

تولارمی

اولین مورد انسانی آن در ایران

مجله نظام پزشکی

سال هشتم، شماره ۲، صفحه ۱۳۴، سال ۱۳۶۰

دکتر یوسف کریمی *

با همکاری آزمایشگاهی : فیض الله سالارکیا - میرعظیم قاسمی *

تاریخچه :

این بیماری را از زمانهای بسیار دور در آمریکا شناخته و آنرا بنام «تب مکس گوزن» نامیده‌اند (۴). دانشمندان روسی هم در نوشهای 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 و لی عامل مولد آن ناشناس بوده است (۲).

کردندو بالاخره در سال ۱۹۵۰ در لهستان و در سال ۱۹۶۲ در آسکا و بلغارستان نیز یافتند و حضور آنرا نزد جوندگان ثابت نمودند و موارد انسانی بیماری تولارمی را تشخیص دادند. از زمان کشف میکروب تا کنون مطالعات بسیاری در باره صفات کلی آن شده و حاصل مباحثات علمی تغییر نام و طبقه بندی میکروب را بدنبال داشته و امروزه این میکروب را از گروه پاستورلاها خارج نموده و در دریافت بر وسلاها قرارداده و نام آنرا به فرانسیس‌لاتولارنسیس (F. Tularensis) تدبیر داده‌اند. دلیل اینکار بر تبلافت گذشته که فقط با تکاء شباهت بیماری تولارمی بظاعون، میکروب مورد بحث را در گروه پاستورلاها قرارداده بود، ممکنی به مشخصات فیزیکی میکروب و علاقه آن به نسخه داخل سلوی و بالآخره نیازهای غذائی و متابولیکی و همچنین قرابت پادگنی (آنتی‌ژنیک) آن با بر وسلاها می‌باشد.

بررسی صفات بیوشیمیائی و بیولوژیائی سویه‌های میکروب تولارمی که از آمریکا و کانادا بدست آمده است و مقایسه آنها با سویه‌های اروپائی نشان میدهد که اختلافاتی چند این سویه‌ها را از هم متمایز می‌کند و بدین ترتیب دو نژاد از میکروب مولد تولارمی مشخص می‌شود:

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

در سال ۱۹۱۲ دو تن از محققان بنام Chapin و McCoy تو افستند میکروب مولد بیماری را از سنجابهای ناجیه تولار واقع در ایالت کالیفرنیا بدست آورده و صفات و خاصیت آنرا از لحاظ میکروبیو‌لوژی، بیوشیمی و قدرت بیماری‌زا تجریش را در حیوانات آزمایشگاهی تعیین نمایند و در اثبات سوابت این بیماری بانسان ابتلای Chapin به تولارمی بعنوان بهترین دلیل ارائه شد.

با توجه باین مطالعات و ضایعات حاصل از میکروب تولارمی، میکروب عز بور را در گروه پاستورلاها قرارداده و پاستورلا تولارنسیس (Pasteurella Tularensis) نامیدند. سپس در سالهای ۴۶-۱۹۳۰ این میکروب را از بیماران مبتلا به تولارمی و هم از حیوانات وحشی، بویژه جوندگان صحراei در کشورهای اروپائی همانند سوئد، نروژ، اتریش و فرانسه نیز جدا

* انتیتو پاستور ایران - بخش همه گیری شناسی.

امر میتوان از محیط‌های کشت آماده که در بازار یافت میشوند استفاده کرد. در اینصورت باید مقدار لازم از پودر حاوی ژلوز، پیتن، قند و سیستین را در آب حل کرد و در لوله‌های آزمایش تقسیم نمود و بهر لوله به 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.

میکروب تولارمی روی این محیط بخوبی رشد کرده و کشت آن بر نگه شیر ظاهر میشود. اگر از این کشت گسترده میکروسکوپی تهیه کنیم و با طریقه گرم و با گیمسا - رومانفسکی رنگ آزمایش نمایم، میکروب را بصورت های مختلف کوکو باسیل، باسیل و کوکسی های ریز خواهیم دید، بعبارت دیگر چند شکلی میکروب از خصایص این کشت میباشد و برخی از میکر بهارا که جثه نسبتاً درشتی دارند، بصورت دوقطبی مشاهده خواهیم کرد. میکروب تولارمی در گیسه و یتلین تخم مرغ جنین دار نیز بخوبی رشد نموده و تکثیر می‌بادد.

