پهنای آن در حدود ۰/۲ میکرون میباشد، بی حرکت بوده و هرگز اسپور ایجاد نمی‌کند، دارای کپسول نازکی است. رنگ گرم را بچود نمی‌گیرد، از میکربهای هوازی بوده و حرارت مطلوب برای رشد آن ۳۷ درجه سانتیگراد است. در محیط‌های معمولی کشت قادر به تغذیه نبوده و در نتیجه تکثیر نمی‌یابد و لازم است که محیط کشت حاوی سیستمین، خون و یا زرده تخم مرغ باشد. ساده‌ترین محیط کشت عبارتست از:

زرده تخم مرغ ۶۰ گرم  
آب نمک فیزیولوژیک ۴۰ گرم

این مجموعه را خوب بهم زده و درلوله آزمایش با رعایت پاکیزگی تقسیم نموده و لوله را بحالت خوابیده در حمام ماری ۷۵ درجه سانتیگراد قرار میدهند تا محتوی آن منعقد گردد. میکرب تولارومی روی این محیط رشد نموده و پرکنه‌های ریز، برجسته و شفافی ایجاد می‌کند.

بهترین محیط کشت بنام فرانسیس است که حاوی سیستمین و خون بوده و فرمول آن بقرار زیر میباشد:

ژلوز پپتن دار با یک درصد گلوکز و یک دهم درصد سیستمین که باید باین محیط قبل از اینکه منعقد شود ۸ تا ۱۰ درصد خون بدون فیبرین خرگوش، اسب و یا انسان اضافه شود. برای سهولت

عبارتند از :

*O. tholozani* (papillipes) و *Ornithodoros lahorensis* دیگر بند پایان خونخواریکه میتوانند میکرب تولارمی را نگهداری نموده و انتقال دهند عبارتند از گامازیده‌ها - *Gamasii* (dae ، شپش‌های جوندگان ، کیکک‌های جوندگان و حیوانات وحشی ، ساس ، مگس‌های خونخوار و پشه‌ها چون آنوفل، آئدس و کولکس (۷).

اما مخازن موقتی میکرب تولارمی ، مهره‌داران خون گرم هستند که عمده‌ترین آنها رده جوندگان وحشی صحرائی میباشند. از این رده میتوان *Leporidae* ( خرگوش‌ها ) ، *Sciuridae* و *Murinae* را نام برد . از لپوریده‌ها خرگوش سفید ، قهوه‌ای و خاکستری و از سیوریده‌ها انواع *Citellus* و از مورینه‌ها موش آبی (*Arvicola*) و میکروتوس‌ها و موش بندر و فاضل آب و هامستر و بالاخره مریونه‌ها را نام برد . موش آبی (*Arvicola*) که لانه خود را در کنار نه‌ها و بر که‌ها میسازد، نقش عمده‌ای در اشاعه بیماری تولارمی از طریق آلوده نمودن آب‌ها دارد. هم‌چنانکه خرگوش حیوان مورد علاقه شکارچیان میتواند بیماری را مستقیماً بانسان سرایت دهد .

از رده حشره خوارها فامیل *Talpidae* که شامل انواع حشره خوارها و جوجه تیغی‌ها میشود ، میتوانند بمنوان مخزن ویروس بحساب آید .

بالاخره رده گوش‌خواران هستند که با خوردن لاشه حیوانات آلوده به تولارمی و یا با نیش حشرات ناقل دچار عفونت میشوند . ولی بخاطر مقاومتی که در برابر تولارمی دارند ، سیر بیماری در نزد آنها بی‌سر و صدا و بدون علائم حاد عفونی و سپتی‌سمی می‌باشد لذا این حیوانات نمیتوانند نقشی در انتقال میکرب به حیوانات دیگر و یا به انگل‌های پوستی خونخوار خود داشته باشند، از این رده سگک، گربه ، گرگ و بویژه روباه اهمیت بیشتری دارند. زیرا تعداد و تراکم طبیعی آنها زیاد است و هر یک بنوبه خود در مواردی از گوشت جوندگان تغذیه می‌نمایند. لذا بیشتر مورد تماس و آلودگی قرار گرفته و امکان ورود میکرب تولارمی ببدن آنها فراهم می‌شود و بطوریکه ذکر شد روباه مقام خاصی دارد (۹،۳).

یادآوری این نکته لازم است که از حیوانات علف‌خوار مانند شتر، اسب ، بز و گوسفند نیز مواردی ذکر شده که مبتلا به تولارمی بوده‌اند .

عفونت تجربی و کاربرد جانوران آزمایشگاهی برای تشخیص تولارمی :

منظور از عفونت تجربی بررسی عکس‌العمل جانوران آزمایشگاهی

و آبگیرها بحیات خود ادامه دهد و در صورت مساعد بودن شرایط حرارتی این مدت به چندین ماه می‌رسد . علاوه بر آب میکرب میتواند روی دانه‌های غلات ، کاه و علوفه‌های مختلف نیز در حرارت پائین و زیر صفر ماهها زنده بماند (۸). مقاومت میکرب در برابر حرارت کم است و قادر است یکساعت در حرارت ۴۵ درجه سانتیگراد، ۳۰ دقیقه در حرارت ۵۶ درجه سانتیگراد و فقط ۵ دقیقه در حرارت ۶۰ درجه سانتیگراد زنده بماند .

