

.....	سخن پیش کسوت	۵
.....	مقدمه مترجم	۷
.....	پیش گفتار	۹
.....	فصل اول: بررسی تاریخی	۱۳
.....	فصل دوم: دلایل وقوع طاعون	۲۵
.....	فصل سوم: مخازن حیوانی طاعون	۳۹
.....	فصل چهارم: تشخیص	۴۹
.....	فصل پنجم: درمان	۶۱
.....	فصل ششم: پیشگیری	۷۱
.....	فصل هفتم: مقاومت در برابر آنتی بیوتیک ها	۸۱
.....	فصل هشتم: نگرانی ها برای آینده	۹۱
.....	فصل نهم: امیدها برای آینده	۹۹
.....	واژه نامه	۱۱۳
.....	منابع	۱۲۱



### سخن پیشکسوت

بیماری طاعون از بیماری‌های واگیر مشترک انسان و حیوان است که معمولاً تظاهرات خیارکی دارد ولی می‌تواند در مواردی به فرم ریوی نیز تبدیل شده و باعث انتقال از انسان به انسان گردد. طاعون ریوی از دوران‌های قدیم همه‌گیری‌های بسیار شدیدی را در نقاط مختلف دنیا ایجاد کرده است؛ به عنوان مثال در بسیاری از کتاب‌ها نقل شده است که در قرون وسطی همه‌گیری طاعون در یک مرحله تقریباً نیمی از جمعیت اروپا را از بین برد. به علت پتانسیل ایجاد همه‌گیری‌های وحشتناک، سازمان جهانی بهداشت طاعون ریوی را جزو بیماری‌های قرنطینه‌ای رده اول اعلام کرده است که اعلام فوری آن به مقامات بهداشتی بین‌المللی اجباری است.

طاعون هنوز نیز در بسیاری از نقاط دنیا به صورت کانون‌های بومی خفته یا فعال وجود دارد. در ایران اولین و شاید وخیم‌ترین همه‌گیری طاعون انسانی در قرن ۱۹ (۳۱ - ۱۸۳۰ میلادی) اتفاق افتاد. نقطه شروع آن مشخص نیست و گفته شده است که احتمالاً از آسیای مرکزی بوده و باعث مرگ و میر بسیار زیادی بخصوص در شمال شرقی ایران شد که در اثر توسعه این اپیدمی به تمام نقاط کشور، بیماری در منطقه کردستان، به علت وجود جوندگان نیمه مقاوم و کک‌های ناقل مناسب، به صورت اندمیک درآمد.

وقتی مرحوم دکتر بالتازار رییس وقت انستیتو پاستور ایران شد، طغیان طاعون در مناطقی از کردستان اتفاق افتاد که توسط تیم‌های انستیتو پاستور ایران مهار شد. به علت علاقه‌ای که بالتازار به مطالعه بیشتر روی این بیماری داشت پایگاهی تحقیقاتی در شمال همدان در روستای اکنلو ایجاد کرد و طی بیش از ۲۰ سال فعالیت در این منطقه در اثر فعالیت ایشان و سایر دانشمندان آن انستیتو، بخصوص دکتر یونس کریمی، دکتر منصور شمسا و دکتر محمود بهمنیار، مطالعات وسیعی در کردستان انجام شد، نتیجه فعالیت آنان و انتشار مقالات علمی ایشان، انستیتو پاستور ایران را به عنوان یک مرکز علمی بین‌المللی طراز اول طاعون معرفی

کرد. متأسفانه از اوایل سال‌های ۱۳۵۰ فعالیت انستیتو پاستور ایران در زمینه طاعون از رونق افتاد و تا چند سال پیش پایگاه تحقیقاتی اکنلو تقریباً بدون استفاده بود و ساختمان‌های آن رو به خرابی می‌رفت.

خوشبختانه از یکی دو سال پیش انستیتو پاستور ایران با همکاری مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر اقدام به فعال سازی پایگاه و انجام مطالعات برای تعیین وضعیت فعلی بیماری در منطقه و نیز توسعه پایگاه و تبدیل آن به یک مرکز آموزشی برای طاعون و سایر بیماری‌های مهم نوپدید و بازپدید کرد. علت این امر آن بود که در سال‌های اخیر بیماری طاعون به صورت بیماری نوپدید در بعضی کشورهای منطقه مانند عربستان، لیبی، افغانستان دیده شده بود، که در این کشورها در بسیاری از موارد با علائم بالینی و راه‌های انتقال غیر متعارف بود، و در عین حال برای روشن تر شدن وضعیت بیماری‌هایی نظیر تولارمی و تب کیو در غرب کشور نیاز به مطالعات سیستماتیک و هدفمند بود که می‌تواند به محوریت این پایگاه تحقیقاتی انجام شود. فعالیت جدید مشترک انستیتو پاستور ایران و مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر، آلودگی جوندگان و سگ‌ها را در این منطقه به طاعون نشان داد و رد تولارمی و تب کیو در مناطقی از غرب کشور نشان داده شد که مقالات آنها زیر چاپ است.

با در نظر گرفتن یافته‌های جدید در کشورهای منطقه و نیز تعیین وضع بیماری طاعون در ایران باید خطر بروز طاعون انسانی به صورت بیماری نوپدید را جدی گرفت و به همین دلیل همکار عزیزم آقای دکتر احسان مصطفوی، رئیس بخش اپیدمیولوژی انستیتو پاستور ایران و سرپرست پایگاه تحقیقاتی اکنلو، با نظارت آقای دکتر محمد مهدی گویا، رئیس مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر کشور، اقدام به ترجمه این کتاب کرده‌اند.

