

## فصل پنجم

آنتراکس

(سیاه زخم، شاربن)

دکتر علیرضا امامی نائینی

## فهرست مطالب

۳	آنتراکس (سیاه زخم، شاربن) .....
۳	میکروبیولوژی .....
۸	تظاهرات بالینی و تشخیص .....
۹	آنتراکس جلدی .....
۱۴	آنتراکس استنشاقی یا ریوی .....
۱۹	آنتراکس معده روده ای .....
۲۱	منتزیت آنتراکسی .....
۲۳	آنتراکس جلدی .....
۲۴	آنتراکس استنشاقی، معده روده ای و منتزیتی .....
۲۵	مدیریت پلورال افیوژن .....
۲۷	واکسیناسیون .....
۲۸	واکسن تایید شده در انگلیس .....
۳۰	References .....

## آنتراکس (سیاه زخم، شاربن)

آنتراکس مانند وبا، طاعون و آبله بطور گسترده باعث مرگ انسان ها نمی گردد. این بیماری نقش قابل توجهی در تاریخچه بیماریهای عفونی دارد. گرچه بخش وسیعی از دنیای صنعتی به جنبه بیوتروریستی این بیماری توجه دارند، ولی آنتراکس بعنوان عاملی برای مرگ حیوانات باقی مانده است. در کشورهای توسعه یافته موارد انسانی کم است. در منابع قدیمی مانند کتاب مقدس مسیحیان از بیماری صحبت می شود که بنظر آنتراکس می آید، همچنین در نوشته های ویرجیل توصیف هائی از ظهور پاپول های ملتهب در اثر تماس با پشم آلوده گزارش شده است. آنتراکس اولین بیماری بود، که براساس فرضیات کخ در سال ۱۸۷۷ به یک باکتری نسبت داده شد. لویی پاستور در سال ۱۸۸۱ با پاساژ باکتری ضعیف شده آنتراکس، از آن بعنوان واکسن در حیوانات اهلی استفاده کرد. با شروع به کار کارخانه های تهیه چرم و پشم در آغاز صنعتی شدن کشورها در قرن نوزدهم، آنتراکس استنشاقی در آلمان و انگلیس در بین پشم ریسان مشاهده واز آن بعنوان بیماری شغلی نام برده شد و نیاز به اقدامات پیشگیری در کارگران احساس شد. در سال ۱۹۷۹، در اثر حادثه ای اتفاقی اسپور آنتراکس از یک مکان میکروب شناسی وابسته به ارتش روسیه به بیرون درز پیدا کرد که منجر به ۷۰ مورد آنتراکس ریوی شود (۱).

## میکروبیولوژی

باسیلوس آنتراسیس، عامل ایجادکننده آنتراکس، باسیل گرم مثبت بزرگ ( $8-10.5 \mu m$ ) با رشد سریع و غیر همولیتیک در محیط کشت آگار خونی است، که در صورت وجود اکسیژن در محیط ایجاد اسپور می کند. کلونی های باسیلوس آنتراسیس دارای مشخصه (Medusa's head appearance) می باشند (اسلاید ۲۰)، که گاهی به آن ستاره دنباله دار (comet tail) نیز اطلاق می شود که کلنی ها در کناره محیط کشت حالت افشان پیدا می کنند. کلنی های سفید یا خاکستری چسبیده به محیط کشت هستند و اغلب

اگر با نوک لوپ (loop) وارد کلنی شویم حالت قاطی شدن سفیده و زرده تخم مرغ پیدا می کند. باسیل در محیط کشت دارای زنجیره های طویل با اسپور بیضی شکل مرکزی یا غیر مرکزی می باشد. (اسلاید ۲۱). در نمونه گرفته شده از بافت آلوده باکتری منفرد، یا دو یا سه باسیل با زنجیره کوتاه و بدون اسپور مشاهده می شود (اسلاید ۲۲). در صورت وجود دی اکسید کربن در آزمایشگاه، و یا بی کربنات در بافت، باسیلوس آنتراسیس کپسول مشخص حاوی Poly-D- $\gamma$ -glutamic acid (PGA) تشکیل داده که در جلوگیری از فاگوسیتوز اشکال و ژتاتیو حائز اهمیت است.

کاتالاز مثبت بودن و غیر متحرک بودن باسیلوس آنتراسیس از مشخصه های دیگر آن بوده که می تواند در افتراق آن از سایر گونه های باسیلوس ها استفاده گردد. این تکنیک های شناسائی تقریباً در تمام آزمایشگاه های میکرو بیولوژی قابل استفاده می باشد، اما تشخیص قطعی باسیلوس آنتراسیس نیاز به اثبات لیز با  $\gamma$ -phage، کشف کپسول با فلورسنت آنتی بادی و شناسائی ژن های تولید کننده توکسین با PCR است که معمولاً در آزمایشگاه های رفرانس قابل انجام می باشد.

برخلاف رشد در محیط خارج از بدن، تولید اسپور در بافت زنده اتفاق نیفتاده مگر با سطح اکسیژن موجود در اتمسفر تماس پیدا کند، مانند مردن حیوان آلوده و باز شدن لاشه آن. اسپور گرچه در مقابل تشعشعات طولانی ماوراء بنفش حساس می باشد، ولی در بعضی از شرایط خاک برای دهه ها باقی می ماند. در قسمت های داخل ساختمان ها، بخصوص در مکان های دور از تشعشع اشعه ماوراء بنفش، اسپورها برای سال ها زنده باقی می مانند. در یک ویال اسپور تهیه شده توسط تروریست ها ۸۰ سال و حتی در استخوان های باستانی نیز یافت شده است. در اکثر محیط ها، ارگانیسم با سایر باکتری های ساکن در خاک رقابت می کند، در این شرایط بطور مشخص بقاء میکروب چند ماه بوده و ندرتاً به بیش از چهار سال هم می رسد. اسپور های باسیلوس آنتراسیس ممکن است زنده ولی در خواب (dormant)، برای مدت حدود ۱۰۰ روز در حیوان باقی بمانند، که توسط نکرپسی ریه حیوان بظاهر سالم و جدا سازی ارگانیسم زنده نشان داده شده است (۲).

دو فاکتور بیماریزای ارگانیسم عبارتند از کپسول ضد فاگوسیتی که بر روی پلاسمید  $\text{pX}02$  کد گذاری شده، و دو آگزوتوکسین که در پلاسمید های مجزای  $\text{pX}01$  کد گذاری می گردند. توکسین های آنتراکس بطور وسیع مورد مطالعه قرار گرفته اند، و اجزاء آنها اهمیت زیادی در تهیه واکسن، روش های تشخیصی و بعنوان نقطه هدف (target) برای روش های درمانی جانبی جدید دارند. پلاسمید  $\text{pX}01$  در کد گذاری سه جزء شناخته

شده آنتی ژن محافظت کننده (PA) Protective antigen، فاکتور ادم (Edema factor) (EF) و فاکتور کشنده (Lethal factor) (LF) نقش دارد. این عوامل هر کدام بتنهائی غیر فعالند. مطالعات دهه پنجاه و شصت میلادی ثابت کرد توکسین ادم، که شامل ترکیبی از آنتی ژن محافظت کننده و فاکتور ادم است، باعث ادم موضعی پوست می شود. توکسین مرگ آور، که شامل ترکیبی از آنتی ژن محافظت کننده با فاکتور مرگ آور است برای حیوانات تجربی بسیار مرگ زا می باشد. مجموعه هر سه، جزء مرگ آورترین بوده و بسیاری از مشخصه های آنتراکس را ایجاد می کند. آنتی ژن محافظت کننده، که بطور ابتدائی بعنوان آنتی ژن محافظت کننده حیوانات در مقابل آنتراکس تجربی معرفی شد، به گیرنده های توکسین آنتراکس، tumor endothelial marker ۸، capillary morphogenesis gene ۲ بر روی سطح سلول متصل شده و توسط پروتئاز سطحی سلول شکسته و به هپتامری تبدیل می شود که حداکثر سه مولکول فاکتور ادم و یا فاکتور مرگ آور به آن متصل می شود (۳).

آنتی ژن محافظت کننده هم چنین ممکن است توسط یک پروتئاز سرمی شکسته و در جریان خون توکسین تولید شود.

در زمانیکه آنتی ژن هپتامر محافظت کننده با فاکتور ادم ادغام شود، توکسین ادم شکل می گیرد و اگر با فاکتور مرگ زا ادغام شود توکسین مرگ زا ایجاد می شود. توکسین ها به سیتوسول (cytosol) وارد شده و باعث صدمه سلولی می شوند.