صفات بیوشیمیائی:

میکروب تولارمی قندهای مانوز، لوولز و گلوکزرا بدون ایجاد کاز اکسیده نموده و PH را اسید می‌کند، دارای کاتالاز مثبت و بتا-گالاکتوزیداز منفی است، بطوطیکه قیلاً اشاره شد فقط سویه‌های آمریکائی و کانادائی قادر به تخمیر گلیسرین است و سویه‌های اروپائی و آسیائی قادر این صفت می‌باشد. هر دو نژاد تولید کننده SH₂ 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 Citrulline - ureidase حامل F. t. mediaasitica میباشد در صورتیکه نژاد دنیای قدیم F. t. holarktca فاقد آنست.

قدرت حیاتی میکروب و مقاومت آن در شرایط طبیعی:

میکروب تولارمی قادر است مدت ۵ روز در اجسام جوندگان مرده از تولارمی مشروط باشند که درجه حرارت محیط از ۲۰ درجه سانتیگراد تجاوز نکند، زنده بمانداگر درجه حرارت بین ۱۰ و ۲۵ درجه سانتیگراد باشد، این مدت حدود چهل روز خواهد بود. پوست جدا شده از لاشه حیوانات مرده از تولارمی و با کشته شده در منحله سپتی سمی نیز میکروب را به ترتیبی که در فوق اشاره شد، حفاظت می‌کند. این میکروب قادر است روزها و هفته‌ها در آب چاهها، بر کمها

دکتر کریمی و همکاران : تولارومی

- نژاد دنیای قدیم (اروپا - آسیا) - etica

F. Tularensis mediaasiatica واخر آن نژاد جدیدی را با نام معروفی نموده‌اند (۸).

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

در پایان این تاریخچه مختصر لازم بنتد که تا کنون سابقه‌ای از بیماری تولارمی انسانی در ایران وجود نداشته است، جزو مواردی از سرمهیان اهلی مانند گوسفند و گاو و یک مورد سرمهی جوجه‌تیغی که حاوی پادتن (آنتی کر) ضد تولارمی بوده است (۱). نگارنده طی یک بررسی و انجام آزمون جلدی با تولارین به مواردی از عکس العمل- های مثبت برخورده و ازین سرمه‌های این اشخاص فقط یک نمونه دارای آگلوتیناسیون بوده است که در انتیتوکامالایی مسکوبکم آزمایش آگلوتیناسیون و هماگلوتیناسیون تأیید شده است (۱).

میکروب تولارمی :

(Francisella tularensis)

این باکتری بصورت کوکو باسیل دیزی است که طول آن از ۷/۰ میکرون تجاوز نمی‌کند و پهنای آن در حدود ۲/۰ میکرون میباشد، بی حرکت بوده و هر گز اسپور ایجاد نمی‌کند، دارای کپسول نازکی است. رنگ گرم را بخود نمی‌گیرد، از میکر بهای هوازی بوده و حرارت مطلوب برای رشد آن ۳۷ درجه سانتیگراد است. در محیط‌های معمولی کشت قادر به تقدیم نبوده و در نتیجه تکثیر نمی‌بادد و لازم است که محیط کشت حاوی سیستین، خون و یا زرده تخم مرغ باشد. ساده‌ترین محیط کشت عبارتست از :

۶ گرم زرده تخم مرغ
۴۰ گرم آب نمک فیزیولوژیک

این مجموعه را خوب بهم زده و در لوله آزمایش با رعایت پاکی تقسیم نموده و لوله را بحال خوابیده در حمام ماری ۷۵ درجه سانتیگراد قرار میدهند تا محتوی آن منعقد گردد. میکروب تولارمی روی این محیط رشد نموده و پر کنه‌های ریز، بر جسته و شفافی ایجاد می‌کند.

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

ژلوز پیتن داربا یک درصد گلوکز و یک دهم درصد سیستین که باید باین محیط قبل از اینکه منقاد 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 میکروب تولارمی را نگهداری نموده و انتقال دهنده عبارتند از گامازیدهها - (Gamasi) (dae) ، پشنهای جوندگان ، کبکهای جوندگان و حیوانات وحشی ، ساس ، مکس های خونخوار و پشهها چون آنوفل، آئس و کولکس (۷).