دوام و بقایای میکرب در طبیعت :

چون میکرب تولارمی ایجاد اسپور نکرده و برای تغذیه خود نیاز بمواد آلی چون سیستمین و مشتقات خون دارد، لذا جز برای مدتی که در بالا اشاره شد قادر نیست در محیط بی جان بزنگی خود ادامه دهد و بناچار باید از پیکر موجودات جاندار برای تأمین حیات و بقای خود استفاده کند . این موجودات عبارتند از تعدادی مهره‌داران خون گرم و جمعی از بند پایان خونخوار که با حضور میکروب تولارمی مجموعه بیولوژیکی لازم برای پایداری نسل میکرب تولارمی را تشکیل میدهند . با کتری از پیکر حیوان مهره‌دار به پیکر بند پای خونخوار انتقال یافته و ضمن تکثیر و تولید مثل در بدن میزبان و ناقل مجدداً به بدن حیوان مهره‌دار دیگری نقل مکان میکند و زمانی نیز از این دایره خارج شده و بطوریکه گذشت مدتی روی اجسام جامد و یا داخل آب مانده و دوباره راهی بدن مهره دار خون گرم میشود . در حال حاضر و برابر اطلاعات موجود با کتری در سرزمین‌های سردسیر و معتدل واقع در نیمکره شمالی و در مناطقی که مجموعه بیولوژیکی موجود باشد، استقرار یافته است و نوع زمین از لحاظ ارتفاع و مزروعی بودن یا نبودن شرط لازم نیست (۷).

مخازن ویروس :

مخزن اصلی ویروس بند پایان خونخوارند و در رأس آنها کنه‌های ایکزودیده (*Ixodidae*) قرار دارند که معروفترین آن در- ماسنتورها مانند *Dermacentor marginatus* و همافیزالین‌ها و ریپی سفالوس‌ها میباشند . این کنه‌ها در تمام مراحل زندگی خود (لارو، نطف و بالغ) میتوانند آلوده شده و عفونت را طی دگرذیسی‌های مختلف نگهداری و منتقل کنند. بمقیده برخی از محققان انتقال عفونت از راه تخمدان کنه آلوده به نسل بعدی نیز صورت می‌گیرد و کنه آلوده تا آخر عمر آلوده می‌ماند (۸،۷).

علاوه بر کنه‌های گروه ایکزودیده، مشاهده شده است که تعدادی از کنه‌های گروه آرگازیده نیز قادرند که میکرب تولارمی را در بدن خود نگهداری کرده و در زمان تغذیه از خون مهره‌داران آنرا به بدن میزبان تلقیح نمایند. کنه‌های شناخته شده در این گروه

آزمایشگاهی برای موش سفید کوچک و خو کچه هندی بیماریزا بوده و آنها را طی ۳ الی ۷ روز بکشد. با احتمال قریب به یقین میکرب تولارمی خواهد بود و هر گاه با سرم ضد تولارمی آگلوتینه شود، تشخیص قطعی خواهد یافت.

#### نکته مهم:

لازم بیاد آورست که برداشت نمونه از غدد لنفاوی بیمار مبتلا به تولارمی باید در روزهای اول بروز علائم انجام شود و گرنه بمحض پیدایش نقاط نکروز در نسج غده که زودرس میباشد، جستجوی میکرب بی نتیجه خواهد بود (۶، ۷). این موضوع درباره زخم ایجاد شده در محل ورود میکرب نیز صادق است و برداشت باید از زخمی باشد که تازه بوده و در جهت خشک شدن نباشد. گاهی تظاهرات جلدی بصورت اریتم ثانوی در بیمار مبتلا به تولارمی پیدا میشود و زمان بروز آن چندین روز تا چندین هفته پس از استقرار بیماری است. از این اریتم هم میتوان نمونه برداری لازم برای جستجوی میکرب نمود مشروط باینکه در همان ساعات اولیه پیدایش آن باشد.

#### تشخیص سروایمونولوژیایی:

امروزه آزمایشهایی چون ثبوت مکمل ویلخنسی سازی بوسیله سرم را که در گذشته مورد استفاده برای تشخیص تولارمی بودند، بکار نمی برند و فقط از روش آگلوتیناسیون که توسط کاشفین میکرب تولارمی برای تشخیص بیماری نزد حیوانات بکار برده شده و سپس برای تشخیص تولارمی در انسان نیز توصیه شده است، کمک میگیرند. پادگنی (آنتی ژنی) که برای آگلوتیناسیون بکار برده میشود عبارت از محلول میکربی با غلظت یک میلیاردمیکرب بی دریک میلی لیتر آب نمک فیزیولوژیک (۷) است و میتوان این تعداد میکرب را پس از قراردادن تحت تاثیر الکل بکار برد تا خطری متوجه عمل کننده نشود (۶).