فاکتور مرگ آور calmodulin- dependent zinc metalloprotease بوده که باعث شکستگی و غیر فعال شدن Mitogen- activated protein kinases شده و ممانعت در انتقال سیگنال ایجاد می شود، در صورتیکه فاکتور ادم یک آدنیل سیکلاز است که باعث افزایش غلظت داخل سلولی cyclic AMP می گردد و در عمل سلول اختلال ایجاد می کند.

در محیط خارج از بدن توکسین ها باعث اختلال در عملکرد ایمنی ذاتی شامل کموتاکسی نوتروفیلی، فاگوسیتوز و تولید سوپراکسید و هم چنین باعث اختلال عملکرد ماکروفاژ، لنفوسیت های B, T، سلول دندریتیک و بسیاری از سلول های گیرنده توکسین می شوند.

مطالعات روی توکسین ها به طور جداگانه نشان می دهد که هر دو اینها میتوانند منجر به کاهش فشار خون بشوند و دارای اثر تجمعی هستند، اما در بیماران با آنتراکس استنشاقی شوک یک یافته غالب نمی باشد.

نامگذاری توکسین ادم به خاطر توانایی تولید ادم در حیوانات تجربی است و اخیراً نشان داده شده که توکسین مرگ آور باعث افزایش نفوذپذیری سلولی می شود.

به هر حال اختلافاتی بین اثر توکسین ها بر روی سلولها در محیط داخل و خارج بدن و عفونتهای تجربی وجود دارد. هدف های سلولی و نقش دقیق و مکانیسم های ایجاد اختلال سلول میزبانی هم چنان در حال بررسی است. اخیراً عوامل بیماریزائی متعدد دیگری شامل: سیدروفور، فسفولیپاز C، سیتولیزین وابسته به کلسترویل، مشتق نیتریک اکساید و Manganase ATP Binding Casstte transporter کشف شده است.

### اپیدمیولوژی

آنتراکس بیماری حیوانات اهلی و وحشی است و انسان ها بطور ثانویه درگیر می شوند. آنتراکس گستره جهانی دارد. تخمین جهانی بیماری متفاوت و براساس تخمین های سازمان بهداشت جهانی بین دو تا بیست هزار مورد در سال می باشد. گرچه بیماری از تمام جهان گزارش می شود ولی اختلافات کوچک ژنتیک در بین ایزوله ها در نقاط مختلف دنیا وجود دارد.

آفریقای جنوبی دارای بیشترین تنوع گونه هاست و بنظر می رسد منشاء جغرافیائی باسیلوس آنتراسیس باشد. تعداد واقعی موارد آنتراکس بخاطر سیستم گزارش دهی ضعیف معلوم نمی باشد، ولی موارد بیماری در حیوانات از هشتاد و دو کشور گزارش شده است. آنتراکس حیوانی بطور قابل توجهی در چرندگان علفخوار بعضی نقاط خاور میانه، آفریقا و آمریکای لاتین گزارش شده است. مناطق بزرگی از جلگه های استوائی و جمعیت زیادی از علفخواران شاخ دار در آفریقای جنوبی برای آنتراکس مطلوب می باشد. در سال ۱۹۲۳ در آفریقای جنوبی ۶۰۰۰۰-۳۰۰۰۰ مرگ حیوانات بعلت آنتراکس گزارش شده است.

بزرگترین اپیدمی آنتراکس انسانی از زیمبابوه بین سال های ۱۹۸۵-۱۹۷۹ با گزارش ده هزار مورد ابتلا و ۱۸۲ مورد مرگ بوده است. اکثر موارد در این گزارشات نوع پوستی و در ارتباط با پرورش گله گاو در زمان جنگ داخلی و عدم وجود کنترل های دامپزشکی بوده است. آنتراکس در بین حیوانات زیمبابوه وجود دارد (enzootic) و مواردی از آن در بین حیوانات وحشی و چهار پایان گزارش شده و بیشترین موارد انسانی آنتراکس نیز از همین کشور می باشد (۴).

در اکثر نقاط اروپا و آمریکای شمالی موارد انسانی آنتراکس نادر و موارد حیوانی تک گیر و غیر شایع می باشد. مرگ یک مورد حیوان بعلت آنتراکس با بررسی ها و عکس العمل های مناسب بهداشتی بصورت دفن مناسب لاشه حیوان، ضد عفونی کردن منطقه و ایمن کردن حیوانات در تماس می باشد. آلودگی حیوانات در زمان چریدن در مزرعه، استفاده از غله آلوده به اسپور و یا از طریق گزش حشراتی که از لاشه آلوده تغذیه کرده اند اتفاق می افتد. تنوعات فصلی برای دهه ها مورد توجه بوده است. باران های شدید بهاری باعث تمرکز اسپورها در مناطق پست شده و اگر این مناطق با هوای گرم و خشک همراه شود بار اسپور در این نواحی بالا رفته و موجب آلودگی حیوانات می شود. بعلاوه، در زمان های خشکسالی، چرای حیوانات با علف های خشک نزدیک به سطح خاک باعث افزایش خراشهای دهانی در حیوان می شود. این خراش ها محل ورود اسپور، ژرمیناسیون و افزایش موارد آنتراکس حیوانی می شود. بیماری انسانی معمولاً در اثر تماس با حیوان آلوده، یا محصولات حیوانی آلوده می باشد. محصولات متعددی در انتقال بیماری به انسان مطرح شده اند که شامل پشم، مو، استخوان و غذاهای با منشاء استخوان، گوشت، شاخ و چرم می باشد. منبع بیماری ممکن است به وضوح مشخص نباشد زیرا محصول با منشاء حیوانی ممکن است فرایند های لازم تهیه را طی کرده باشد (برای مثال: طبل تهیه شده از پوست بز، پیاله های چرمی و کود های حاوی استخوان). انتقال توسط حشرات نیز ثابت شده است، حشرات نیش زننده ممکن است باعث حمل اسپور یا اشکال وژتاتیو از لاشه حیوان به حیوان دیگر یا انسان شوند. نشان داده شده حتی حشرات غیر نیش زننده باعث انتقال باسیلوس آنتراسیس از مدفوع یا استفراغ موجود بر روی علف ها می شوند. لاشخورها در صورت خوردن گوشت آلوده به اسپور تا دو هفته از راه مدفوعشان اسپور را دفع می کنند. خوردن اسپور فرم شایع آلوده کننده است گرچه هم اسپور و هم اشکال وژتاتیو از گوشت آلوده می توانند منجر به فرم گوارشی بیماری شوند.

## تظاهرات بالینی و تشخیص

تظاهرات بالینی آنتراکس در حیوانات و انسان در زمان شیوع این بیماری از دهه هشتاد میلادی بخوبی توصیف شده است. سه شکل اولیه بیماری بستگی به راه تماس شامل پوستی، گوارشی و استنشاقی می باشد. باکتری بدنبال هر کدام از شکل های اولیه ممکن است منجر به ورود ارگانیزم به محل های دیگری مانند سیستم اعصاب مرکزی و ایجاد مننگو آنسفالیت خونریزی دهنده شود که تقریباً همیشه کشنده است.

انجمن متخصصین آمریکا و مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی وابسته به دانشگاه مینسوتا دارای تارنماهای به روز درمورد آنتراکس چه بیماری طبیعی و چه بیماریهای ناشی از بیوتروریسم می باشد.

کالج آمریکائی پزشکان دارای منبع اینترنتی در ارتباط با ضایعات پوستی، رادیوگرافی ها، تشخیص های افتراقی برای تمام اشکال آنتراکس می باشد.

آدرس اینترنتی آن:- <http://pier.acponline.org/physicians/public/d۸۹۲/diagnosis/d۸۹۲> ۵۳ می باشد.

سازمان جهانی بهداشت دارای کتاب های راهنما برای آنتراکس انسانی و حیوانی که شامل مطالبی در ارتباط با چگونگی تماس با لاشه حیوانات، ضد عفونی کردن و کنترل عفونت می باشد.