مطالعه این کتاب ارزشمند را به تمامی دانشجویان و مسئولین بهداشتی کشور قویاً توصیه می‌نمایم تا گوش به زنگ باشند خدای ناکرده ناگهان بیماری به صورت همه‌گیری نوپدید در کشور سر بر نیاورد.

دکتر ابوالحسن ندیم

رئیس انجمن علمی اپیدمیولوژیست‌های ایران و

عضو پیوسته فرهنگستان علوم پزشکی

### مقدمه مترجم

طاعون نوعی بیماری عفونی مشترک بین انسان و حیوانات است که توسط چونندگان و کک آنها منتقل می‌شود. این بیماری در طول تاریخ، انسان‌های زیادی را به هلاکت رسانده است. تاکنون سه اپیدمی جهانی (پاندمی) طاعون اتفاق افتاده است. اولین پاندمی ثبت شده در سال ۵۴۱ میلادی در مصر بوده است، از آنجا به اروپا منتشر گردیده است و موجب تلفات شدیدی در شمال آفریقا، اروپا و مرکز و جنوب آسیا شده است. دومین پاندمی طاعون که به «مرگ سیاه» موسوم گردیده است در سال ۱۳۴۶ میلادی (۷۲۵ شمسی) اتفاق افتاده است و باعث مرگ حدود ۲۰-۳۰ میلیون نفر یعنی حدود یک سوم جمعیت اروپا شده است. این پاندمی به مدت ۱۳۰ سال ادامه یافت. سومین پاندمی در سال ۱۸۵۵ میلادی (۱۲۳۴ شمسی) از چین آغاز شده است و به سایر مناطق دنیا انتشار یافته است. در حال حاضر کانون‌های طاعون در سه قاره آفریقا، آمریکا و آسیا به صورت فعال وجود دارد و هر ساله تعدادی از موارد این بیماری گزارش می‌شود.

در طول تاریخ، ایران نیز نظیر اکثر کشورهای دنیا از اپیدمی‌های طاعون در امان نبوده است. از اولین گزارشات مکتوب طاعون در ایران می‌توان به طاعون سال ۶۵۰ شمسی در تبریز اشاره کرد. بعد از آن اپیدمی بیماری از مناطق مختلف کشور از شمال تا جنوب و از شرق تا غرب گزارش شده است.

بخش اپیدمیولوژی انستیتو پاستور ایران در سال ۱۳۲۵ توسط دکتر مارسل بالتازار، رییس وقت فرانسوی انستیتو پاستور ایران تاسیس شده است. یکی از مهمترین و اولین ماموریت‌های این بخش در زمان تاسیس و در سالیان بعد، مهار اپیدمی‌های طاعون در منطقه کردستان بوده است و این ماموریت در مهار طغیان‌های طاعون در سال‌های بعد در کرمانشاه، کردستان، زنجان و آذربایجان غربی ادامه پیدا کرده است. در ۹ اپیدمی بیماری طی سال‌های ۱۳۲۵ تا ۱۳۴۴، تعداد زیادی از افراد مبتلا توسط تیم‌های اعزامی انستیتو پاستور ایران از مرگ نجات

یافته‌اند و ۱۵۶ نفر نیز در اثر بیماری مرده‌اند. آخرین مورد گزارش شده رسمی طاعون انسانی در ایران مربوط به سال ۱۳۴۴ در روستای سیدآباد کردستان بوده است.

موفقیت‌های انستیتو پاستور ایران درباره تحقیقات طاعون توجه مقامات سازمان جهانی بهداشت را نیز به خود جلب نموده بود و باعث شد بسیاری از تحقیقات بین‌المللی طاعون به کارشناسان ایرانی واگذار گردد. در این دور از بلوغ فعالیت‌های محققین ایرانی در زمینه طاعون، کارشناسان انستیتو پاستور ایران تحقیقات خود را در مناطق مختلف دنیا از کشورهای همسایه مانند ترکیه، سوریه، عراق و یمن گرفته تا آسیای جنوب شرقی (هندوستان، اندونزی و تایلند) و آمریکای جنوبی (برزیل و برمه و آفریقا (زئیر و تانزانیا) انجام داده‌اند که نتایج آن در مجلات معتبر علمی آن سال‌ها منتشر شده است. مطالعات در مورد طاعون در سال‌های بعد نیز توسط کارشناسان انستیتو پاستور ایران ادامه پیدا کرده است به طوری که در سال ۱۳۵۷، کانون جدیدی از بیماری از منطقه سراب در آذربایجان شرقی توسط دکتر یونس کریمی و همکاران ایشان گزارش شده است.

در سال ۱۳۳۱، پایگاهی تحقیقاتی در روستای اکنلو در شهرستان کبودرآهنگ و در مرز کردستان توسط مرحوم منوچهر قراگزلو برای تحقیقات طاعون اهدا گردیده است که در سالیان اخیر به عنوان پایگاه تحقیقاتی بیماری‌های نوپدید و بازپدید همچنان به فعالیت‌های علمی خود و پایش بیماری‌های نوپدید و بازپدید ای نظیر طاعون، تولارمی و تب کیو ادامه می‌دهد. نتایج این تحقیقات، گزارش مجدد این بیماری‌ها در دام‌های اهلی و یا حیات وحش عمدتاً مناطق غربی کشور بوده است. کتاب حاضر به بهانه آغاز دور جدید فعالیت‌های این پایگاه تحقیقاتی تدوین شده است. امید است با همکاری تمام محققان و کارشناسان بهداشتی کشور و توسعه مجدد فعالیت‌های این پایگاه تحقیقاتی بتوان در آینده نزدیک در زمینه پایش و مراقبت از بیماری‌های نوپدید و بازپدید در کشور گام‌های جدی تری برداشت.