اما مخازن موقتی میکروب تولارمی ، مهره داران خون گرم هستند که عمدت ترین آنها رده جوندگان و حشی صحرائی میباشند. از این رده میتوان Leporidae (خر گوشها) ، Sciuridae و Murinae را نام برد . از لپوریدهها خر گوش سفید ، قهوه ای و خاکستری و از سیوریدهها انواع Citellus و از موئینهها موش آبی (Arvicola) و میکروتوسها و موش بندر و فاضل آب و هامستر و بالاخره مریونهها را نام برد . موش آبی (Arvicola) که لانه خودرا در کنار نهرها و بر کهها میسازد ، نقش عمدتی ای در اشاعه بیماری تولارمی از طریق آلوده نمودن آبهای دارد. همچنانکه خر گوش حیوان مورد علاقه شکارچیان میتواند بیماری را مستقیماً باسان سرایت دهد.

از رده حشره خوارها فامیل Talpidae که شامل انواع حشره خوارها و جوجه تینی ها میشود ، میتواند بعنوان مخزن ویروس بحساب آید.

بالاخره رده گوشخواران هستند که با خوردن لاشه حیوانات آلوده به تولارمی و یا با نیش حشرات ناقل چارغونت میشوند . ولی بخارط مقاومتی که در بر این تولارمی دارند ، سیر بیماری در نزد آنها بی سروصدا و بدون علائم حاد عفونی و سپتی سمی میباشد لذا این حیوانات نمیتوانند نقشی در انتقال میکروب به حیوانات دیگر و یا به انگل های پوستی خونخوار خود داشته باشند، از این رده سگ، گربه ، گرگ و بیویژه روباء اهمیت پیشتری دارند. زیرا تعداد و تراکم طبیعی آنها زیاد است و هر یک بنوبه خود در مواردی از گوش جوندگان تقدیمه می نمایند. لذا بیشتر مورد تماس و آلودگی قرار گرفته و امکان ورود میکروب تولارمی بین آنها فراهم می شود و بطوریکه ذکر شد روباء مقام خاصی دارد (۹،۱۰).

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

عفونت تجربی و کاربرد جانوران آزمد. ایشتگاهی برای تشخیص تولارمی :

منقول از عفونت تجربی بررسی عکس العمل جانوران آزمایشگاهی

و آنکه رها بجهات خود ادامه دهد و در صورت مساعد بودن شرایط حرارتی این مدت به چندین ماه می رسد . علاوه بر آب میکروب میتواند روی دانه های غلات ، کاه و علوفه های مختلف نیز در حرارت پائین و زیر صفر ماهها زنده بماند (۸). مقاومت میکروب در برابر حرارت کم است و قادر است یک ساعت در حرارت ۴۵ درجه سانتیگراد، ۳۰ دقیقه در حرارت ۶۵ درجه سانتیگراد و فقط ۵ دقیقه در حرارت ۶۰ درجه سانتیگراد زنده بماند.

دوم و بقایای میکروب در طبیعت :

چون میکروب تولارمی ایجاد اسپور نکرده و برای تقدیمه خود نیاز به مواد آلی چون سیستین و مشتقات خون دارد، لذا جز برای مدتی که در بالا اشاره شد قادر نیست در محیط بی جان بینندگی خود ادامه دهد و بنچار باید از پیکر موجودات جاندار برای تأمین حیات و بقای خود استفاده کند . این موجودات عبارتند از تعدادی مهره داران خون گرم و جمعی از بند پایان خونخوار که با حضور میکروب تولارمی مجموعه بیولوژیکی لازم برای پایداری نسل میکرب تولارمی را تشکیل میدهند . باکتری از پیکر حیوان مهره دار به پیکر بند پای خونخوار انتقال یافته و ضمن تکثیر و تولید مثل در بدن میزبان و ناقل مجدداً به بدن حیوان مهره دار 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 برای اطلاعات موجود باکتری در سرزمین های سرديزی 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 بودن شرط لازم نیست (۷).

مخازن ویروس :

مخزن اصلی و بروس بند پایان خونخوارند و در رأس آنها کنه های ایگزودیده (Ixodidae) قرار دارند که معروفترین آن در ماستنورها ماتند Dermacentor marginatus و همافیزالیس ها و دیپی سفالوس ها میباشند . این کنه ها در تمام مراحل زنندگی خود (لارو، نتف و بالغ) میتوانند آلوده شده و عنفونت راطی د گردیسی های مختلف نگهداری و منتقل کنند. بقیه به بخشی از مجتمعان انتقال عفونت از راه تخدمان کنه آلوده به نسل بعدی نیز صورت می گیرد و کنه آلوده تا آخر عمر آلوده میماند (۸).

علاوه بر کنه های گروه ایگزودیده، مشاهده شده است که تعدادی از کنه های گروه آرگازیده نیز قادرند که میکروب تولارمی را در بدن خود نگهداری کرده و در زمان تقدیمه از خون مهره داران آنرا به بدن میزنند تا تلقیح نمایند. کنه های شناخته شده در این گروه

آزمایشگاهی برای موش سفید کوچک و خوکچه 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 قطعیت خواهد یافت.