## آنتراکس جلدی

آنتراکس طبیعی در بیشتر از ۹۵٪ موارد بصورت بیماری پوستی می باشد. در گزارش Gold که یافته های ۱۱۷ بیمار با آنتراکس در نزدیکی کارخانه موی بز در فیلا دلفیا را در یک دوره ۲۰ ساله پیگیری کرد، از تمامی موارد آنتراکس پوستی یک مورد مرگ بود و تنها مرگ دیگر بعلت آنتراکس ریوی بود. همانطور که قبلا، توصیف شد گروه کثیری از منابع حیوانی در پیدایش آنتراکس پوستی نقش دارند. بدنال ورود اسپور به پوست، از راه صدمه کوچک، پس از دوره کمون ۷-۱ روزه (اغلب ۵-۲ روز)، منجر به پیدایش پاپول کوچک خارش دار در محل تلقیح می گردد. اکثر ضایعات در نواحی باز سر، گردن و انتها ها می باشد (اسلاید های ۲۳ و ۲۴). (نویسنده: موارد نادری توسط اینجانب در نواحی پوشیده بدن مانند شکم (اسلاید ۲۵) و پستان هم دیده شده است. بخاطر وجود خارش، بیمار و حتی پزشک در شروع اغلب آنرا به گزش حشرات یا گزش عنکبوت ارتباط داده و نادیده می گیرند. یک یا دو روز بعد از پیدایش پاپول، وزیکول ها در اطراف ضایعه ظاهر شده و کاملا بزرگ به قطر ۲-۱ سانتی متر می گردد. وزیکولها شامل مایع سروسانگوئینوس شفاف بوده، و رنگ آمیزی گرم نشانگر باسیل های متعدد و تعداد اندکی گلبول سفید می باشد. در صورت عدم دریافت آنتی بیوتیک، کشت مایع وزیکول در اکثریت موارد براحتی از نظر باسیلوس آنتراسیس مثبت می گردد. ضایعات حاوی چرک نبوده و بدون درد باقی می مانند. سطح وزیکول ها نازک و براحتی پاره شده، منجر به تشکیل اسکار قهوه ای تیره تا سیاه در ته اولسر سطحی می گردد. زخم بطور مشخص توسط یک ناحیه سفت احاطه شده، و در بعضی از موارد با ادم غیر گوده گذار برجسته می گردد. اکثر عفونت های دیگر پوستی معمولا همراه با سفتی گسترده در حاشیه ضایعه یا ادم وسیع نبوده و این یافته می تواند راهنمای اولیه برای تشخیص آنتراکس باشد. با رشد زخم، ته زخم بطور مشخص سیاه شده که منبع اسم آنتراکس، از کلمه یونانی anthrakis یا زغال سنگ می باشد.

در موارد بدون عارضه (بدون انتشار ثانویه) ضایعات به کندی در عرض ۳-۱ هفته ترمیم یافته و اسکار شل شده و می افتد و نوعا اسکار به جا نمی گذارد. آنتی بیوتیک ها تاثیری در تکامل ضایعات پوستی ندارند. در اکثر

موارد، بیماران همزمان از سردرد، بی حالی، تب، حتی بدون باکتری شکایت دارند. ضایعات متعدد ممکن است همزمان در یک فرد دیده شود، که احتمالاً بعلت تلقیح های متعدد می باشد، در سایر موارد، ضایعات کوچک اقماری در اطراف ضایعه اولیه مشاهده می گردند.

بیماری جلدی خطرناک است با ادم گسترده در اندام، تنه و یا از گردن تا کشاله ران همراه شود. به این حالت ادم بدخیم (malignant edema) گفته شده و ممکن است همراه با التهاب پوست درد ناک، نشانه های توکسمی، و افشاندن شدن باکتری به نواحی دیگر با ظهور باکتری همراه باشد. بیماری پوستی درمان نشده انسانی دارای ۲۰-۱۰ درصد مرگ است در صورتیکه بیماری پوستی درمان شده (قبل از باکتری ثانویه) ندرتا منجر به مرگ می شود (۵).

عفونت تکرار شونده ندرتا گزارش شده و ملایم تر بوده، که نشانگر پیدایش درجاتی از ایمنی اکتسابی است. خصوصیات بالینی برجسته که بایستی آنتراکس را در تشخیص افتراقی قرار داد شامل: ضایعه بدون درد (در مراحل ابتدائی)، وجود ادم بدون تناسب با اندازه ضایعه، و رنگ آمیزی گرم از مایع وزیکول یا سواب زخم که نشان دهنده باسیل گرم مثبت و ندرتا گلیبول های سفید است. تعداد متعددی از ضایعات پوستی غیر معمول در تشخیص افتراقی آنتراکس جلدی قرار داشته که پزشکان هم بندرت با آن روبرو می شوند. گزش عنکبوت قهوه ای گوشه گیر (brown recluse spider)، که منجر به اسکار سیاه می شود و گاهی با ادم همراه است، با ضایعات سیاه زخم اشتباه می شود. اختلاف کلیدی، وجود درد قابل توجه در گزش عنکبوت است. ممکن است ضایعات آنتراکس با ادنوپاتی دردناک همراه باشند.

تشخیص های افتراقی آنتراکس شامل: تولارمی، تیفوس اسکارب، تب گزش رات، بلاستومایکوزیز، ringworm (عفونت قارچی پوستی) اکتسابی از حیوانات، و عفونت مایکوباکتریائی با مایکوباکتریوم مارینوم.

روش های تشخیصی برای آنتراکس جلدی باید قبل از شروع آنتی بیوتیک انجام شود، در غیر اینصورت مایع وزیکولی و مواد بیوپسی با استفاده از آنتی بیوتیک سرعت غیر عفونی می شوند. نمونه های مناسب برای رنگ آمیزی گرم و کشت شامل مایع وزیکول (در سرنگ و یا سواب)، نمونه ی لبه انتهایی زخم و مواد ضخیم بیوپسی پانچ لبه وزیکول یا مرکز اسکار هستند. در بیمارانی که آنتی بیوتیک دریافت می کنند نمونه ممکن است برای آنالیز PCR، رنگ آمیزی نقره و ایمونوهیستولوژی فرستاده شوند. این آزمایشات معمولاً در آزمایشگاههای

رفرانس قابل انجام است. از زمان حملات آنتراکس در ایالات متحده در سال ۲۰۰۱ تعدادی روش های سریع PCR به بهره برداری رسیدند، که برخی از اینها در نمونه های بالینی و محیطی استفاده شده و قابل دسترسی در بعضی بیمارستانها و تیم های مقابله کننده با مواد خطرناک می باشند. در تفسیر نتایج این آزمایشات بایستی احتیاط شود زیرا دارای نتایج مثبت کاذب و منفی کاذب هستند. از آنجاییکه کشت خون در بیماران با سپسیس مثبت است، کشت خون در ارزیابی های اولیه بیماری که علائم سیستمیک دارد بایستی گرفته شود. سیستم های کشت خون خودکار که بطور معمول در بیمارستان ها استفاده می شوند بر راحتی به رشد باسیلوس آنتراسیس کمک می کنند.

بطور کلی، کشت باسیلوس آنتراسیس روش استاندارد طلائی برای تشخیص عفونت های آنتراکس می باشد.

جدول ۱. جمع آوری، انتقال نمونه ها برای تشخیص آنتراکس پوستی (۱)

تفسیر	جمع آوری نمونه و انتقال	آنتراکس پوستی
سواب: با سالیین استریل یا آب مرطوب شود، انتقال در لوله استریل در ۸-۲ درجه سانتیگراد.	تهیه دو سواب، یکی برای رنگ آمیزی گرم و کشت و یکی برای PCR	تمام مراحل
انتقال سواب برای PCR در درجه حرارت ۷۰- درجه سانتیگراد. از محیط های انتقال استفاده نشود.	انجام رنگ آمیزی گرم، کشت، و PCR مایع وزیکول	مرحله وزیکولار
	توجه: رنگ آمیزی گرم بیشترین حساسیت را در مرحله وزیکولار دارد.	
	انجام رنگ آمیزی گرم، کشت، و PCR از ته زخم یا لبه زخم	مرحله اسکار
با سواب خیس شده در نرمال سالیین از ته زخم نمونه تهیه شود	وزیکول و اسکار	اولس

<b>بیوپسی پانچ</b>	بیوپسی پانچ برای Immunohistochemistry(IHC) و دومین نمونه بیوپسی برای کشت، رنگ آمیزی گرم، PCR، و frozen – tissue IHC در صورت عدم دریافت آنتی بیوتیک در تمام بیماران مشکوک به آنتراکس پوستی بایستی تهیه گردد. در بیوپسی پوست اطراف مجاور پاپول یا وزیکول را شامل کنید. در صورت وجود همزمان وزیکول و اسکار بیوپسی جداگانه بگیرید.
<b>سرم</b>	جمع آوری سرم حاد در هفت روز اول شروع علائم، و سرم نقاهت ۱۴-۳۵ روز پس از شروع علائم.
<b>کشت خون</b>	گرفتن کشت خون و PCR در صورت وجود علائم سیستمیک کشت خون براساس پروتوکول های محلی می باشد. جمع آوری خون برای PCR در لوله مخصوص حاوی EDTA و با سر ارغوانی. نگه داری در درجه حرارت اتاق در مساوی یا کمتر از دو ساعت و در صورت نگهداری در بیشتر از دو ساعت در درجه حرارت ۸-۲ درجه سانتیگراد نگه داری شود.