دکتر احسان مصطفوی - اپیدمیولوژیست

سرپرست پایگاه تحقیقاتی بیماری‌های نوپدید

و بازپدید انستیتو پاستور ایران (اکنلو همدان)

### پیش‌گفتار

بیماری‌های واگیر موجب مرگ و ناتوانی‌های بلندمدت می‌شوند. عوامل میکروبی عامل آن‌ها پویا<sup>۱</sup> و قابل تغییر هستند: آن‌ها مسبب بیش از ۱۴ میلیون مرگ در سال می‌شوند که عمدتاً در کشورهای در حال توسعه اتفاق می‌افتد.

تقریباً ۴۶٪ از مرگ‌هایی که در کشورهای در حال توسعه رخ داده در اثر بیماری‌های واگیر هستند و تقریباً ۹۰٪ این مرگ‌ومیرها ناشی از ایدز، سل، مالاریا و اسهال حاد و عفونت‌های ریوی کودکان است. این بیماری‌های واگیر کشنده علاوه بر درد و رنج شدیدی که برای انسان ایجاد می‌کنند، از موانع عمده توسعه اقتصادی نیز به‌شمار می‌آیند. کنترل این بیماری‌ها هم به دلیل کمبود واکسن‌های مؤثر و هم به دلیل کم شدن اثر داروهای مورد استفاده برای درمان آن‌ها به دلیل بروز مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی چالش‌برانگیز هستند.

میلیون‌ها انسان، خصوصاً آن‌هایی که فقیر هستند و در کشورهای در حال توسعه زندگی می‌کنند، در معرض خطر بیماری‌های واگیر ناتوان‌کننده مانند فلج اطفال، جذام، فیلاریاز لنفاوی و اونکوسریاز<sup>۲</sup> هستند. این بیماری‌ها علاوه بر درد و رنج و معلولیت دائمی که برای انسان به همراه دارند، باعث مشکلات اقتصادی سنگینی برای کشورهای درگیر در بخش نیروی کاری می‌شوند، زیرا افراد معلول دیگر توانایی ادامه کارهای سابق خود را معمولاً ندارند، و هم برای خانواده‌ها و جامعه، زیرا برای حمایت اقتصادی وابسته به آن‌ها هستند.

در نهایت، همه جهان در معرض خطر بیماری‌های واگیر غیرمنتظره‌ای هستند که عفونت‌های نوپدید یا بازپدید نام دارند. این عفونت‌ها معمولاً غیرقابل پیش‌بینی هستند زیرا عوامل خطر برای انتقال آن‌ها شناخته‌شده نیستند یا اینکه اغلب در نتیجه ارگانسیم‌هایی است که از سد‌های گونه‌ها عبور کرده و از حیوان به انسان منتقل می‌شوند. عامل این

<sup>۱</sup> Dynamic

<sup>۲</sup> Onchocerciasis

عفونت‌ها معمولاً ویروسی است، مانند تب‌های هموراژیک ابولا و ماریبورگ و سندروم ریوی حاد (سارس). این عفونت‌ها علاوه بر اینکه باعث ابتلا و مرگ انسان می‌شوند، کارکنان بهداشت و درمانی را نیز در معرض خطر بزرگی قرار می‌دهند و هزینه گزافی برای اقتصاد کشورها دارند. عفونت‌هایی چون آنسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی (BSE) و گونه مرتبط جدید انسانی بیماری کروتسفلد-جاکوب (vCJD) در اروپا، و آنفلونزای مرغی نوع A (H5N1) در آسیا، یادآور شدت و اهمیت عفونت‌های نوپدید و بازپدید هستند. به علاوه بسیاری از این عفونت‌ها پتانسیل ایجاد بیماری‌های پاندمیک (جهان شمول) را دارند که یک تهدید دائمی برای اقتصاد و امنیت بهداشت عمومی محسوب می‌شوند.

علم، واکسن‌ها و داروهای ضدعفونی را در اختیار ما قرار داده که به تحت کنترل درآوردن بیماری‌های عفونی کمک کرده است. هیچ چیز بهتر از ریشه‌کنی موفق آبله، کاهش فلج اطفال با ادامه برنامه ریشه‌کنی و کاهش سرخک زمانی که برنامه‌های معمول ایمن‌سازی با واکسیناسیون همگانی انبوه تکمیل شدند، میزان تأثیرگذاری واکسن‌ها را نشان نمی‌دهد.

همچنین میزان تأثیرگذاری داروهای ضدعفونی به وضوح در عمر طولانی‌تر یا سلامت بهتر در افرادی که مبتلا به بیماری‌های ویروسی مانند ایدز، عفونت‌های انگلی مانند مالاریا و عفونت‌های باکتریایی مانند سل یا ذات‌الریه پنوموکوکی شده‌اند، دیده می‌شود.

اما سرعت تحقیقات و پیشرفت‌های اخیر برای یافتن داروهای ضدعفونی جدید به اندازه سرعت گسترش مقاومت در برابر این داروها نیست و با وجود پیشرفت‌های موجود در تولید واکسن، هنوز هم واکسنی برای برخی از رایج‌ترین و کشنده‌ترین بیماری‌های واگیر کشف نشده است. همچنین امکان دسترسی همه مردم به داروهای ضدعفونی موجود، واکسن‌ها و وسایلی چون کاندوم یا پشه‌بند - که برای کنترل بیماری‌های واگیر در بسیاری از کشورهای در حال توسعه لازم است - هنوز هم به عنوان چالشی بزرگ باقی مانده است.