پیدایش آگلوتینین در سرم بیمار مبتلا به تولارمی از هفته دوم بیماری شروع و در هفته هشتم به حد اعلا می رسد و سالهای سال با عیار بالا باقی میماند و بتدریج عیار آن پائین آمده و بکمتر از حد قابل قبول بعنوان آگلوتیناسیون مثبت می رسد. برخی از کارشناسان عیار  $\frac{1}{50}$  و برخی دیگر  $\frac{1}{100}$  را کافی برای اعلام نتیجه مثبت می دانند. عیار آگلوتینین در هفته های سوم الی هشتم بیماری به  $\frac{1}{100}$  الی  $\frac{1}{800}$  می رسد و گاهی تا  $\frac{1}{3000}$  بالایی رود. منفی بودن آگلوتیناسیون در بیمار مبتلا به تولارمی نادر است. در انجام این آزمایش باید به واکنش سروولوژیایی متقاطع

در برابر میکرب تولارمی است که بوسیله سرنگ و یا از طریق تماس وارد بدن آنها شده باشد. از این جانوران موش سفید کوچک و خو کچه هندی و بالاخره میمون حساسیت فوق العاده زیادی به میکرب تولارمی داشته و در برابر آن دوام نیاورده و از پا درمی آیند. موش سفید بزرگ، گوسفند، بز، گربه و سگ در برابر میکرب تولارمی مقاومت نموده و علائم حاد عفونت را نشان نمیدهند.

علائم و ضایعات تشریحی تولارمی در جانوران حساس عبارتند از: تورم و پرخونی غدد لنفاوی، بزرگی طحال همراه با ضایعات نسجی بصورت آبه های ریز ارزنی. کبد نیز مصون نمانده و بزرگ میشود و غالباً نقاط نکروز در آن پدید می آید، بندرت ضایعاتی در ریه ها از قبیل پرخونی و آبه مشاهده میشود.

آزردگی های فوق الذکر در پی تزریق میکرب تولارمی چه از طریق زیر جلدی و چه داخل صفاقی و یا جلدی پدید آمده و طی ۳ الی ۷ روز سبب مرگ حیوان میشود. اگر طحال این حیوانات مرده را قطع نموده و از مقاطع آنها گسترده میکروسکپی تهیه کرده و پس از ثابت نمودن (بهر است نمونه حاوی میکرب تولارمی گسترده شده روی لام با حرارت ثابت شود و نه با الکل که سبب تغییر شکل میکرب میشود) و رنگ آمیزی (طریقه گیمسا رومانفسکی یا گرم) با میکروسکپ دیده شود، تعداد زیادی کوکوباسیل مشاهده خواهد شد و اگر همین جستجو در خون حیوان بعمل آید، دستجاتی از میکرب در هر میدان میکروسکپی قابل رویت خواهند بود. آزمایش Ascoli نیز باله شده نسج طحال و کبد نتیجه مثبت خواهد داشت.

باین ترتیب مرگ حیوان تزریق شده با نمونه مورد آزمایش از یک طرف و مشاهده ضایعات میکروسکپی ذکر شده در غدد لنفاوی طحال، کبد از طرف دیگر و بالاخره منظره میکروسکپی مشروحه دلائلی در تائید تشخیص تولارمی خواهد بود. ولی باید توجه داشت که این منظره با سویه هایی که حدت و قدرت بیماریزایی کمتری دارند، بوضوح و روشنی یاد شده نخواهد بود و باید از باکتریولوژی برای تشخیص نهائی استفاده کرد.

#### تشخیص باکتریولوژیایی تولارمی:

با مرور بر آنچه که ذکر شد تشخیص میکرب تولارمی میتواند متکی بروجوه زیر باشد.

کوکوباسیل ریز چند شکلی، گرم منفی، بی حرکت که در محیط های کشت معمولی از قبیل آبگوشت، آگار پپتون دار و غیره رشد نموده و در محیط زرده تخم مرغ ایجاد پرگنه های ریز و شفاف نماید و در محیط فرانسس بخوبی رشد کند و از بین حیوانات

خواهد بود بقطر ۲ سانتیمتر که در مرکز آن پیدایش طاوول کوچکی مشهود خواهد بود.

- با گذشت چهل و هشت ساعت علاوه بر اینکه قرمزی و تورم وسیع تر میشود طاوول مرکزی بزرگتر شده و در اکثر مواقع طاوولهای ریز دیگری نیز در اطراف آن پدیدار میشود.