نمونه های سرمی دوره حاد و نقاهت (در روزهای ۷-۰ بیماری و ۲۸-۱۴) بیماری بایستی گرفته شود. در سال ۲۰۰۱ سه بیمار جلدی دارای کشت و PCR منفی بودند، اما سرولوژی دوره حاد و نقاهت نشانگر آنتی بادی anti- PA و باعث اثبات بیماری شد. یک روش سریع الیزا که آنتی بادی توتال بر علیه آنتی ژن محافظت کننده را اندازه گیری می کند به تصویب رسیده است. تست Immunitics Quick ELISA Anthrax – PA Kit قابل انجام برای نمونه سرم برای تشخیص تمام انواع آنتراکس و تبدیل سرمی پس از واکسیناسیون کاربرد دارد. در مطالعات گذشته نگر سال ۲۰۰۱ در موارد جلدی و ریوی ۱۰۰٪ مثبت بوده است. متاسفانه این تست در شروع بیماری مثبت نبوده و تقریباً یک هفته پس از شروع علائم آنتی بادی قابل کشف می شود.

### آنتراکس استنشاقی یا ریوی

حتی یک مورد آنتراکس استنشاقی احتمال انتشار عمدی اسپور بایستی رامطرح کند، زیرا آنتراکس استنشاقی در حال حاضر فوق العاده نادر است. آنتراکس استنشاقی استثناء شکا خطیر بیماری است و قبل از پیدایش آنتی بیوتیک ها بطور یکنواخت همراه با مرگ بود. در بازنگری ۸۲ مورد گزارش شده بیماری در بین سال های ۲۰۰۵-۱۹۰۰، علیرغم استفاده از آنتی بیوتیک ها و یا همراه آنتی سرم، روی هم رفته میزان مرگ ۹۲٪ بوده است. در حملات بیوتروستی ۲۰۰۱ آنتراکس در ایالات متحده از ۱۱ مورد ۵ (۴۵٪) نفر علیرغم مدیریت در بخش مراقبت های ویژه از پا درآمدند.

تشخیص زودرس، شروع آنتی بیوتیک زودهنگام و مدیریت سختگیرانه همگی در زنده ماندن بیمار با آنتراکس استنشاقی بحرانی هستند. در مدت قرن نوزدهم، آنتراکس استنشاقی (بیماری پشم ريسان) اکثراً در بین کارگران شاغل در کارخانه های تهیه مو، پشم و چرم آلوده به اسپور آنتراکس اتفاق می افتاد. مطالعات آن زمان نشانگر آلوده بودن نیمی از مواد خام به اسپور آنتراکس بود. در بخش برادفورد انگلیس، ۲۳ مورد آنتراکس استنشاقی در سال ۱۸۸۰ گزارش شد. مقدار زیادی از تجربه ما در مورد آنتراکس استنشاقی طبیعی از دوره قبل از کشف آنتی بیوتیک می باشد. در مطالعات دهه ۱۹۵۰ نشانگر آن بود که ۸ ساعت کار در کارخانه، منجر به استنشاق صد ها اسپور کوچکتر از ۵ میکرو متر می شد و برخی کشت مثبت بینی و فارنکس پیدا می کردند، با وجود این

آنتراکس ریوی فوق العاده غیر شایع بود. در یک مطالعه سرولوژیک در شاغلین کارخانه پشم رسی تقریباً ۱۵٪ آنتی بادی بر علیه آنتراکس داشتند. بدیهی است، آستانه ای برای تخریب تعدادی اسپور توسط سیستم ایمنی ذاتی در افراد غیر ایمن وجود دارد. تامین پروسه های ضد عفونی کردن پشم قبل از دستکاری توسط کارگران و بهبود تهویه در کارخانه ها تعداد سالیانه آنتراکس ریوی در نیمه دوم قرن نوزده میلادی در کشور های پیشرفته بطور قابل توجهی کاهش پیدا کرد. با واکسیناسیون و استفاده از رسیپراتور ها در سالهای ۱۹۶۰S - ۱۹۵۰S تعداد موارد به صفر رسید. در سال ۲۰۰۵ لوسی (Lucey) سیستم اصلاحی مرحله بندی برای آنتراکس استنشاقی را پیشنهاد کرد که مورد قبل واقع شد. این سیستم انعکاسی از سیر آنتراکس استنشاقی طبیعی و در ارتباط با آنتراکس استنشاقی بیوتروستی است، که در اینجا مورد استفاده قرار گرفته است.

اسپور استنشاقی بزرگتر از ۵ میکرومتر توسط راه هوایی فوقانی شکار و توسط سیستم موکوسیلیاری به دهان هدایت می شود. اسپور های با اندازه کمتر از ۵ میکرومتر به به برونکیول های انتهایی و الوئول رسیده و سرعت توسط ماکروفاژ های آلوئولی فاگوسیت شده و به غدد لنفاوی در ناژ کننده و سپس به غدد لنفاوی مدیاستن برده می شوند. در این دوره کمون بالینی خاموش، مرحله علامت دار آنتراکس پس از ۶-۱ روز پس از تماس اولیه شروع می گردد. حال آنکه ندرتا آنتراکس استنشاقی در عرض بیشتر از یک هفته بدناله تماس طبیعی اتفاق می افتد، بحث زیادی راجع به دوره کمون ۶۰ روز یا بیشتر بدناله استنشاق دوز های کم وجود دارد.

اولین علائم در مرحله پیشتاز، با بیماری شبه آنفلوآنزا بصورت تب نه چندان بالا، بیحالی، احساس خستگی و درد عضلات شروع می شود. سردرد ممکن است غالب، خستگی ممکن است مفرط و تعدادی از بیماران تاری دید و ترس از نور دیده دارند. سرفه خشک و احساس ناراحتی قفسه سینه در ناحیه پره کوردیال در تعدادی از بیماران دیده می شود. تعدادی از بیماران

۲-۳ روز پس از دوره پیشتاز ممکن است احساس بهبودی کنند (biphasic) در صورتیکه بقیه مستقیماً به فاز میانی - پیشرونده وارد شده که با تب بالا، افت وضعیت تنفسی، دیسترس تنفسی، تنگ نفس، تعریق قابل ملاحظه، درد پلورتیک قفسه صدی، و منگی و سنکوپ ادامه می یابند. کشت خون در این مرحله نوعاً مثبت است، پهن شدن مدیاستن و پلورال افیوژن در گرافی مشاهده می شود. تشخیص در این مرحله و درمان با آنتی بیوتیک های مناسب و محافظت از بیمار باعث زنده ماندن بیمار می گردد. با یا بدون درمان بیماران ممکن است به مرحله دیررس پیشرفت کنند (در نوشتجات قدیمی اغلب به فاز حاد برق آسا اشاره شده است). این بیماران

مجموعه ای از نارسائی تنفسی محتاج به لوله گذاری، سپسیس، مننژیت و نارسائی چند ارگان که همراه با باکتری/ توکسمی است را دارند. مرگ اکثرا در ۲۴ ساعت اتفاق می افتد. علاوه بر آنتی بیوتیک های تهاجمی و مدیریت مراقبت ویژه، این بیماران ممکن است کاندید درمان های ایمونولوژیک که هنوز مورد بررسی هستند بشوند.

آنتراکس استنشاقی عموما بعنوان یک روند مدیاستینال در نظر گرفته می شود و نه یک بیماری فضای هوائی ریه. حال آنکه اکثر اسپورهای استنشاق شده توسط ماکروفاژهای آلوئولی هضم شده و به اشکال وژتاتیو در حین انتقال یا رسیدن به غدد لنفاوی ژرمیناسیون پیدا می کنند. مطالعات غیر انسانی نشانگر این است که تعدادی از اسپورها بصورت خاموش برای هفته ها یا ماهها باقی می مانند. با تخریب ماکروفاژها توسط اشکال وژتاتیو باسیل و خارج شدن از سلول باعث آلودگی سایر لوسیت ها می شوند و به خون وارد شده، منجر به کاشته شدن ارگان های متعدد منجمله منژ می شوند. باکتری های وژتاتیو به سطوح بالئی در خون رسیده بطوریکه در رنگ آمیزی buffy coat خون دیده می شوند. سطح توکسین مرگ آور در انتهای بیماری به آن حد می رسد که نمونه بدون باکتری سرم بیمار می تواند برای حیوانات دیگر کشنده باشد (۶).

علائم و نشانه های آنتراکس استنشاقی خیلی اختصاصی نبوده، و افتراق مراحل اولیه آن با آنفلوآنزا مشکل است گرچه علائم درگیری دستگاه تنفس فوقانی آنفلوآنزا در آنتراکس وجود ندارد.