نکته مهم:

لازم باد آوریست که برداشت نمونه از غدد لنفاوی بیمار مبتلا به تولارمی باید در روزهای اول بروز علائم انجام شود و گرنه بمحض پیدایش نفاط نکر و زدر نسج غده که زودرس میباشد، جستجوی میکرب بی نتیجه خواهد بود (۶). این موضوع درباره زخم ایجاد شده در محل ورود میکرب نیز صادق است و برداشت باید از خمی بشود که تازه بوده و در جهت خشک شدن نباشد. گاهی ظاهرات جلدی بصورت ارتیتم ثانوی در بیمار مبتلا به تولارمی پیدا میشود و زمان بروز آن چندین روز تا چندین هفته پس از استقرار بیماری است. از این ارتیتم میتوان نمونه برداری لازم برای جستجوی میکرب نمود مشروط باشند که در همان ساعات اولیه پیدایش آن باشد.

تشخیص سروایمونولوژیائی:

امروزه آزمایش‌هایی جون ثبوت مکمل و یاختنی‌سازی بوسیله سرم را که در گذشته مورد استفاده برای تشخیص تولارمی بودند، بکار نمی‌برند و فقط از روش آگلوتیناسیون که توسط کافین میکرب تولارمی برای تشخیص بیماری نزد حیوانات بکاربرده شده و سپس برای تشخیص تولارمی در انسان نیز توصیه شده است، کمک میگیرند. پادگنی (آتنی‌ئی) که برای آگلوتیناسیون بکاربرده عیشود عبارت از محلول میکر بی با غلظت یک میلیارد جسم میکر بی دریک میلی لیتر آب نمک فیزیولوژیک (۷) است و میتوان این تعداد میکرب را پس از قراردادن تحت تأثیر الكل بکاربرد 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 اعلای خود می‌رسد و سالهای سال با عیار بالا باقی میماند و بتدریج عیار آن پائین آمده و بکمتر از حد قابل قبول بعنوان آگلوتیناسیون مثبت می‌رسد. برخی از کارشناسان عیار $\frac{1}{100}$ و برخی دیگر $\frac{1}{1000}$ را کافی برای اعلام نتیجه مثبت می‌دانند. عیار آگلوتینین در هفتدهای سوم الی هشتم بیماری به $\frac{1}{100}$ می‌رسد و گاهی تا $\frac{1}{1000}$ بالای رود منفی بودن آگلوتیناسیون در بیمار مبتلا به تولارمی نادر است.

در انجام این آزمایش باید به واکنش سرولوژیائی 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 خوکچه هندی و بالاخره میمون حساسیت فوق العاده زیادی به میکرب تولارمی داشته و در برابر آن دوا میباشد و از پا درمی آیند. موش سفید بزرگ، گوسفند، بن، گربه و سگ در برابر میکرب تولارمی مقاومت نموده و علائم حاد عغونت را نشان نمیدهند.

علائم وضایعات تشریحی تولارمی در جانوران حساس عبارتند از: تورم و پرخونی غدد لنفاوی، بزرگی طحال همراه با ضایعات نسجی بصورت آبسه‌های دین ارزنی. کبد نیز مصنون نمانده و بزرگ میشود و غالباً نفاط نکر و در آن پدید می‌آید، بندرت ضایعاتی در ریه‌ها از قبیل پرخونی و آبسه مشاهده میشود.

آردگی‌های فوق الذکر در پی تزریق میکرب تولارمی چه از طریق زیرجلدی و چه داخل صفاتی و یا جلدی پدید آمده و طی ۳ الی ۷ روزسبب مرگ حیوان میشود. اگر طحال این حیوانات منده را قطع نموده و از مقاطع آنها گسترده میکروسکوپی تهیه کرده و پس از ثابت نمودن (بهتر 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 اگرم) با میکروسکوپ دیده شود، تعداد زیادی کوکوباسیل مشاهده خواهد شد و اگر همین جستجو در خون حیوان بعمل آید، دستگاهی از میکرب در هر میدان میکروسکوپی قابل رویت خواهد بود. آزمایش Ascoli نیز باله شده نسج طحال و کبد نتیجه مثبت خواهد داشت.