آموزش، آزمایش و اکتشاف‌های حاصل از آن‌ها، ابزارهای لازم برای مبارزه با بیماری‌های عفونی با مرگ و میر بالا، بیماری‌های که باعث ناتوانی می‌شوند و یا بیماری‌های عفونی نوپدید و بازپدید می‌باشند. از طرفی، همکاری‌ها میان کشورهای در حال توسعه و صنعتی می‌تواند بسیاری از چالش‌های دسترسی به کالاها و تکنولوژی‌ها را برطرف کند. امید است



این کتاب الهام‌بخش خوانندگان خود باشد تا در راه پیشرفت دارو و واکسن قدم بگذارند یا از طریق به کار بستن شناخت فعلی ما از ژنوم انسان و عوامل عفونی متعدد در راه کشف تکنولوژی‌های بهتر بهداشت عمومی تلاش کنند.

دیوید ال. هیمن

معاون مدیرکل، سازمان جهانی بهداشت

ژنو، سوییس



### فصل اول: بررسی تاریخی

واژه طاعون به عنوان یک بیماری خطرناک که به سرعت منتشر و معمولاً موجب مرگ می‌شود، شناخته شده است. اگر از طاعون به عنوان طاعون خیارکی یا مرگ سیاه یاد کنیم، مجموعه‌ای از رویدادهای تاریخی شناخته‌شده را یادآور می‌شود که موجب مرگ و درد و رنج میلیون‌ها نفر شده است. اما طاعون تنها یک بیماری نیست که در گذشته اتفاق افتاده است. سالانه به طور متوسط ۲۰۰۰ مورد طاعون از بیش از ۲۰ کشور جهان و ۱۰ تا ۳۰ مورد بیماری در ایالات متحده آمریکا به علت یرسینیا پستیس گزارش می‌شود. تنها در نیومکزیکو سالانه به طور متوسط هفت تا هشت مورد طاعون گزارش می‌شود. در سال ۲۰۰۵ در نیومکزیکو پنج مورد انسانی، در سال ۲۰۰۶ هشت مورد و در سال ۲۰۰۷ پنج مورد دیده شده که شش مورد از این افراد آلوده در اثر ابتلا به این بیماری طی این سال‌ها مردند (۱). یرسینیا پستیس در جنوب غربی ایالات متحده آمریکا اندمیک است و همیشه در سطوح پایین گزارش می‌شود.

آنچه در پی می‌آید، نسخه داستانی از یک رویداد است که در نوامبر سال ۲۰۰۲ در نیویورک سیتی رخ داده است. نام بیمارستان، پزشکان و مدیران بیمارستان واقعی است. باید به خاطر داشت که مردم شهر و کشور هنوز هم نگرانی بسیاری در مورد بیوتروریسم در آغاز ۱۱ سپتامبر ۲۰۰۱ و حملات سیاه‌زخم در پاییز همان سال داشتند. مرگ افراد متعدد در اثر سیاه‌زخم همه را نگران کرده بود و این نگرانی در بین جامعه پزشکی بیشتر بود.

## سفر

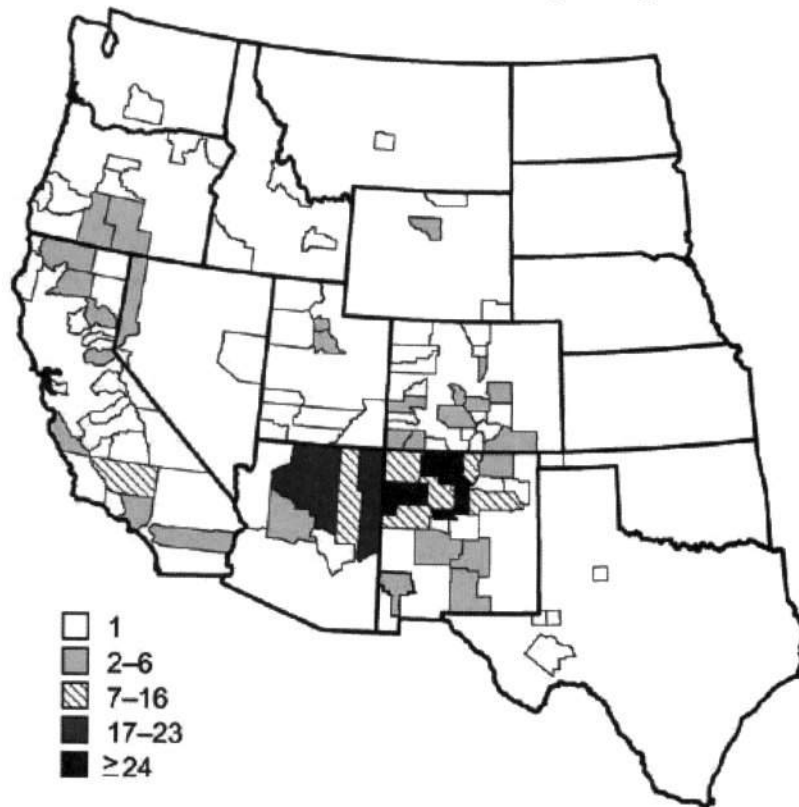
زوجی به نام‌های جان تال و لوسیندا مارکر برای اینکه بتوانند به سفر بروند، ماه‌ها پول خود را پس‌انداز کرده بودند. آن‌ها بسیار مشتاق بودند که در پاییز به شهر نیویورک بروند. با وجود اینکه نیومکزیکو، شهر کوچکی نبود ولی هیجان و ویژگی‌های شهر نیویورک را نداشت. البته مرکز تجارت جهانی نیز در آنجا واقع شده بود. برای بسیاری از مردم منطقه تخریب مرکز تجارت جهانی جاذبه‌ای دیدنی محسوب می‌شد و جان و لوسیندا نیز همانند آن‌ها مجذوب دیدن آن شده بودند.