گرافی قفسه صدی، و در حال حاضر بطور معمول تر سی تی اسکن، نشانگر مدیاسن عریض شده و اغلب پلورال افیوژن دوطرفه می باشد. پیشرفت آنتراکس استنشاقی توسط سی تی اسکن در یک مورد بیوتروریستی سال ۲۰۰۱ نشان داده شده است (اسلاید ۲۷ و ۲۶) قبل از موارد آنتراکس وابسته به بیوتروریسم در سال ۲۰۰۱، تصور کلی براین بود که انفیلتراسیون ریوی یا تراکم ریوی بطور غالب در آنتراکس استنشاقی وجود ندارد) چون بیماری پارانیشیم ریوی نمی باشد) ولی در بررسی های حمله تروریستی ۲۰۰۱، از ده بیمار هفت بیمار انفیلتراسیون ریوی داشتند. ولی به هر حال، در نکروپسی بعد از مرگ مشخص شد انفیلتراسیون های ریوی بعلت ادم ریه و یا تشکیل غشاء هیالینی است تا پنومونی باکتریال آلوئول ها. پلورال افیوژن در اکثر موارد وجود دارد و نوعا سروسانگوئینوس یا هموراژیک است. بخاطر تجمع سریع مایع بعد از توراکوستز ممکن است نیاز به تعبیه لوله ثابت درناژ کننده باشد. درناژ کافی مایع پلورال حائز اهمیت است، زیرا در یک مطالعه متآنالیز در ۸۲ مورد آنتراکس استنشاقی درناژ کافی مایع پلورال با بقاء قابل توجه بیماران همراه بود.



جدول ۲ جمع آوری، انتقال نمونه های برای تشخیص آنتراکس ریوی را نشان می دهد(۱).

آنتراکس استنشاقی انتقال	جمع آوری نمونه و تفسیر
<b>خلط</b>	اگر خلط موجود است، نمونه خلط برای رنگ آمیزی گرم و کشت فرستاده شود
<b>خون</b>	نمونه خون برای کشت خون برای اسمیر، کشت، و PCR گرفته شود.
	کشت خون: حجم و تعداد مناسب خون برای کشت، انتقال در درجه حرارت اتاق
	خون برای PCR: ۱۰ سی سی در EDTA(ethylenediaminetetraacetic acid)
	( برای اطفال حجم خون در حد مجاز). مستقیماً در درجه حرارت اتاق به آزمایشگاه انتقال یا بد.
	(۸-۲ درجه سانتیگراد اگر زمان انتقال مساوی یا بیشتر از دو ساعت باشد).
<b>مایع پلورال</b>	در صورت وجود مایع پلورال، گرفتن مایع برای کشت، رنگ آمیزی گرم، و PCR
<b>مایع</b>	گرفتن مایع مغزی نخاعی در مایع مغزی نخاعی: انتقال مستقیماً به آزمایشگاه در درجه حرارت اتاق، یا
	مایع پلورال: جمع آوری بیشتر از یک سی سی در ظرف استریل. نگهداری و انتقال در ۸-۲ درجه سانتیگراد.

**مغزی نخاعی** صورت وجود نشانه های ۲-۸ درجه سانتیگراد اگر زمان انتقال مساوی یا بیشتر از دو ساعت باشد.

تحریک مننژ یا شک به مننژیت برای آزمایشات کشت، رنگ آمیزی گرم و PCR ارسال گردد.

**سرم** سرم: جمع آوری سرم انتقال سرم یا پلاسما سیتراته (جدا شده و خارج شده از لخته) در مرحله حاد در هفت روز درجه حرارت اولیه شروع علائم، و سرم دوره نقاهت در ۱۴-۳۵ روز از شروع علائم.

**نمونه بیوپسی شده.** نمونه های بیوپسی: بیوپس از برونش یا پلور می تواند در صورت موجود بودن مورد ارزیابی قرار بگیرد.

اگرچه آنتراکس استنشاقی نوعا همراه با تولید خلط نمی باشد، در صورت وجود خلط بایستی برای رنگ آمیزی گرم، کشت و PCR فرستاده شود. مایع جنبی در اکثر موارد وجود داشته و بایستی برای آزمایش های تشخیصی ارسال گردد، زیرا احتمال بیشتری برای کشف باسیل در رنگ آمیزی، کشت و یا PCR وجود دارد. قبل از شروع هرگونه آنتی بیوتیک نمون کشت خون بایستی ارسال گردد. احتمال مثبت شدن کشت خون در مقایسه با آنتراکس جلدی بسیار زیادتر می باشد. در بیمارانی که آنتی بیوتیک گرفته اند نمونه خون بایستی برای روش های مولکولی فرستاده شود. اسمیر از نمونه buffy coat خون همچنین می تواند برای شناسایی وجو باسیل آزمایش گردد. مثبت بودن آن نشانه شوم بودن و ورود بیمار به مرحله برق آسای آنتراکس است. تاکید می شود که مطالعه ایمنو هیستولوژیک نمونه های بافتی جهت شناسایی دیواره سلولی باسیل و آنتی ژن

های کپسول باسیل در بیماران درمان گرفته دارای ارزش خاص هستند، زیرا در صورت منفی بودن کشت، رنگ آمیزی گرم و PCR ممکن است مثبت شود.

### آنتراکس معده روده ای

عفونت های اوروفارنژیال یا روده ای با باسیلوس آنتراسیس آنتراکس معده ای روده ای را تشکیل می دهند. این شکل بیماری در چرند گان علفخوار نسبتا شایع می باشد، که میزبانان معمول آنتراکس هستند، این نوع آنتراکس در انسان ها غیر معمول بوده، مسئول تقریباً ۱٪ موارد تقریباً منحصر در مناطق روستائی دنیای در حال توسعه می باشد.

مانند آنتراکس استنشاقی، آنتراکس گوارشی با احتمال زیادتری همراه با باکتری، سپسیس، و کاشته شدن در سایر محل ها و بدون درمان آنتی بیوتیکی با میزان مرگ تقریبی ۴۰٪ همراه است. شناسائی و درمان زودرس برای بقاء حیاتی است، اما از آنجائیکه بسیاری از قربانیان ساکنین فقیر در نواحی دورافتاده هستند، دریافت آنتی بیوتیک اغلب با تاخیر بوده تا وقتیکه بیماری به مراحل انتهائی پیشرفت کند (۷).

بیشتر موارد انسانی در ارتباط با خوردن گوشت خوب پخته نشده (یا گوشت خشک پخته نشده) از حیوان آلوده با آنتراکس می باشد. اپیدمیهای بزرگ در جوامعی که از گوشت حیوان مرده استفاده کرده اند، بخصوص در افریقا و آسیا گزارش شده است. در این وضع تعداد موارد آنتراکس گوارشی از تعداد موارد پوستی پیشی می گیرد. وقوع آنتراکس در گاو بطور مشخص باعث قطع شیر می شود، اما حتی در آنهایی که شیر دهی دارند نشان داده نشده که باسیل یا اسپور در شیر وجود داشته باشد. به علاوه، پاستوریزاسیون اشکال و ژناتیبو باسیل را کشته ولی اسپور را از بین نمی برد. هیچ مورد شناخته شده طبیعی بیماری با منشاء شیر به اثبات نرسیده است. نوعا علائم ۵-۱ روز پس از تماس برای بیماری اوروفارنکس یا روده که ممکن است همزمان نیز وجود داشته باشد ظاهر گردد. آنتراکس اوروفارنژیال شرح داده می شود با علائم و نشانه های محل تلقیح در دهان یا فارنکس با تورم، فارنژیت شدید، دیسفاژی، بلع دردناک، تب و در مواردی دسترس تنفسی ناشی از ادم قابل ملاحظه و لنفادنیت. یک زخم ممکن است در دهان یا فارنکس، و در یک گزارش از ترکیه زخم لوکالیزه در

لوزه ها در پنج مورد و در ششمین مورد در زبان بوده است. غشاء کاذب اغلب بعد از هفته اول روی زخم تشکیل شده و دیفتری در تشخیص افتراقی آن قرار می گیرد. گرچه تورم قابل توجه در تمام موارد اوروفارنژیال دیده می شود، ادم برجسته صورت و گردن گاهی دیده می شود. اغلب با احتمال آبسه اطراف لوزه انزویون داده می شود ولی هرگز چرک خارج نمی شود. سواب از ته ضایعات اوروفارنژیال بطور غالب نشانگر باسیل های گرم مثبت است و کشت نیز مثبت می گردد. بیماری روده ای با عفونت معده و دیواره روده اتفاق می افتد. بیمار با تهوع، استفراغ، و تب و بدناله آن درد شدید شکم با تظاهر شکم حاد جراحی مراجعه می کنند. بسیاری از بیماران همراه استفراغ خونی، آسیت برجسته، و اسهال خونی هستند. مننژیت ثانویه نیز شایع است.

جدول ۳ جمع آوری، انتقال نمونه های برای تشخیص آنتراکس معدی روده ای رانشان می دهد (۱).