با این ترتیب مرگ حیوان تزریق شده با نمونه مورد آزمایش از یک طرف و مشاهده ضایعات ماکروسکوپی ذکر شده در غدد لنفاوی طحال، کبد از طرف دیگر و بالاخره منظره میکروسکوپی مشروحة دلائلی در تأیید تشخیص تولارمی خواهد بود. ولی باید توجه داشت که این منظره با سویه‌هایی که حدت و قدرت بیماری‌ای کمتری دارند، بوضوح و روشنی یاد شده نخواهد بود و باید از باکتریولوژی برای تشخیص نهایی استفاده کرد.

تشخیص باکتریولوژیائی 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 محیط‌های کشت معمولی از قبیل آبگوشت، اگار پیتن دار و غیره رشد ننموده و در محیط زرد تخم مرغ ایجاد پرگنده‌ای ریزوشفاف نماید و در محیط فرانسیس بخوبی رشد کند و از بین حیوانات

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

- با گذشت چهل و هشت ساعت علاوه بر اینکه قرمزی و تورم وسیع تر میشود طاول مرکزی پزرجت شده و در اکثر مواقع طاولهای درین 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 آندوتوكسین ذکر شده از تولارین نوع اول و یادوم بکار برده شود، پیدایش قرمزی و تورم و سفنتی پوست عکس العمل مثبت تلقی خواهد شد که اندازه آن از دایره‌ای بقطر نیم الی یک سانتیمتر تجاوز نمی‌کند و بعضاً ممکن است طاولی هم مشاهده گردد. آزمایش حساسیت جلدی با تولارین از دولحظ قابل توجه میباشد اولاً اختصاصی است و تاکنون دیده نشده است که در مبتلایان بعفو نتهای دیگر مثبت گردد و فقط اشخاصی که سابقه واکسیناسیون برعلیه تولارمی را داشته باشند عکس العمل مثبت نشان میدهد. ثانیاً پیدایش حساسیت جلدی در برابر تولارین زودرس است و به اوریکه ذکر شد از روز سوم الی پنجم بیماری ظاهر شده و سالیان سال باقی میماند (۵، ۶، ۷، ۸).

شانه‌های بالینی تولارمی در انسان:

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

انسان پذیر نده بسیار خوبی برای میکروب تولارمی است و کافیست که فقط چند میکروب از طریق مخاط چشمی یا تنفسی و یا از خراش‌های پوستی وارد بدن انسان گردد تا بیماری بروز کند. در برابر این پذیرش فوق العاده، مقاومت قابل ملاحظه‌ای هم وجود دارد و بهترین دلیل این مقاومت مرگ و میر بسیار کم تولارمی در انسان است که از ۵٪ برای سویمهای دنیای قدیم و ۶٪ برای سویمهای دنیای جدید تجاوز نمی‌کند.

راه ورود میکروب به بدن:

میکروب تولارمی از راه‌های مختلف وارد بدن انسان میشود که عبارتند از:

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

- مخاطها بخصوص مخاط چشم که در معرض آلودگی با قطراتی

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

در سرم بیمار مبتلا به تب مالت بندرت ممکن است آگلوتینین برای میکروب تولارمی وجود داشته باشد و در سرم بیمار مبتلا به تولارمی در ۲۰-۱۰٪ موارد آگلوتینین علیه بروسلام و وجود دارد، لیکن عبار آن پائین است مثلاً اگر سرم بیمار با عیار ۱۰۰ میکروب تولارمی را آگلوتینه نماید، ممکن است با عیار ۲۰۰ بروسلام هارا نیز آگلوتینه کند.

امروزه در بعضی آزمایشگاهها آزمایش هماگلوتیناسیون پاسیورا برای تشخیص تولارمی بکار می‌برند که حساس‌تر از آگلوتیناسیون است و عیار آگلوتینین را بمراتب بالاتر نشان می‌دهد.

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

- محلول میکری که از محیط کشت جامد جمع آوری شده و حاوی یک میلیارد جسم میکری در هر میلی لیتر آب نمک فیزیولوژیک باشد و بمدت یک ساعت در ۷۵ درجه سانتیگراد کشته شده باشد.

- صاف شده کشت میکری در محیط مایع (آبکوشت + مالتوز + سیستین + هموگلوبین) که بمدت ۲۰ روز در اتو ۳۷ درجه مانده باشد.

- آندوتوكسین میکروب تولارمی: میکروب تولارمی را از روی محیط کشت جامد جمع آوری نموده و محلولی از آن در آب نمک فیزیولوژیک تهیه و این محلول را در آمپولها تقسیم کرده و سر آمپولهارا با شعله می‌بندند و آنها را بمدت ۲۰ روز در اتو ۳۷ درجه میکنند و سپس سر آمپولهارا شکسته و مایع کدر را بی آنکه به رسوب ته آمپول بر سر 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 میکری بهای زنده پاک کرده و آماده مصرف می‌نمایند (۵).