این ضایعات همراه درد موضعی و در بعضی مواقع باعث خستگی عمومی و بندرت تب مختصر و زود گذری را بدنبال خواهد داشت. اگر بجای آندوتوکسین ذکر شده از تولارین نوع اول و یادوم بکار برده شود، پیدایش قرمزی و تورم و سفتی پوست عکس العمل مثبت تلقی خواهد شد که اندازه آن از دایره ای بقطر نیم الی یک سانتیمتر تجاوز نمی کند و بعضاً ممکن است طاوولی هم مشاهده گردد. آزمایش حساسیت جلدی با تولارین ازدولحاظ قابل توجه میباشد اولاً اختصاصی است و تاکنون دیده نشده است که در مبتلایان بمغونت های دیگر مثبت گردد و فقط اشخاصی که سابقه واکنش های حساسیت بر علیه تولارمی را داشته باشند عکس العمل مثبت نشان میدهد. ثانیاً پیدایش حساسیت جلدی در برابر تولارین زودرس است و بطوریکه ذکر شد از روز سوم الی پنجم بیماری ظاهر شده و سالیان سال باقی میماند (۵، ۶، ۷، ۸).

#### نشانه های بالینی تولارمی در انسان :

قبل از شرح علائم بالینی لازم است به نکته بیولوژیائی زیر توجه نمود که :

انسان پذیرنده بسیار خوبی برای میکرب تولارمی است و کافیت که فقط چند میکرب از طریق مخاط چشمی یا تنفسی و یا از خراش های پوستی وارد بدن انسان گردد تا بیماری بروز کند. در برابر این پذیرش فوق العاده، مقاومت قابل ملاحظه ای هم وجود دارد و بهترین دلیل این مقاومت مرگ و میر بسیار کم تولارمی در انسان است که از ۱/۵٪ برای سویه های دنیای قدیم و ۶٪ برای سویه های دنیای جدید تجاوز نمی کند.

#### راه ورود میکرب به بدن :

میکرب تولارمی از راه های مختلف وارد بدن انسان میشود که عبارتند از :

- پوست که توسط حشرات خونخوار و آلوده بمیکرب مورد تلقیح واقع میشود، همچنین تماس مستقیم با اشیاء و اجسام آلوده بمیکرب تولارمی سبب میشود که میکرب بر پوست نشسته و از آن عبور کند بویژه اگر مختصر خراش و منفذ ورودی برای میکرب داشته باشد.

- مخاطها بخصوص مخاط چشم که در معرض آلودگی با قطراتی

که بین تولارمی و تب مالت وجود دارد، توجه داشت و بقراریزیر توجیه نمود.

در سرم بیمار مبتلا به تب مالت بندرت ممکن است آگلوتینین برای میکرب تولارمی وجود داشته باشد و در سرم بیمار مبتلا به تولارمی در ۱۰-۲۰٪ موارد آگلوتینین علیه بروسلاها وجود دارد، لیکن عیار آن پائین است مثلاً اگر سرم بیمار با عیار  $\frac{1}{80}$  میکرب تولارمی را آگلوتینه نماید، ممکن است با عیار  $\frac{1}{40}$  بروسلاها را نیز آگلوتینه کند.

امروزه در بعضی آزمایشگاهها آزمایش هم آگلوتیناسیون پاسیورا برای تشخیص تولارمی بکار می بردند که حساس تر از آگلوتیناسیون است و عیار آگلوتینین را بمراتب بالاتر نشان می دهد.

از دیدگاه ایمنولوژی آزمایش حساسیت جلدی اهمیت فراوانی دارد و با تولارین که بمقدار  $\frac{1}{10}$  میلی لیتر در داخل جلد تزریق میشود انجام می گیرد و نتیجه پس از ۴۸ ساعت قرائت میگردد. تاکنون سه نمونه تولارین ساخته شده است (۵):

- محلول میکربی که از محیط کشت جامد جمع آوری شده و حاوی یک میلیاردمیکرب در هر میلی لیتر آب نمک فیزیولوژیکی باشد و بمدت یک ساعت در ۷۵ درجه سانتیگراد کشته شده باشد.

- صاف شده کشت میکربی در محیط مایع (آبگوشت + مالتوز + سیستمین + هموگلوبین) که مدت ۲۰ روز در ۳۷ درجه مانده باشد.

- آندوتوکسین میکرب تولارمی : میکرب تولارمی را از روی محیط کشت جامد جمع آوری نموده و محلولی از آن در آب نمک فیزیولوژیکی تهیه و این محلول را در آمپولها تقسیم کرده و سر آمپولها را با شعله می بندند و آنها را بمدت ۲۰ روز در ۳۷ درجه می گذارند سپس سر آمپولها را شکسته و مایع کدر را بی آنکه به رسوب ته آمپول برسد برداشته و پس از تنظیم غلظت آن باندازه مطلوب (با دستگاه Hilger برابر عدد ۰/۱۳۵) آنرا به نسبت ۴٪ رقیق کرده و در آمپولهای جدید تقسیم نموده و بمدت یک ساعت در حرارت ۷۵ درجه از وجود احتمالی میکربهای زنده پاک کرده و آماده مصرف می نمایند (۵).