جان و لوسیندا کمی پیش از سفرشان، همزمان علائمی شبیه به آنفلونزا و تب داشتند. آن‌ها مقداری داروی بدون نسخه و مایعات فراوان مصرف کردند. آن‌ها مطمئن بودند که این ناراحتی ناچیز مانعی بر سر راه سفرشان نخواهد بود. آن‌ها در حال تب سوار هواپیما شده و به سمت شهر نیویورک حرکت کردند.

شهر نیویورک در فصل پاییز می‌تواند مکان پرابهتی است. بادهایی که میان ساختمان‌ها و خیابان‌ها می‌وزد موجب خنک شدن بدن می‌شود و توریست‌هایی را که از جنوب غربی آمده‌اند غافلگیر می‌کند. با این وجود جان و لوسیندا احساس سرمای شدید نمی‌کردند زیرا تبشان کاهش نیافته بود. جان احساس ضعف می‌کرد و راه رفتن برایش دشوار بود. لوسیندا در ناحیه کشاله ران خود احساس ورم می‌کرد و زیربغل‌های دستش حساس شده بودند و به نظر می‌رسید ورم کرده‌اند. هر دو تصمیم گرفتند که نزد پزشک بروند. پیش از آنکه از شهرشان حرکت کنند از پزشک خانوادگی خود درخواست کرده بودند که پزشکی را در منطقه نیویورک به آن‌ها معرفی کند. وقتی با دکتر رونالد پریماس تماس گرفتند و علائم خود را شرح دادند، او سریعاً آن‌ها را برای معاینه فراخواند. او نگران بود که بیماری آن‌ها آبله، ویروس نیل غربی، سیاه‌زخم یا احتمالاً طاعون نباشد و امیدوار بود که بیماری آن‌ها آنفلونزا باشد. با این وجود به محض اینکه دکتر پریماس آن زوج را دید و لوسیندا را معاینه کرد، روشن شد که احتمالاً بیماری طاعون خیارکی است. علائم جان نیز با آن تشخیص همخوانی داشت. وقتی آن‌ها اشاره کردند که در ماه ژوئیه جواب آزمایش طاعون یک رت در زمین آن‌ها مثبت بوده است، تشخیص اولیه محکم‌تر شد. باکتری‌ای که موجب بیماری طاعون

می‌شود همیشه با سطوح کم در بدن کک‌هایی که روی بدن رت‌ها، سنجاب‌ها و سگ‌ها و گربه‌های خانگی منطقه جنوب غربی زندگی می‌کنند وجود دارند.

تعداد موارد طاعون در ایالت‌های مختلف آمریکا، ۱۹۷۰-۲۰۰۲



شکل ۱.۱ با وجود اینکه بسیاری از مردم تصور می‌کنند که طاعون مربوط به قرون وسطی است اما در واقع طاعون یک بیماری اندمیک، خصوصاً در جنوب غربی ایالات متحده آمریکا است. با این وجود، امروزه نسبت به قرون وسطی، این بیماری به ندرت کشنده است.

دکتر پریماس این زوج را به مرکز پزشکی فرستاد. بیماران در قرنطینه قرار گرفتند و به بیمارستان بهداشت شهر نیویورک اطلاع داده شد. هیچ یک از پزشکان بیمارستان تا به حال طاعون را ندیده بودند. نوع طاعون این زوج مسری نبود، ولی اگر طی چند روز درمان نمی‌شد

تبدیل به یک بیماری مسری می‌شد. پرسنل دپارتمان بهداشت آزمایش تشخیصی جدیدی انجام دادند تا بفهمند آیا در خون آن‌ها انواع مشخصی از پروتئین‌های محافظتی به نام آنتی‌بادی وجود دارد یا نه. این آزمایش بخشی از مجموعه آزمایش‌های جدیدی بود که از زمان حملات ۱۱ سپتامبر ایجاد شده بود. جواب آزمایش‌ها برای طاعون خیارکی مثبت بود. روشن بود که این زوج در نیومکزیکو دچار این بیماری شده بودند و این بدان معنا بود که بیماری آن‌ها ناشی از حمله بیوتروریسمی نبوده است. پس از چند روز درمان با آنتی‌بیوتیک، لوسیندا از بیمارستان مرخص شد و جان یک دوره بهبودی آهسته و نسبتاً کند را طی کرد.

### طاعون امروزی

باور این امر دشوار است که بدانیم بیماری‌ای که احتمالاً موجب مرگ میلیون‌ها نفر در قرون چهارده، پانزده و شانزده میلادی شده بود، هنوز هم در قرن بیست و یکم در ایالات متحده آمریکا و بعضی از مناطق دنیا فعال است. سالانه بین ۱۰ تا ۳۰ نفر در ایالات متحده آمریکا به این بیماری مبتلا می‌شوند. طاعون از ۱۵ ایالت آمریکا گزارش شده است که بیشتر موارد آن مربوط به غرب بوده است (شکل ۱.۱).