برای انجام آزمون جلدی تولارین نوع سوم یعنی آندوتوكسین 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 متورم برابر دایره‌ای

در ۳۰-۵۰٪ موارد چر کی شده و سر باز می کنند و این حالت معمولاً در هفته های سوم و چهارم پیش می آید و بهبود آنها خیلی کند و طی چند ماه حاصل شده و نزخم التیام می باید . در هفته اول بیماری علاوه بر تب ، رخوت ، دردهای عضلانی و گاهی هذیان و گیجی . خونریزی بصورت های مختلف نیز شایع است و یویشن بصورت خون دماغ میباشد و گاهی نیز اگر انتم هائی بشکل پتشی و یا پاپول در قسمت های مختلف بدن ظاهر میگردد و در این مرحله است که بیمار بطور محسوسی لاغر میشود .

علائم آزمایشگاهی :

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

- لوکوپنی و گردش مختصر فرمول بچپ همسراه لنفوستوز و منسوستوز (۲) .

- کمخونی که شدید نبوده ولی قابل تشخیص است .

- زیاد شدن سرعت رسوب گلوبولی که در حدود ۴۰ الی ۵۵ میلیمتر در ساعت اول می باشد .

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

اشکال بالینی تولارمی :

برخی از کارشناسان اشکال بالینی تولارمی را درسه شکل زیر خلاصه می کنند (۲) :

- الف - شکل جلدی ، مخاطی ، غده ای .

- ب - شکل احتشائی .

- پ - شکل هنتشر .

و عده ای هم به طبقه بندی زیر توجه دارند :

۱- جلدی - غده ای : در این شکل ضایعه جلدی در محل ورود میکرب بصورت نزخم ظاهر میشود و بعلاوه غده یا غدد لنفاوی در ناحیه مر بوط به نزخم نیز متورم و ملتهب و دردناک میشود و حالت عمومی بطوریکه ذکر شد حکایت از یک عفونت عمومی می نماید .

۲ - غده ای : در حقیقت این شکل همان شکل اولی است با این تفاوت که نزخمی در محل ورود میکرب بوجود نمی آید .

۳ - آنزینی - غده ای : این شکل در اثر خوردن گوشت و مواد غذایی ویا آب آلوده بمیکرب تولارمی بوجود می آید و ضایعات در غدد لنفاوی حلق بصورت ورم لوزمه ها و یا ورم حلق و آرسه در سقفدهان ظاهر شده و غدد لنفاوی گردن نیز متورم و آزرده میشود . نکته ای 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 وغیره قرار دارد و مضافاً خاراندن چشم با انگشتان آلوه نیز میکرب را در مخاط چشم تلفیح می نماید .

- از طریق دهان نیز میکرب وارد شده و در غدد لنفاوی حلق جایگزیری می کند و با اینکه به راه خود ادامه داده و در مخاط روده ها و در غدد لنفاوی صفات ضایعاتی را بیار می آورد .

- مجاری تنفسی نیز از راههای عمدۀ ورود میکرب بین است بویزه در فصل مخصوص خرم کوبی در مناطق آلوه ، زیرا ساقه و برگ گندم خرم من شده بخصوص در قسمت های زیرین خرم که آلوه به فضولات موش های بیمار میشود و در لحظه کوییده شدن ، میکرب همراه گرد و غبار پراکنده شده و سبب آلوهگی دهقانان از طریق تنفسی میگردد .

دوره پنهانی بیماری :

از زمان ورود میکرب بین 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 بحداقل کاهش یافته و از یکروز تجاوز نکند .

شروع و استقرار بیماری :

شروع بیماری ناگهانی است و علائم یکی پس از دیگری و یا هم زمان با یکدیگر ظاهر میشوند و در حقیقت مرحله مقدماتی وجود ندارد . بیمار غلتان دچار سرد شدید شده و خستگی مفرط و عمومی بروی مستولی میشود ، خوابش مختل گشته و اشتهای خود را از دست می دهد و هم زمان با استقرار این علائم حرارت بدن بسرعت بالا رفته و تب برقرار میگردد که معمولاً در حدود ۳۹ درجه میباشد و بندرت ممکن است تا ۴۰ درجه هم برسد ، تب مدت ها باقی نادر نیست طولانی شده و چندین ماه ادامه می یابد .