برای انجام آزمون جلدی تولارین نوع سوم یعنی آندوتوکسین ارجحیت دارد و عکس العمل جلدی بیماران مبتلا به تولارمی از روز سوم الی پنجم ابتلا به قرار زیر مثبت میشود :

- دوازده ساعت پس از تزریق (توصیه میشود که در قسمت قدامی ساعد باشد) پوست قرمز و متورم میشود.

- پس از بیست و چهار ساعت وسعت قرمزی و تورم برابر دایره ای

در ۳۰-۵۰٪ موارد چرکی شده و سر باز می‌کنند و این حالت معمولاً در هفته‌های سوم و چهارم پیش می‌آید و بهبود آنها خیلی کند و طی چند ماه حاصل شده و زخم التیام می‌یابد. در هفته اول بیماری علاوه بر تب، رخوت، دردهای عضلانی و گاهی هذیان و گیجی. خونریزی بصورت‌های مختلف نیز شایع است و بیشتر بصورت خون دماغ می‌باشد و گاهی نیز اگزانتهم‌هایی بشکل پتشی و یا پاپول در قسمت‌های مختلف بدن ظاهر می‌گردد و در این مرحله است که بیمار بطور محسوس لاغر می‌شود.

#### علائم آزمایشگاهی :

علاوه بر امکان جدا نمودن میکرب تولارمی از ضایعات نسجی آزمایش خون تغییرات مختصری را نشان می‌دهد که چندان چشم‌گیر نبوده و بقرار زیر است :

- لوکوپنی و گردش مختصر فرمول بچپ همراه لنفوسیتوز و منوسیتوز (۲).

- کمخونی که شدید نبوده ولی قابل تشخیص است.

- زیاد شدن سرعت رسوب گلبولی که در حدود ۴۰ الی ۵۰ میلی‌متر در ساعت اول می‌باشد.

- پیدایش آگلوتینین در سرم خون که از اواخر هفته دوم قابل سنجش است.

#### اشکال بالینی تولارمی :

برخی از کارشناسان اشکال بالینی تولارمی را در سه شکل زیر خلاصه می‌کنند (۲):

الف - شکل جلدی، مخاطی، غده‌ای.

ب - شکل احشائی.

پ - شکل منتشر.

و غده‌ای هم به طبقه بندی زیر توجه دارند :

۱- **جلدای - غده‌ای :** در این شکل ضایعه جلدی در محل ورود میکرب بصورت زخم ظاهر می‌شود و بعلاوه غده یا غدد لنفاوی در ناحیه مربوط به زخم نیز متورم و ملتهب و دردناک می‌شود و حالت عمومی بطوریکه ذکر شد حکایت از یک عفونت عمومی می‌نماید.

۲ - **غده‌ای :** در حقیقت این شکل همان شکل اولی است با این تفاوت که زخمی در محل ورود میکرب بوجود نمی‌آید.

۳- **آنزینی - غده‌ای :** این شکل در اثر خوردن گوشت و مواد غذائی و یا آب آلوده بمیکرب تولارمی بوجود می‌آید و ضایعات در غدد لنفاوی حلق بصورت ورم لوزه‌ها و یا ورم حلق و آبه در سقف‌دهان ظاهر شده و غدد لنفاوی گردن نیز متورم و آزرده می‌شود. نکته‌ای که در این شکل حائز اهمیت است، گرفتاری غدد لنفاوی گردن می‌باشد که با توجه به طولانی بودن دوره بیماری و احیاناً

چون خون، آب و غیره قرار دارد و مضافاً خارا نندن چشم با انگشتان آلوده نیز میکرب را در مخاط چشم تلذیح می‌نماید.

- از طریق دهان نیز میکرب وارد شده و در غدد لنفاوی حلق جایگیری می‌کند و یا اینکه به راه خود ادامه داده و در مخاط روده‌ها و در غدد لنفاوی صفاق ضایعاتی را بیار می‌آورد.

- مجاری تنفسی نیز از راه‌های عمده ورود میکرب ببدن است بویژه در فصل مخصوص خرمن کوبی در مناطق آلوده، زیرا ساقه و برگ گندم خرمن شده بخصوص در قسمت‌های زیرین خرمن که آلوده به فضولات موش‌های بیمار می‌شود و در لحظه کوبیده شدن، میکرب همراه گرد و غبار پراکنده شده و سبب آلودگی دهقانان از طریق تنفسی می‌گردد.

#### دوره پنهانی بیماری :

از زمان ورود میکرب ببدن تا بروز علائم بیماری سه الی پنج روز طول میکشد که دوره پنهانی بیماری را تشکیل می‌دهد، این مدت ممکن است طولانی شده و به ۱۰ و حتی ۱۲ روز برسد و گاهی هم بعد اقل کاهش یافته و از یکروز تجاوز نکند.