بر طبق گزارش مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های ایالات متحده آمریکا، سالانه بین ۱۰۰۰ تا ۳۰۰۰ نفر در سراسر جهان آلوده به این بیماری می‌شوند. دکتر توماس فریدن، نماینده بهداشتی شهر نیویورک اشاره می‌کند که نیمی از موارد در ایالات متحده در اصل از نیومکزیکو و از منطقه سانتافه بوده‌اند، یعنی همان بخشی که جان و لوسیندا در آن زندگی می‌کنند. کک‌هایی که خود را به حیوانات وحشی می‌چسبانند، حامل ارگانیزم مسبب بیماری هستند. کک‌ها به‌عنوان ناقلین و حاملین بیماری هستند. جمعیت زیاد جوندگان در منطقه سانتافه دلیل احتمالی تعداد بسیار زیاد عفونت‌ها در آن منطقه است.

### مرگ سیاه

اسناد تاریخی نشان می‌دهند که طاعون ۵۴۱ سال بعد از میلاد مسیح در مصر آغاز شد و بخش قابل توجهی از جهان را تحت تأثیر قرار داد. تخمین زده شده که ۵۰ تا ۶۰ درصد جمعیت جهان در اثر این پاندمی (طغیان بیماری در سراسر جهان) مردند.

محققان دانشگاه شفیلد انگلستان در مارس ۲۰۰۴ شواهد باستان‌شناسی‌ای را کشف کردند که نشان می‌داد احتمالاً مصر و شمال آفریقا خاستگاه اصلی میکروب طاعون بوده‌اند. دکتر ایوا پاناجیوتا کوپولو و همکارانش دریافتند ککی که حامل اصلی ارگانیزم طاعون است، گونه بومی دره نیل است. این کک یک انگل سطح خارجی رت‌های منطقه نیل است. حدود ۳۵۰۰ سال پیش از میلاد مسیح، مردم مشغول ساختن شهرها در مجاورت رود نیل شدند، بنابراین در زندگی رت‌های منطقه نیل اختلال ایجاد شد و آن‌ها سر از مکان‌های جدیدی درآوردند - خانه‌های تازه ساخته‌شده. آثار مکتوب مصری به طغیان یک بیماری با علائم شبیه به طاعون اشاره می‌کنند. پاپیروس ابرس، متن پزشکی مربوط به ۱۵۰۰ سال پیش از میلاد مسیح، بیماری را گزارش می‌کند که دارای ناحیه‌ای متورم به نام خیارک بود که با چرک پر شده بود. تصور این امر دشوار نیست که با پیشرفت تجارت دریایی میان مصر و کشورهایمانند هند، رت‌های موجود در سفرهای دریایی، کک‌های آلوده به طاعون را با خود به اروپا و سایر کشورها بردند (۲).

دومین همه‌گیری بزرگ طاعون در سال ۱۳۴۶ میلادی آغاز شد. به دلیل ایجاد علائم متمایز، این بیماری به مرگ سیاه یا آفت بزرگ مشهور شد. این علائم شامل تورم غدد لنفاوی موضعی در کشاله ران و زیر بازوها بودند. این ورم‌ها، خیارک نامیده شدند. وجود زخم روی پوست رایج بود اما متمایزترین ویژگی این بیماری، رنگ سیاه زیر پوست بود که در اثر پاره شدن رگ‌های خونی ایجاد می‌شد و موجب سیاهی رنگ پوست در آن ناحیه می‌شد. به همین دلیل نام مرگ سیاه را بر روی این بیماری گذاشتند.

در طول پنج سال از اپیدمی سال ۱۳۴۶ میلادی بیش از ۱۳ میلیون نفر در چین مردند. طاعون به مدت ۳۰۰ سال در اروپا ادامه یافت و موجب مرگ ۲۰ تا ۳۰ میلیون نفر شد (به نظر می‌رسد این پاندمی در حدود سال ۱۶۷۰ میلادی از بین رفت). تحقیقات اخیر در انگلستان نشان می‌دهد که قربانیان مرگ سیاه در انگلستان بین سال‌های ۱۳۴۷ تا ۱۳۵۱ میلادی بیشتر از بین افراد ضعیف و فقیر بوده‌اند. شواهد اذعان دارند که این قربانیان از سلامت خوبی برخوردار نبوده‌اند و معمولاً رژیم غذایی خوبی نداشته‌اند (۳).

اسناد تاریخی نشان می‌دهند که سومین پاندمی در چین و در اواسط سال ۱۸۵۰ میلادی آغاز شد. به نظر می‌رسد که انتشار آن همراه با گسترش امپراتوری چین بوده است. ارگانسیم مسبب طاعون همراه با پیشروی سربازان چینی به مناطق برمه، هند و هنگ‌کنگ منتقل شده است. انتشار این بیماری از طریق کشتی‌های بخاری که به بندرگاه‌های اروپایی و آمریکایی می‌رفتند ادامه پیدا کرد. این پاندمی در حدود سال ۱۹۱۰ پایان یافت.