آنتراکس معدی روده ای	جمع آوری نمونه و انتقال	تفسیر
مدفوع	تهیه نمونه مدفوع برای کشت (بیشتر از ۵ گرم)	انتقال در ظرف استریل بدون مواد محافظت کننده
	تهیه سواب رکتال از بیمارانی که مدفوع ندارند.	( زمان انتقال مساوی یا کمتر از یک ساعت)
	(داخل کردن سواب یک اینچ داخا رکتوم از اسفنگتر)	یا در درجه حرارت ۸-۲ درجه سانتیگراد در محیط
		Cary – Blair یا مشابه آن ( زمان انتقال بیشتر از ۱ ساعت) وزن مدفوع بیشتر از ۵ گرم.
خون	کشت خون مثبت اگر در ۸-۲ روز پس از تماس	انتقال در درجه حرارت اتاق

و قبل از تجویز آنتی بیوتیک ها.

## آسیت

در صورت وجود: تهیه نمونه برای رنگ

آمیزی گرم

و کشت و در صورت امکان PCR.

## مننژیت آنتراکسی

تعیین وقوع مننژیت آنتراکسی براساس گزارشات منتشر شده سخت است. مننژیت آنتراکسی یک عرضه غیر شایع بدنال آنتراکس پوستی بوده، اما عرضه شایع موارد نادر آنتراکس استنشاقی یا معدهای روده ای می باشد، در شکل استنشاقی تا نیمی از موارد با مننژیت همراه می باشد.

با آزاد شدن باسیل آنتراکس از ماکروفاژها به جریان خون، باکتری سطح بالای ایجاد شده منجر به کاشته شدن باسیل در محل های دیگر می گردد. توکسین های کشنده و ادم با مهار پاسخ های ایمنی ذاتی در سد خونی مغزی باعث سهولت دستیابی باسیل های وژتاتیو به سیستم اعصاب مرکزی می گردند. انتشار به سیستم اعصاب مرکزی ممکن است از یک کانون خونریزی دهنده نکروز پیدا کرده باشد که اجازه ورود باسیل را به مننژ، مایع مغزی نخاعی و پارانشیم مغز را می دهد.

انگ و نشان مننژیت آنتراکسی جزء خونریزی دهنده و همراه با باسیل های بزرگ گرم مثبت است. درگیری سیستم اعصاب مرکزی همچنین ممکن است شامل خونریزی پارانشیم مغز و خونریزی تحت عنکبوتیه، احتمالا متناسب به التهاب منتشر شریان های مغزی یا واسکولیت نکروزان می باشد. همانگونه که از عفونت آنتراکس در سایر نواحی انتظار می رود، ادم مغزی ممکن است در این نوع عفونت برجسته باشد.

علائم مننژیت معمولا در چهره بیماری برق آسا اتفاق افتاده که در ۷۵٪ موارد با مرگ همراه است. علائم اولیه شامل شروع ناگهانی سردرد، بی حالی، تب، لرز، تهوع و استفراغ می باشد. نشانه های تحریک مننژ مانند سفتی

گردن در شروع دوره وجود نداشته ولی با پسرقت بیماری ممکن است دیده شود. تشنج، هذیان و اغما معمولاً در عرض چند ساعت پدیدار می گردد.

مرگ در دوران های قبل از پیدایش آنتی بیوتیک ها اجتناب ناپذیر بود ولی در حال حاضر در ۹۵٪ موارد با مرگ همراه است. فقط با شروع زودهنگام و تهاجمی آنتی بیوتیک های با نفوذ به سیستم اعصاب مرکزی امکان بقاء وجود دارد (۸).

جدول ۴. جمع آوری، انتقال نمونه های برای تشخیص مننژیت آنتراکسی (۱)

مننژیت آنتراکسی	
نمونه مایع مغزی نخاعی	تهیه نمونه برای رنگ آمیزی گرم و کشت و PCR
کشت خون	رنگ آمیزی گرم، کشت، و PCR

### درمان

شروع زود هنگام آنتی بیوتیک مناسب بخصوص در موارد شدید غیر جلدی حیاتی می باشد. جدول ۴ نشانگر توجهات اولیه در درمان آنتراکس در تظاهرات بالینی مختلف می باشد. پنی سیلین از ۱۹۴۰S درای انتخابی برای تمام انواع آنتراکس بود، ولی گونه های مقاوم به آن رو به افزایش می باشد. باسیلوس آنتراسیس به طیف وسیعی از آنتی بیوتیک ها شامل تتراسیکلین ها، ماکرولید ها، آمینو گلیکوزید ها، فلورو کینولون ها، کارباپنم ها، کلیندامایسین، ریفامپین، کلرآمفنیکل، و نسل اول سفالوسپورین ها ( نه نسل دوم و سوم) حساس می باشد. در مطالعه ای در ۹۶ ایزوله باسیلوس آنتراسیس جدا شده از محیط، حیوانات، و یک مورد انسانی در سال های ۲۰۰۰ - ۱۹۹۴ بطور یک نواخت به سفالوسپورین های نسل سوم، آزترونام، و تری متوپریم - سولفامتوکسازول مقاوم بودند. یکی از گونه ها ۱۱.۵٪ به پنی سیلین و آموکسی سیلین مقاوم و همچنین کاهش حساسیت به سفالوسپورین های نسل دوم مقاوم، ولی تقریباً ۱۰۰٪ حساسیت به سایر ۱۶ آنتی بیوتیک آزمایش شده داشتند. اکثر گونه های طبیعی باسیلوس آنتراسیس دارای بتا لاکتاماز ضعیف وابسته به کروموزوم و سفالسپوریناز می باشند، و گزارشات نادری از پیدایش مقاومت حین درمان با پنی سیلین گزارش شده است.

به هر حال، بایستی تاکید شود که انتخاب آنتی بیوتیک برای گونه های مقاوم در آزمایشگاه نسبتا آسان می باشد. الگوی مقاومت گونه های بیوتروستی بایستی به دقت ارزیابی شده و درمان آنتی بیوتیک بر اساس مقاومت تعیین گردد.

### آنتراکس جلدی

آنتراکس جلدی اکتسابی در طبیعت (هیچگونه احتمال آزاد سازی عمدی اسپور وجود نداشته باشد) و عدم وجود علائم سیستمیک را می توان بصورت سنتی با پنی سیلین خوراکی برای ۱۰-۷ روز درمان کرد (در بچه ها، آموکسی سیلین ۵۰۰ میلی گرم هر ۸ ساعت، یا  $80 \text{ mg/kg/day}$  بیشتر از ۵۰۰ میلی گرم در هر دوز نشود). گرچه موارد مقاوم به پنی سیلین در تقریبا ۱۰٪ از گونه های طبیعی باسیلوس آنتراسیس ظاهر شده است، اجماع نظر مراجع جمع شده توسط مرکز کنترل بیماریها در مورد استفاده از پنی سیلین در آنتراکس پوستی اکتسابی از طبیعت بر ادامه استفاده، توام با انجام تست های حساسیتی ایزوله ها و پیگیری نزدیک بیمار می باشد. مگر اینکه شواهد روشنی از اینکه عفونت طبیعی نباشد و حدس آزاد سازی اسپور بطور عمدی باشد و احتمال استنشاق هم زمان باشد از فلوروکینولون (سپروفلوکساسین ۵۰۰ میلی گرم خوراکی دو بار در روز، لوو فلوکساسین ۵۰۰ میلی گرم روزانه، یا داکسی سیکلین ۱۰۰ خوراکی دو بار در روز) برای دو ماه توصیه می شود. در صورت تهیه کشت از زخم تغییر در رژیم داروئی ممکن است بر اساس نیمرخ مقاومت داروئی بدست آمده باشد. در صورت پیدایش علائم سیستمیک، بیمار بایستی با آنتی بیوتیک های وریدی که در آنتراکس ستنشاقی توصیف شده است درمان می گردد.

## آنتراکس استنشاقی، معدی روده ای و منژیتی

این اشکال غالباً مرگ زای آنتراکس، نیاز به درمان تهاجمی با آنتی بیوتیک های وریدی، یک وازوپرسور، استفاده از دستگاه ونتیلاتور و بستری در مرکز مراقبت های ویژه دارند. استفاده از روش های اضافی مانند ایمنوگلوبولین آنتراکس

anthrax immunoglobulin (AIG) یا آنتی بادی منوکلونال آنتراکس با مشاوره مرکز کنترل بیماریها و افراد خبره بایستی مورد توجه باشد(۹). بیماران با ورود با مرحله باکترمی بصورت حاد پس رفت پیدا می کنند و حتی در مراحل اولیه پایدار از نظر بالینی بایستی در بخش مراقبت های ویژه بستری گردند. درمان ابتدائی شامل یک فلوروکینولون وریدی یا داکسی سیکلین بعلاوه یک یا دو آنتی بیوتیک دیگر مانند ریفامپین، کلیندامایسین، وانکومایسین، یک کاباپنم، پنی سیلین، آمپی سیلین، کلرآمفنیکل، لینزولید، آمینوگلیکوزیدها، یا کلاریترومایسین می باشد. اگر حدس مننژیت زده شود، یک کینولون و نه داکسی سیکلین مورد استفاده قرار می گیرد زیرا نفوذ داکسی سیکلین به سیستم اعصاب مرکزی کم است. انتخاب دومین و سومین آنتی بیوتیک تا اندازه ای بر پایه داوری و اختیار فردی بوده و ممکن است بدون توجه به مننژیت ملازم و نیاز به نفوذ بهتر نفوذ عواملی مانند پنی سیلین، کارباپنم ها، ریفامپین، وانکومایسین، و کلرآمفنیکل بوده و به جنبه کاهش سنتز توکسین باکتری با آنتی بیوتیک های ریفامپین، کلیندامایسین، داکسی سیکلین و کلاریترومایسین توجه شود. بخاطر احتیاج بحرانی استفاده از عوامل آنتی باکتریال موثر، اجتناب معمول کینولون ها و تتراسیکلین ها در بچه ها و بارداری کنار گذاشته می شود.