#### شروع و استقرار بیماری :

شروع بیماری ناگهانی است و علائم یکی پس از دیگری و با همزمان با یکدیگر ظاهر می‌شوند و در حقیقت مرحله مقدماتی وجود ندارد.

بیمار غفلتاً دچار سردرد شدید شده و خستگی مفرط و عمومی بروی مستولی می‌شود، خوابش مختل گشته و اشتهای خود را از دست می‌دهد و همزمان با استقرار این علائم حرارت بدن بسرعت بالا رفته و تب برقراری می‌گردد که معمولاً در حدود ۳۹ درجه می‌باشد و بندرت ممکن است تا ۴۰ درجه هم برسد. تب مدت‌ها باقی می‌ماند و در این ایام که در حدود دو تا سه هفته است نوساناتی نموده و بتدریج پائین می‌آید تا بعد طبعی برسد ولی گاهی که چندان هم نادر نیست طولانی شده و چندین ماه ادامه می‌یابد.

در ایام تب و حتی در روزهای اول طحال و کبد بزرگ می‌شوند. بعلاوه تورم و التهاب غدد لنفاوی که در محدوده محل ورود میکرب باشند تقریباً حتمی است و اجتناب ناپذیر می‌باشد.

التهاب شامل یک و یا چند غده لنفاوی می‌گردد و نسوج اطراف آنها را نیز فرا می‌گیرد و بدین ترتیب خیارکی پدید می‌آید که بزرگی آن باندازه تخم کبوتر، تخم مرغ و یا تخم غاز می‌باشد. علاوه بر این خیارک اولیه ممکن است خیارک‌های ثانوی هم پیدا شوند که محل آنها ارتباطی با نقطه ورود میکرب نداشته باشد. این غده و یا غدد لنفاوی متورم و ملتهب و دردناک است و در روزهای اول بوجود آمدنشان دارای قوام سخت می‌باشند که در روزهای بعد نرم و تقریباً بی‌درد می‌شوند و اگر سطحی و زیر جلد باشند،

استرپتوکوک ، مسمشه ، طاعون خیارکی و سیاه زخم و در نوع ریوی نیز پلوروپنوموپاتیهای حاد میکربی ، انفلانزا و طاعون ریوی درمد نظر خواهند بود و با توجه به علائم عمومی عفونت و طولانی بودن دوره تب بیماریهای حصبه و تیفوس تب مالت نیز قابل طرح میباشند. بویژه از دیدگاه کارشناسانی که برای تولارمی شکل بالینی شبه حصبه نیز قائل میباشند .

**پیش گیری و درمان :** درپیش گیری از شیوع تولارمی در جوامع انسانی بکار بردن تدابیر زیر توصیه میشود .

۱- پاک سازی محیط از وجود جوندگان و کنهها بکمک تله - گذاری ، گاز دادن به لانه جوندگان (۹) و سمپاشی های فصلی بمنظور از بین بردن کنهها.

۲- فراهم کردن آب آشامیدنی برابر اصول بهداشتی جهت ساکنان مناطق آلوده به تولارمی و حفظ مواد اولیه غذایی از آلودگیها و آغشتگی آنها با فضولات جوندگان.

۳- آموزش بهداشتی و آشنا نمودن مردم به منابع آلودگی و تشویق آنان بر رعایت موازین و دستورات بهداشتی و این امر باید نه تنها در کانون بیمساری مستمراً پیگیری شود، بلکه شایسته و بجا خواهد بود که آموزش بهداشت در برنامه تحصیلی اطفال و نوجوانان مملکت ارج و منزلت مخصوصی داشته باشد تا اهمیت ویژه آن عملاً نشان داده شود و این مقدر نیست مگر اینکه از سال اول مدرسه کتابی با عنوان «بهداشت» بر کتب درسی افزوده شود و طی آن مطالب بهداشتی با شیوه ای پسندیده در عرض دوازده سال به نوجوانان تعلیم داده شود . در حال حاضر و تا رسیدن به مرحله آموزش مطلوب بهداشتی ، لازم است گروهی از مردم که باقتضای شغل و بمناسبت سکونت در مناطق آلوده به تولارمی همانند شکارچیان و دهقانان آموزش لازم را دیده و بر علیه تولارمی واکسینه شوند.

۴- در سالهای اخیر کوشش بسیاری برای تهیه واکسن تولارمی شده و محققان روسی (Elbert - Gaisky) واکسنی را ارائه داده اند که مصرف آن در کانونهای بیماری موارد ابتلا به تولارمی را بطور قابل ملاحظه ای تقلیل داده است (۸). این واکسن حاوی میکرب زنده تولارمی است که قدرت بیماریزایی آن بحد اقل تخفیف یافته است و باقرار دادن يك قطره از واکسن بر پوستی که قبلاً خراش داده شده باشد، تلقیح انجام میشود. این واکسن عکس العمل موضعی میدهد که در روزهای سوم و یا چهارم بصورت قرمزی ، تورم و التهاب در محل تزریق ظاهر میشود و در عرض چند روز فروکش نموده و از بین می رود . بنسبت ممکن است سبب تب و بزرگی شدن غدد لنفاوی در ناحیه مر بوطه گردد که در عرض يك الی دو

نکروز غدد و سر باز کردن آنها و دفع چرک بمدت زیاد سل غدد لنفاوی (خنازیر) را مطرح و گمراهی در تشخیص را سبب میشود. لذا لازم است که توجه خاصی باین موضوع شود. بویژه در ایران که خاطره ای از وجود تولارمی در ذهن پزشکان نیست و کمتر در فکر این بیماری میباشند و نتیجتاً در تشخیص احتمالاً راه خطا می پیمایند .