صرف‌نظر از اینکه عامل طاعون به چه طریق و در چه زمان وارد ایالات متحده آمریکا شد، در قسمت‌های غربی و جنوب غربی کشور انتشار یافت. اکثر موارد انسانی در نیومکزیکوی شمالی، آریزونا، شمالی، کلرادوی شمالی، کالیفورنیا، اورگان جنوبی و نوادای غربی روی می‌دهند. بین سال‌های ۱۹۸۹ تا ۲۰۰۳، ۳۸۳۱۰ مورد طاعون به سازمان جهانی بهداشت گزارش شد. این ارقام شامل ۲۸۴۵ مورد مرگ در ۲۵ کشور بود (۴). در سال ۲۰۰۲ مجموع موارد طاعون گزارش شده در ۱۳ کشور جهان ۱۹۲۵ مورد بود که ۱۷۷ مورد آن منجر به مرگ شده است. در سال ۲۰۰۳، نه کشور ۲۱۱۸ مورد طاعون را گزارش دادند که ۱۸۲ مورد آن منجر به مرگ شده بود. این ارقام در مقایسه با متوسط ارقام سالانه (۲۸۹۵ مورد، ۲۰۶ مورد مرگ) در ۱۰ سال (۲۰۰۱-۱۹۹۲)، که ۲۸۹۵۶ مورد با ۱۰۶۴ مورد منجر به مرگ از ۲۲ کشور جهان گزارش شده بود، رو به کاهش بوده است. تقریباً هر ساله در طول همان دوره زمانی موارد طاعون از هشت کشور جهان گزارش شده است: جمهوری دموکراتیک کنگو، ماداگاسکار، تانزانیا، پرو، ایالات متحده آمریکا، چین، مغولستان و ویتنام.

از سال ۱۹۹۴ تا کنون سه بار طغیان‌های جدید طاعون انسانی در سه کشور مختلف پس از ۳۰ تا ۵۰ سال که هیچ مورد جدیدی در این کشورها گزارش نشده بود اتفاق افتاد. اولین آن‌ها در هند سال ۱۹۹۴ بود که بیش از ۴۰۰۰ مورد مبتلا گزارش شد و منجر به لغو شدن سفرها و مبادلات بین‌المللی و تأثیرات اقتصادی ویران‌گری شد. طغیان محدود طاعون خیارکی که تنها ۶ مورد ابتلا از آن گزارش شد در اندونزی در سال ۱۹۹۷ اتفاق افتاد. سومین اپیدمی در الجزایر در سال ۲۰۰۳ اتفاق افتاد و ۱۰ مورد ابتلای تایید شده و یک مورد احتمالی در آن گزارش شد (۵).

طاعون خیارکی همچنان در بسیاری از مناطق جهان به صورت اندمیک است.





شکل ۱۰۲ الکساندر یرسین، کسی که عامل ایجاد کننده بیماری طاعون را در سال ۱۸۹۴ شناسایی کرد.

### عامل طاعون

الکساندر یرسین در سال ۱۸۹۴ میلادی عامل ایجاد عفونت طاعون خیارکی را شناسایی کرد. او دریافت که عامل این بیماری یک باکتری است که در نهایت به احترام او *یرسینیا پستیس* نام گرفت.

یرسین که برای انستیتو پاستور پاریس کار می کرد، درمان نسبتاً مؤثری را برای مبارزه با این بیماری کشف کرد و اولین نفری بود که بیان داشت رت ها و کک ها مسوول انتقال این ارگانسیم در طول اپیدمی سال ۱۸۹۴ در هنگ کنگ بوده اند.



شکل ۱.۳ الکساندر یرسین در مقابل کلبه‌اش در هنگ کنگ، جایی که میکروپ طاعون را جداسازی نمود.

یرسین در تلاش برای تولید واکسنی برای محافظت از مردم در برابر طاعون خیارکی، دوزهای فزاینده عامل بیماری‌زای طاعون را که با حرارت کشته شده بودند به اسب‌ها تزریق کرد. سپس تیم همکار او باید از اسب‌ها خون می‌گرفتند. آن‌ها پلاسما را از سلول‌های خونی جدا کردند و پروتئین‌های گوناگونی را که موجب انعقاد خون می‌شدند غیرفعال ساختند. پلاسمای جداشده‌ای که دارای عوامل انعقاد است، سرم نامیده می‌شود و حاوی آنتی‌بادی بر علیه ارگانسم مسبب طاعون است. این آنتی‌بادی‌ها به گونه‌ای طراحی شده‌اند که سموم پروتئینی رها شده توسط باکتری را خنثی کنند. کیفیت واکسن متفاوت بود و غالباً اسب‌ها در طول این روند می‌مردند. یرسین امیدوار بود که بیش از ۷۰۰۰ دوز از واکسن را تولید کند اما وادار شد تا تنها با همان دوزهای واکسنی که در اختیار داشت به هند برود.

یرسین در سال ۱۸۹۷ میلادی همراه با ۷۰۰ دوز از سرم ضدطاعون خود، انستیتو پاستور را به مقصد بندر بمبئی ترک کرد. پس از گذشت دو ماه از درمان بیماران، تقریباً نیمی از آنها مردند. دسته جدید سرم از فرانسه میزان بقا را تا ۸۰ درصد افزایش داد. با این وجود دولت بمبئی دسترسی یرسین به بیماران را محدود کرد. او تنها اجازه تزریق به بیمارانی را داشت که بیماریشان بسیار پیشرفت کرده بود و کمک به آنها چندان سودی نداشت. وقتی انستیتو پاستور پاریس او را فراخواند، یرسین بدون هیچ ناراحتی ای بمبئی را ترک کرد.

علائم طاعون خیارکی در انسان معمولاً بین ۱ تا هفت روز پس از گزش توسط کک آلوده پدیدار می‌شود. تب و تورم غدد لنفاوی موضعی در کشاله ران، زیربغل یا گردن از علائم معمول این بیماری هستند. بسیاری از علائم دیگر نیز ممکن است بروز یابد. ممکن است عامل بیماری‌زای بیماری در ریه‌ها و جریان خون و سیستم مرکزی عصبی منتشر شود. در صورت بروز چنین علائمی، میزان مرگ‌ومیر تقریباً ۱۰۰ درصد است.