به محض تعیین الگوی مقاومتی و اثبات بهبودی بالینی، تغییر رژیم دارویی برای کاهش سمیت دارو در این دو گروه انجام

می شود. با بهبودی می توان درمان تزریقی را خوراکی کرد. بعد از حملات تروریستی ۲۰۰۱، دوره دو ماهه درمانی بدون توجه به ژرمیناسیون تاخیری اسپور استنشاق شده در نظر گرفته می شود.



دراکثر موارد، حداقل ۱۴ - ۱۰ روز تزریقی استفاده می شود، که ادامه با درمان خوراکی می باشد. داده های اخیر از مطالعات غیر انسانی در آنتراکس استنشاقی همراه با باکتری نشانگر آن است که درمان کوتاه مدت آنتی بیوتیک باعث پیدایش پاسخ ایمنی محافظت کننده از مرگ بخاطر تاخیر در ژرمیناسیون اسپور باقی مانده بعد از قطع آنتی بیوتیک می شود.

### مدیریت پلورال افیوژن

آنتراکس استنشاقی همراه با انسداد قابل توجه لنفاتیک، ادم ریوی و تجمع سریع مایع در فضای پلورال می باشد. در بیماران حملات تروریستی ۲۰۰۱ سطح بالای باسیل آنتراکس و همچنین آنتی ژن های دیواره سلولی و کپسولی در مایع پلورال همراه بود. PCR برای باسیلوس آنتراسیس در اغلب موارد مثبت بود. با توجه به بازنگری، موارد استنشاقی در سال های ۲۰۰۶ - ۲۰۰۱، همچنین کاهش آماری قابل توجه در مرگ بیماران در سال های ۲۰۰۵ - ۱۹۹۰، اجماع نظر کارشناسان، در مدیریت سریع و تهاجمی مایع پلورال با توراکوستنژ های مکرر یا درناژ با توراکوستومی، همراه با بقاء بیشتر بیماران همراه بوده است. علاوه بر بهبودی اکسیژناسیون با ایجاد حجم ریوی بیشتر، مطالعات ۲۰۰۶ نشانگر وجود سطح بالای توکسین مرگ زا در مایع پلورال بود. اصولاً آنتراکس استنشاقی موضوعیتی درمانی مانند آمپیم و افیوژن پاراپنومی عارضه دار می باشد.

نقش استروئید ها در مدیریت ادم شدید

اضافه کردن کورتیکو استروئید ها در درمان ادم مغزی و افزایش فشار داخل جمجمه با تکیه بر اثرات آن در بهبود نتایج در مننژیت پنوموکوکی مورد حمایت می باشد، گرچه مطالعات کنترلی برای آنتراکس موجود نمی باشد.

بعلاوه، اکثر توصیه ها برای درمان افزایش فشار داخل جمجمه شامل استفاده از هیپیر

ونتیلیسیون (hyperventilation) و مانیتول می باشد. استفاده از استروئید همچنین در ادم شدید ناشی از آنتراکس جلدی، استنشاقی و معدی روده ای که باعث انسداد تهدید کننده زندگی، پلورال افیوژن زیاد و آسیت

شود مورد توجه است گرچه مطالعاتی که اثربخشی آنها را اثبات کند و جود ندارد. مطالعات حیوانی بیشتری با استروئیدها و روشنگری پاتوژنز تجمع مایع و منژیت احتیاج است، تا شواهد عینی بیشتری در جهت حمایت از استفاده از استروئیدها در آنتراکس انسانی به وجود آید (۱) استفاده از درمانهای ایمنی از در آنتراکس در دوران قبل از آنتی بیوتیک، درمان آنتراکس شامل انزیمون، کوتر کردن، و استعمال اسید بود. در اواخر دهه ۱۹۸۰ محققین فرانسوی و ایتالیایی از سرم هیپر ایمن با منشاء حیوانی برای درمان آنتراکس بهره برداری کردند، که نهایتاً در بین سال های ۱۹۵۰ - ۱۹۲۰ در آمریکای شمالی نقش استاندارد در مراقبت بیماران را پیدا کرد. آنتی سرم در تمام اشکال آنتراکس استفاده شد و گزارشات حاکی از کاهش کلی میزان مرگ در موارد پوستی از ۲۴٪ با استفاده کننده ها تعیین می شد. گزارشات از بقاء بیماران با باکتری و عدم وجود سایر درمان های موثر، استفاده از آنتی سرم بعنوان درمان انتخابی مورد توجه قرار گرفت. با بهره برداری از آنتی بیوتیک های موثر، علاقه استفاده از آنتی سرم تدریجاً رو به افول رفت، و دیگر در اکثر کشورها موجود نمی باشد. آنتی سرم آنتراکس هنوز در تعدادی از کشورهای شوروی سابق و چین موجود است، گرچه بندرت مورد استفاده قرار می گیرد.

از زمان حملات آنتراکس در سال ۲۰۰۱، با توجه به مرگ بالای در ارتباط با آنتراکس استنشاقی و درک جدید از نقش توکسین ها در پاتوژنز بیماری، تمایلات تازه ای از بکارگیری درمان های الحاقی شامل آنتی بادیها بوجود آمده است.

در حال حاضر، ایمونوگلوبولین آنتراکس (Anthrax immunoglobulin (AIG از پلاسمافرز افراد ایمن شده با واکسن مورد تایید حاوی آنتی ژن محافظت کننده تولید می گردد.

تولید این فراورده دارویی بعنوان یک داروی تحقیقاتی جدید (Investigational new drug (IND توسط قرارداد بسته شده فی مابین دولت آمریکا و شرکت Cangene کانادا در حال تولید می باشد. در سال ۲۰۰۶ در کنار آنتی بیوتیک ها، در یک مورد آنتراکس استنشاقی طبیعی در پنسیلوانیا مورد استفاده قرار گرفت.

آنتی بادیهای مونوکلونال انسانی (Human monoclonal antibodies (MAbs با تمایل بالا برای آنتی ژن محافظت کننده، (Abthrax) raxibacumab و (Valtorim) MDX-۱۳۰۳ در حال حاضر توسط ایالات متحده تولید و ذخیره سازی می گردد. این فراورده در مراحل پایانی تایید توسط سازمان غذا و داروی

آمریکا می باشد. MDX-۱۳۰۳ در خرگوش دارای کارایی بوده است. دو گروه خرگوش با آئروسول ۲۰۰ برابر (LD<sub>50</sub>) lethal dose ۵۰ آلوده شدند به یک گروه در زمان ورود، منوکلونال آنتی بادی بصورت عضلانی تجویز شد مشاهده شد در گروه دریافت کننده نود تا صد درصد زنده ماندند ولی گروه شاهد در عرض یک هفته همگی مردند. فاز یک مطالعات انسانی دلالت بر این دارد که تجویز یک دز عضلانی آنتی بادی منو کلونال میتواند سطوح آنتی بادی را در حد آنتی بادی ناشی از واکسن دریافت شده در ماه قبل برساند.

نقش منو کلونال آنتی بادی در درمان موارد آنتراکس هنوز تعریف نشده است در صورت تمایل به استفاده به عنوان داروی ارفاقی یا داروی جدید تحقیقی میتواند کاربرد داشته باشد در صورت تمایل به استفاده از این نوع داروها با مرکز کنترل بیماریها مشاوره کنید.

## واکسیناسیون

واکسن های حیوانی و انسانی بر علیه آنتراکس از یک قرن پیش مورد استفاده بوده است، بکار گیری واکسن های موثر دامپزشکی زنده ضعیف شده، همراه با کاهش در موارد آنتراکس حیوانی و انسانی در بسیاری از مناطق دنیا همراه بوده است.