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 خیار کی پدید می آید که بزرگی آن با اندازه تخم کبوتر ، تخم مرغ و یا تخم غاز می باشد . علاوه بر این خیارک اولیه ممکن است خیار کهای 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 می باشد که در روزهای بعد نرم و تقریباً بی درد میشوند و اگر سطحی و زیر جلد باشند ،

استرپتوکاک ، مشمشه ، طاعون خیار کی و سیاه زخم و در نوع ریوی نیز پلورونیوموپاتیهای حاد میکری ، انفلوانزا و طاعون ریوی در مردم نظر خواهد بود و با توجه به عالمی عمومی عفونت و طولانی بودن دوره تب بیماریهای حصبه و تیفوس تب مالت نیز قابل طرح میباشدند. بویژه از دیدگاه کارشناسانی که برای تولارمی شکل بالینی شبه حصبه نیز قائل میباشدند.

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

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

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

۳- آموزش بهداشتی و آشنا نمودن مردم به منابع آلودگی و تشویق آن را برای ایام مواظبن و دستورات بهداشتی و این امر باید نه تنها در کانون بیماری مستمرآ پیگیری شود، بلکه شایسته و بجا خواهد بود که آموزش بهداشت در بر نامه تحصیلی اطفال و نوجوانان مملکت ارج و منزلت مخصوصی داشته باشد تا اهمیت ویژه آن عمل نشان داده شود و این مقدور نیست مگر اینکه از سال اول مدرسه کتابی باعنوان «بهداشت» بر کتب درسی افزوده شود و طی آن مطالب بهداشتی با شیوه‌ای 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 با قضاچی شغل و بمناسبت سکونت در مناطق آلوده به تولارمی هم انتد 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 میکروب زنده تولارمی است که قدرت بیماریزای آن بعد از تخفیف یافته است و با قرار دادن یک قطره از واکسن بر پوستی که قبل از 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 اذ بین میزود . بندرت ممکن است سبب تب و بزرگ شدن غدد لنفاوی در ناحیه مربوطه گردد که در عرض یک 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 میباشدند و تیجتاً در تشخیص احتمالاً راه خطا میپیمایند.

۴- چشمی - غده ای : ورود میکروب 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 صفر عصب چشمی نیز میتواند عارض گردد ولی قبل از بروز آزردگیهای ذکر شده بزرگی غدد لنفاوی ناحیه مربوطه باشد .

۵- روده ای : شکلی است بس نادر و طی آن دردهای شکمی که همراه اسهال است بروز میکند و غدد لنفاوی صفاق در ناحیه مربوطه 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 بیمکرب ایجاد میشود، نادر است و معمولاً استقرار با گتری در نسخ ریه و ضایعات حاصل از آن نسبت به تولارمی جلدی و غده ای و بخصوص چشمی ثانوی است. زیرا میکروب از مجرای اشک وارد بینی شده و خود را بدزیره میرساند . در تولارمی ریوی علاوه بر عالمی عفونت عمومی ، سرفه و خلط نیز جلب توجه میکند و گاهی آثار 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 پرونگاری احتمال دیدن آثاری از تراکم نسخ ریه و بزرگی غدد میان سینه وجود دارد .

عوارض تولارمی : بعلت جایگزینی های مختلف میکروب تولارمی در بدن انسان، عوارض گوناگونی نیز ممکن است در پی بیماری ایجاد شود . از عوارضی که تاکنون پیشتر دیده شده میتوان از درم پرده صفاق ، استئومیلیت ، پنوموتوراکس ، خونریزی روده ، آپاندیسیت ، کوری ، منثریت و پریکاردیت نام برد .

تشخیص افتراقی تولارمی : تمدد اشکال بالینی تولارمی بیماریهای مختلفی را در تشخیص افتراقی مطرح میکند و رویه هر فئه بیماریهای حاد عفونی پیشتر در نظر می آید . در شکل جلدی - غده ای ، عفونت های مختلفی که موجب زخم جلدی و لنفاونوپایی در ناحیه مربوطه میشوند، مطرح انداز قبیل آزردگیهای مربوط به استانیلوک،

درخواست وزارت بهداشت و بهزیستی بمنظور پیگیری 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 نمونه‌ای که در فوق اشاره شد بقر از زیر بوده است: آزمایش میکروسکوپی نمونه منفی بود و نشان میدارد که از دو حال خارج نیست:

- یا میکری در نمونه برداشت شده از غده لنفاوی وجود نداشته - یا اینکه میکری بوده ولی قادر به تکثیر و رشد در محیط کشت بکار برده شده نبوده و تعداد آن بمل رقیق شدن در حجم محیط کشت بقدری کم شده است که با میکروسکوپ قابل رویت نیست. نتیجه تزریق نمونه به حیوانات آزمایشگاهی حالت دوم را تأیید نمود. زیرا موش سفید کوچک و مریون و نوکرادوی (موش صحرائی) در فاصله ۳ الی ۷ روز پس از تلقیح مردند و در کالبد گشائی ضایعات تشریحی از قبیل غدد لنفاوی بزرگ شده، طحال بزرگ و پرخون با آبسه‌های ارزنی مشهود بود و در آزمایش میکروسکوپی خون و طحال تعداد زیادی کوکوباسیل ریز، گرم منفی دیده شد.

مطالعات بعدی نشان داد که این میکروب جز در محیط زرد تخم مرغ و یا در محیط فرانسیس قادر به تقدیم و تولید مثال و تکثیر نیست. قندهای مانوز، لولزو و گلوکن را بدون ایجاد گازاکسیده نموده قادر با ایجاد 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 نهایی سویه بست آمده به استیتوپاستورپاریس فرستاده شد و توسط پروفسور هانزی مولاره آزمایش آگلوتیناسیون با سرم ضد تولارمی انجام شد که نتیجه اش مثبت بود و بدین ترتیب برای اولین بار میکروب تولارمی F. tularensis در ایران و در منطقه مریوان واقع در کردستان ایران از انسان بدت آمد و انجیزه 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'anticorps de yersinia pestis chez les renards. Bull. Soc. Path. Exot. t 66, 478-485, 1973.
- 4- Golvan, y. J.: Eléments de parasitologie medicale 3^e 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.
- 9- دکتر یونس کریمی . طاعون و همه گیری شناسی آن ، از انتشارات استیتو پاستور - تهران - سال ۱۳۵۵
- 10- دکتر یحیی همتی . باکتریولوژی ، از انتشارات دانشگاه ملی ، تهران - سال ۱۳۴۸ .

هفته جذب شده واژین میرود. قدرت حفاظتی این واکسن خوب است و در ۹۸٪ موارد عیار آگلوتینین را بالا برده و عکس العمل جلدی شخص واکسن زده شده را نیز مثبت می نماید که بهم ۵ سال دوام می آورد.

amerوزه درمان تولارمی برخلاف گذشته که مشکل و محدود بسیم درمانی با نتیجه نامطلوب بود، بهولت و با نتایج درخشنان بکمال آنتی بیوتیک‌ها انجام میشود. آنتی بیوتیک‌های مؤثر عبارتند از استرپتومیسین و گروه ترا اسیکلین‌ها از نوع کلرتراسیکلین و یا اکسی ترا اسیکلین (تراماسین) ، کلرامفیکل اثر نسبی دارد و پنی سیلین و سولفامیدها مطلقاً ب اثراند.

اولین مورد تولارمی انسان در ایران :

در تاریخ ۱۳۵۵ ری ۲۶ ظرف شیشه‌ای محبوسی محیط کشت دکتر بنده Cary & Blair بست نگارنده رسید که ۶ روز قبل توسط دکتر بنده پزشک وظیفه پادگان نظامی شهر مریوان بامداده بزرگ شده از غده لنفاوی متورم و ملتهب بیماری بنام اصراف م. ح. تلقیح شده بود . در شرح حال بیمار نکات زیر قابل توجه و یادآوری است که :

بیمار ساعتی چند از زندگی روزانه خود را در صحراء و در سنگر میگذراند بنگاهان دچار خستگی شدید ، سر درد ، بی اشتها ، دردهای منتشر عضلانی و لرز میشود . در معابده پزشکی که روز بعد بعمل می آید ، بیمار از تورم و درد کشاله ران نیز شکایت داشته است .

پزشک معالج با توجه به موقعیت بیمار که روزهای متوالی در بیان و سنگر بسر برده و با توجه بسابقه بیماری طاعون در منطقه تشخیص طاعون غدهای رامطرخ و پس از بزل آدنیت بیمار را تحت درمان با تقریباً ۱۰۰ دکتر اسیکلین قرار میدهد که بسیار مؤثر بوده و علاطم عفونی طی سه روز از بین رفته و بیمار وارد دوره نقاوت میشود . و چون این واقعه چند روز پس از مسافت نگارنده به مریوان در تاریخ ۱۳۵۵ ری ۸ (ایام نا آرامی‌ها و درگیریهای جنگی) که بر طبق