**۴- چشمی - غده ای :** ورود میکرب تولارمی در چشم و جایگزینی آن در ملتحمه سبب تورم ، التهاب و زخم میشود و ضایعات قرنیه از پی آمدهای این آلودگی است که گاهی منجر به کوری میگردد. بعلاوه صغر عصب چشمی نیز می تواند عارض گردد ولی قبل از بروز آزردهای ذکر شده بزرگی غدد لنفاوی ناحیه مر بوطه باید مورد توجه باشد .

**۵ - روده ای :** شکلی است بس نادر و طی آن دردهای شکمی که همراه اسهال است بروز می کند و غدد لنفاوی صفاق در ناحیه مر بوطه متورم میشود و اگر ضایعات در نزدیکی آپاندیس باشد ، ممکن است با آپاندیسیت اشتباه شود .

**۶ - ریوی :** شکل ریوی اولیه که در دنباله استنشاق ذرات آلوده بمیکرب ایجاد میشود، نادراست و معمولاً استقرار با کتری در نسج ریه و ضایعات حاصل از آن نسبت به تولارمی جلدی و غده ای و بخصوص چشمی ثانوی است. زیرا میکرب از مجرای اشک وارد بینی شده و خود را به ریه می رساند . در تولارمی ریوی علاوه بر علائم عفونت عمومی ، سرفه و خلط نیز جلب توجه می کند و گاهی آثار و علائمی که دلالت بر گرفتاری جنب را دارند مشاهده میشود. تشخیص بیماری آسان نیست و باید پزشک در فکر تولارمی باشد و به ضایعات تولارمی اولیه توجه کند. در پر توئنگاری احتمال دیدن آثاری از تراکم نسج ریه و بزرگی غدد میان سینه وجود دارد .

**عوارض تولارمی :** بعلاست جایگزینی های مختلف میکرب تولارمی در بدن انسان ، عوارض گوناگونی نیز ممکن است در پی بیماری ایجاد شود . از عوارضی که تا کنون بیشتر دیده شده میتوان از ورم پرده صفاق ، استئومیلیت ، پنوموتورا کس ، خونریزی روده ، آپاندیسیت ، کوری ، مننژیت و پریکار دیت نام برد .

**تشخیص افتراقی تولارمی :** تعدد اشکال بالینی تولارمی بیماریهای مختلفی را در تشخیص افتراقی مطرح می کند و رویهم رفته بیماریهای حاد عفونی بیشتر در نظر می آید . در شکل جلدی - غده ای ، عفونت های مختلفی که موجب زخم جلدی و لنفادنوپایی در ناحیه مر بوطه میشوند ، مطرح اند از قبیل آزردهای مر بوطه به استافیلوکوک ،

درخواست وزارت بهداشتی و بهزیستی بمنظور پی گیری گزارشی که به تهران رسیده بود، مبنی بر اینکه بیماری طاعون در منطقه مریوان شیوع یافته اتفاق افتاده، لذا فکر پزشک معالج بیشتر متوجه طاعون شده بود.

نتایج حاصل از بررسی و آزمایش نمونه‌های که در فوق اشاره شد بقرار زیر بوده است: آزمایش میکروسکوپی نمونه منفی بود و نشان میداد که از دو حال خارج نیست:

- یا میکروبی در نمونه برداشت شده از غده لنفاوی وجود نداشته  
- یا اینکه میکروبی بوده ولی قادر به تکثیر و رشد در محیط کشت بکار برده شده نبوده و تعداد آن بعلت رقیق شدن در حجم محیط کشت بقدری کم شده است که بامیکروسکپ قابل رؤیت نیست. نتیجه تزریق نمونه به حیوانات آزمایشگاهی حالت دوم را تأیید نمود. زیر اموش سفید کوچک و مریون وینو گرادوی (موش صحرائی) در فاصله ۳ الی ۷ روز پس از تلقیح مردند و در کالبد گشایی ضایعات تشریحی از قبیل غدد لنفاوی بزرگ شده،طحال بزرگ و پر خون با آبسه‌های ارزنی مشهود بود و در آزمایش میکروسکوپی خون وطحال تعداد زیادی کوکوباسیل ریز، گرم منفی دیده شد. مطالعات بعدی نشان داد که این میکروب جز در محیط زرده تخم مرغ و یا در محیط فرانسس قادر به تغذیه و تولید مثل و تکثیر نیست. قندهای مانوز، لوزلر و گلوکز را بدون ایجاد گاز کسیده نموده قادر بایجاد SH2 بوده و دارای کاتالاز مثبت و بتا گالاکتوزیداز منفی است. صفات بیوشیمیائی ذکر شده جملگی در تأیید میکروب تولارمی بودند و برای تشخیص قطعی و نهائی سویه بدست آمده به انستیتو پاستور پاریس فرستاده شد و توسط پروفسور هانری مولاره آزمایش آگلوتیناسیون با سرم ضد تولارمی انجام شد که نتیجه اش مثبت بود بدین ترتیب برای اولین بار میکروب تولارمی *F. tularensis* در ایران و در منطقه مریوان واقع در کردستان ایران از انسان بدست آمد و انگیزه تحریر این مقاله و تقدیم آن به دنیای پزشکی ایران گردید.