گرچه در انسان شواهد حاکی از آن است که بعد از عفونت ایمنی حاصل باعث می شود عفونت ندرتا اتفاق می افتد و در صورت بروز از شدت کمتری بر خوردار است، بهترین داده ها از مطالعات در میمون هاست که نشانگر مقاومت به عفونت بعد از آنتراکس استنشاقی است (۱۰).

ایمنی همورال نقش بحرانی در پاسخ به آنتراکس بازی می کند. Anti- PA آنتی بادی مهمترین آنتی بادی بوده و آنتی ژن محافظت کننده ایمنوژن محافظت کننده و پایه محافظ ایجاد شده در واکسن های انسانی موجود می باشد.

نقش پاسخ ایمنی به سایر اجزاء توکسین ها، فاکتور ادم و فاکتور مرگ زا در محافظت از عفونت آنتراکس مورد بحث بوده است. مطالعات مغایر با منافع محافظتی اضافی یا بدون منافع محافظتی با استفاده از آنها در

واکسن های حیوانی همراه بوده است. در حال حاضر واکسن مورد تایید انسانی anthrax vaccine adsorbed(AVA) یا AVA BioThrax، که آنتی ژن محافظت کننده فاقد سلول جدا شده از محیط کشت گونه بدون کپسول باسیلوس آنتراسیس تولید کننده توکسین می باشد، که با ژل هیدروکسید آلومینیوم جذب شده است. این واکسن توسط رایت و همکارانش در دهه ۱۹۵۰ مورد بهره براداری، و در سال ۱۹۷۰ پروانه گرفت و در دامپزشکان، کارکنان آزمایشگاه، کارگران صنایع منسوجات، نظامیان آمریکائی و سایر افرادی که تماس احتمالی شغلی دارند بعنوان پیشگیری قبل از تماس استفاده شده است. واکسیناسیون بعد از مواجهه گرچه توسط سازمان دارو و غذا مورد تایید نیست، بایستی بعنوان IND در کنار درمان آنتی بیوتیک در مدیریت پیشگیری بعد از تماس در آنتراکس استنشاقی مورد استفاده قرار گیرد. سازمان غذا و دارو در دسامبر ۲۰۰۸ رژیم حاوی پنج دوز واکسن را تایید کرد. تغییر نوع تزریق از زیر جلدی به عضلانی باعث کاهش عوارض موضعی و روش با فاصله تزریق دو هفته ای، بدون کاهش ایمنی بعد از هفت ماه همراه بوده است. در حال حاضر نیم سی سی از واکسن در زمان های ۰ و چهار هفته بعد و دوز های بعدی در ماه های ۶، ۱۲، و ۱۸ و یاد آور سالیانه می باشد.

### واکسن تایید شده در انگلیس

Anthrax vaccine precipitated(AVP) مشابه AVA بوده و در چهار دوز در هفته های ۰ و ۳ و ۶ و ماه ششم همراه با دوز یاد آور سالیانه استفاده می شود. عوارض موضعی خفیف به شیوع نوع AVA و مانند سایر واکسن های بزرگسالان عوارض جدی ایدیوسنکراتیک نادر می باشد. در مطالعه ای در ارتش آمریکا از ۶۰۱ گیرنده واکسن ۲۰٪ از علائم قابل چشم پوشی، ۱۵٪ از علائم تاثیر گذار کوتاه مدت بر فعالیتشان بدون محدود شدن مسئولیتشان، ۸٪ گزارشی از علائم کوتاه مدت که با داروهای غیر نسخه ای بهبود پیدا می کرد، و تنها ۲٪ از علائم غیر قابل کنترل توسط دارو که حتی بر مسئولیت کاریشان نیز تاثیر گذار بود. خارش، ندول زیر جلدی، و اریتم شایع ترین علائم گزارش شده، و شیوع بیشتر در خانم ها نسبت به مردها بود. بی خطری واکسن AVA موضوع قابل بحث بعلت دستور استفاده آن در ارتش آمریکا و ایرادات به عوارض جانبی آن و اثرات طولانی

مدت متصور برای آن می باشد. به هر حال، بی خطر بودن و تاثیر AVA توسط مطالعه گسترده انجام شده در سال ۲۰۰۲ توسط موسسه پزشکی وابسته به آکادمی علوم ملی به اثبات رسید. در یک بررسی توسط مرکز کنترل بیماریها در افرادی که واکسن را بصورت بعد از مواجهه در حوادث ۲۰۰۱ دریافت کرده بودند، عوارض جانبی جدی در دریافت کنندگان دیده نشد. با توجه به بدون سلول بودن AVA ایجاد آنتراکس نمی کند، همراه با ناهنجاریهای هنگام تولد نبوده و ارتباط احتمالی آن با نوریت عصب اپتیک و multiple sclerosis از نظر آماری معنی دار نبود.

واکسن زنده ضعیف شده ای حاوی اسپور از گونه تولید کننده توکسین بدون کپسول باسیلوس آنتراسیس توسط شوروی

سابق از سال ۱۹۵۳ استفاده شده است. واکسن از طریق خراش یا زیر جلدی تلقیح شده و گفته می شود که اصولاً قابل تحمل و گفته می شود که درجاتی از ایمنی در مقابل آنتراکس پوستی ایجاد می کند. چینی ها نیز واکسن مشابهی را از دهه ۱۹۶۰ تولید کرده اند. از حملات آنتراکس در سال ۲۰۰۱ کوشش های زیادی برای تولید واکسنی با دوره های تزریق کمتر و عوارض موضعی کمتر شده است. واکسن خالص شده recombinant- PA- based همراه شده با هیدروکسید آلومینیوم در میمون ها با یک یا دو دوز در مقابل آنتراکس استنشاقی محافظت کننده بوده است و در حال انجام مطالعات بالینی می باشد. کوشش های مضاعف در جهت بهبود واکسن های با پایه ی آنتی ژن محافظت کننده شامل استفاده از این آنتی ژن همراه با سایر افزودنی ها و سیستم های تحویل گیرنده و تجویز از راه های متفاوت دیگر. محققین همچنین آنتی ژن های متمایز دیگری مانند آنتی ژن کپسولی و پروتئین های اسپور را شناسایی کردند که در آینده به عنوان کاندیدای واکسن استفاده شوند.

## References

- ۱ – Gregory J. Martin, Arthur M. Friedlander. Bacillus anthracis (Anthrax). In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of Infectious Diseases. ۷<sup>th</sup> ed. USA: Churchill Livingstone. ۲۰۱۰; ۲۰۸: ۲۷۱۵-۲۷۲۶.
- ۲ – Spencer RC. Bacillus anthracis. J Clin Path. ۲۰۰۳; ۵۶: ۱۸۲-۱۸۷.
- ۳ – Artenstein AW. Anthrax from antiquity to answers. J Infect Dis ۲۰۰۷; ۱۹۵: ۴۷۱-۴۷۵.
- ۴ – Holty JE, BravatDM, Liu H, Olshen RA, McDonaldKM, Owens DK. Systematic review: a century of inhalational anthrax cases from ۱۹۹- ۲۰۰۵. Ann Intern Med ۲۰۰۶; ۱۴۴: ۲۷۰-۲۸۰.
- ۵ – Sweeney DA, Cui Z, Solomon SB. Anthrax lethal and edema toxins produce different patterns of cardiovascular and renal dysfunction. J Infect Dis. ۲۰۱۰; ۱۸: ۸۵-۹۶.
- ۶ – Inglesby TV, O'TooleT, Henderson DA. Anthrax as a biological weapon, ۲۰۰۲: updated recommendation for management. JAMA ۲۰۰۲; ۲۸۷: ۲۲۳۶-۲۲۵۲.
- ۷ – Beatty M, Ashford D, Griffin P. Gastrointestinal anthrax. Arch Internal Med. ۲۰۰۳; ۱۶۳: ۲۵۲۷-۲۵۳۱.
- ۸ – Sejvar J, Tenover F, Stephens D. Management of anthrax meningitis. Lancet Infect Dis. ۲۰۰۵; ۵: ۲۸۷-۲۹۵.
- ۹- National Services Scotland, Health Protection Scotland. Clinical Guidelines for use of anthrax immunoglobulin intravenous (human)(AIGIV)in Scotland. Available at:



[www.hps.scot.nhs.uk.anthrax/documents/guidelines-anthrax-immune-globulinv3-2010-02-08.pdf](http://www.hps.scot.nhs.uk.anthrax/documents/guidelines-anthrax-immune-globulinv3-2010-02-08.pdf). accessed ۲ february ۲۰۱۲.

۱۰- Wright JG, Quinn CP, Shadomy S, Messonnier N. Use of anthrax vaccine in the United States: recommendations of the advisory Committee on immunization Practices (ACIP), ۲۰۰۹ MMWR Recomm Rep ۲۰۱۰;۵۹:۱-۳۰.