## REFERENCES :

- 1- Arata, A. and al. First Detection of Tularemia in domestic and wild mammals in Iran. Bull. WHO, 49: 597-603, 1973.
- 2- Bounine, C.: Les maladies infectieuses. Edition Mir Moscou 1969.
- 3- Karimi, Y. et al: Dépistage de la peste dans le foyer Naturel type sylvatique, par détection d'anti-corps de yersinia pestis chez les renards. Bull. Soc. Path. Exot. t 66, 478-485, 1973.
- 4- Golvan, y. J.: Eléments de parasitologie medicale 3<sup>e</sup> Edition, Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1978.
- 5- de Lavergne et al: Diagnostic de la tularemie par intradermo - injection de tularine (tularino-reaction) Bull. Acad. Natio. Méd. pp. 5-6, 1950.
- 6- Mollaret, H. H. & Bourdin, M.: Le diagnostic biologique de la tularemie humaine. Med. Mal. Inf, 2: 11, 1972.
- 7- Olsufy, EV, N. G.: Human diseases with natural foci. Edited by Academician Pavlousky, y. N. Moscow. 1963.
- 8- Olsufy, EV, N. G.: Tularemie. O. M. S. BD/PL/70-67, 1970.

۹- دکتر یونس کریمی. طاعون و همه‌گیری‌شناسی آن، از انتشارات انستیتو پاستور - تهران - سال ۱۳۵۵.

۱۰- دکتر یحیی همتی. باکتریولوژی، از انتشارات دانشگاه ملی، تهران - سال ۱۳۴۸.

هفته جذب شده و از بین می‌رود. قدرت حفاظتی این واکسن خوب است و در ۹۸٪ موارد عیار آگلوتینین را بالا برده و عکس العمل جلادی شخص واکسن زده شده را نیز مثبت می‌نماید که بمدت ۵ سال دوام می‌آورد.

امروزه درمان تولارمی برخلاف گذشته که مشکل و محدود به سرم درمانی با نتیجه نامطلوب بود، بهسولت و با نتایج درخشان بکام آنتی‌بیوتیک‌ها انجام میشود. آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر عبارتند از استرپتومیسین و گروه تتراسیکلین‌ها از نوع کلر تتراسیکلین و یا اکسی‌تتراسیکلین (تراماسین)، کلرامفنیکل اثر نسبی دارد و پنی‌سیلین و سولفامیدها مطلقاً بی‌اثراند.

## اولین مورد تولارمی انسان در ایران:

در تاریخ ۲۶/۵/۵۹ ظرف شیشه‌ای محتوی محیط کشت Cary & Blair بدست نگارنده رسیده رسیده که ۶ روز قبل توسط دکتر پناهی پزشک وظیفه پادگان نظامی شهر مریوان باماده بزل شده از غده لنفاوی متورم و ملتهب بیماری بنام اصغر م. ح. تلقیح شده بود. در شرح حال بیمار نکات زیر قابل توجه و یادآوری است که:

بیمار ساعاتی چند از زندگی روزانه خود را در صحرا و در سنگر میگذرانده بناگهان دچار خستگی شدید، سردرد، بی‌اشتهایی، دردهای منتشر عضلانی و لرز میشود. در معاینه پزشکی که روز بعد بعمل می‌آید، بیمار از تورم و درد کشاله ران نیز شکایت داشته است.

پزشک معالج با توجه به موقعیت بیمار که روزهای متوالی در بیابان و سنگر بسر برده و با توجه بسابقه بیماری طاعون در منطقه تشخیص طاعون غده‌ای را مطرح و پس از بزل آدنیت بیمار را تحت درمان با تتراسیکلین قرار میدهد که بسیار مؤثر بوده و علائم عفونی طی سه روز از بین رفته و بیمار وارد دوره نقاهت میشود.

و چون این واقعه چند روز پس از مسافرت نگارنده به مریوان در تاریخ ۸/۵/۵۹ (ایام ناآرامی‌ها و درگیریهای جنگی) که بر طبق