### مرگ سیاه لزوماً همان طاعون خیارکی نیست.

همه معتقد نیستند که عامل بیماری‌زای طاعون خیارکی منجر به بروز طاعونی می‌شود که مرگ سیاه نام دارد. دو دانشمند از دانشکده علوم زیستی از دانشگاه لیورپول انگلستان کتابی را منتشر کردند که در آن به طاعون اروپا چشم انداز تاریخی، جغرافیایی و جمعیتی جدیدی داشته‌اند. سوزان اسکات و کریستوفر دانکن با استفاده از لیست ثبت‌شده تدفین نشان دادند با وجود اینکه بسیاری از علائم با طاعون خیارکی تطابق داشت ولی سایر عوامل مانند زمان رشد میکروب‌ها (دوره انکوباسیون)<sup>۱</sup> و عوامل انتقال تطابق نداشته است. آنها در کتاب خود، بیولوژی طاعون‌ها<sup>۲</sup>، نشان داده‌اند که دوران رشد میکروب‌ها بسیار طولانی بوده است و اینکه آن نوع از رت‌ها که می‌توانسته‌اند حامل کک‌های آلوده باشند تا ۵۰ سال پس از پایان یافتن طاعون در سال ۱۶۷۰ به انگلستان مهاجرت نکرده بوده‌اند. اقدامات قرنطینه‌ای در برابر طاعون خیارکی مؤثر نبوده ولی در برابر مرگ سیاه موفق بوده است. اسکات و دانکن پس از بررسی

<sup>۱</sup> Incubation times

<sup>۲</sup> The Biology of Plagues

کامل علائم توصیف شده و نتایج اولیه کالبدشکافی به این نتیجه رسیدند که علت بروز مرگ سیاه احتمالاً ویروسی است که رابطه دوری با ابولا دارد.

جیمز وود، استاد مردم‌شناسی و جمعیت‌شناسی دانشگاه ایالتی پن نیز عقیده خود را مبنی بر اینکه طاعون خیارکی علت مرگ سیاه نیست بیان کرد. جیمز وود با کمک تعدادی از همکاران و دانشجویان فارغ‌التحصیل، اسناد بایگانی اسقف‌ها را در خصوص جایگزینی کشیشان در طول سال‌های ۱۳۴۹ تا ۱۳۵۰ مطالعه کردند. جیمز وود با استناد به این اسناد نتیجه گرفت که این بیماری بدون اینکه ابتدا جمعیتی از چونندگان وحشی را آلوده کند، با سرعت بسیار بالایی در میان انسان‌ها منتشر می‌شود. به‌علاوه، مدرکی مبنی بر مرگ تدریجی گسترده رت‌ها در خیابان‌ها یا حومه شهرها وجود نداشت. این بیماری به‌سرعت در امتداد راه‌ها و رودخانه‌ها منتشر می‌شد و این روند به واسطه مرزهای جغرافیایی که معمولاً حرکت چونندگان را متوقف یا محدود می‌کرد کاهش نیافته بود. جیمز وود و همکارانش این احتمال را که ممکن است عامل بیماری‌زا ممکن است از اجداد<sup>۱</sup> عامل بیماری‌زای جدید طاعون باشد که به صورت امروزی آن تغییر شکل داده، حذف نکردند.

دکتر پل - لویس سایموند<sup>۲</sup> تحقیقات در مورد طاعون را از جایی که الکساندر یرسین رها کرده بود، آغاز کرد. تصور غالب آن زمان این بود که سرایت طاعون از طریق انسان به انسان بوده است. فرضیه یرسین بر این مبنا بوده که رت‌ها میزبانان اصلی طاعون هستند. سایموند بدون در نظر گرفتن تصور غالب، به کشف شواهدی پرداخت که نشان می‌داد کک‌های روی بدن موش‌های صحرائی ناقلین اصلی این بیماری هستند. او با انجام یک آزمایش ساده نشان داد که کک‌ها رت را کشتند و سپس به جستجوی یک میزبان خونگرم دیگر پرداختند - انسان. سایموند تحقیق خود را همراه با یک توصیه ساده منتشر کرد: کلید کنترل طاعون، نظارت بر جمعیت رت‌ها است. تحقیق وی با سکوت، تمسخر و بی‌اعتنایی مواجه شد. وی یک قهرمان فراموش شده باقی ماند (۶).

<sup>۱</sup> Ancestor

<sup>۲</sup> Paul-Louis Simond

### ادامه مخالفت فرانسوی‌ها با انگلیسی‌ها

از سوی دیگر، محققان دانشگاه آکسفورد و بیمارستان لندن و بارتز در تلاش بودند تا گزارش‌های یک تیم فرانسوی را که ادعا می‌کردند ذراتی از DNA یرسینیا پستیس استخراج شده از دندان‌های قربانیان طاعون را ایزوله کرده‌اند، تأیید کنند. تیم انگلیسی نتایج خود را در کنفرانسی در منچستر انگلستان به تاریخ سپتامبر ۲۰۰۳، به انجمن میکروبیولوژی ارائه دادند. نتایج آن‌ها با نتایج تیم فرانسوی کاملاً متفاوت بود. آن‌ها DNA یرسینیا پستیس را در هیچ یک از دندان‌های قربانیانی که مورد آزمایش قرار داده بودند نیافتند. پیشنهاد آن‌ها این بود که می‌توان با یافتن یکی از قربانیان طاعون که در پوسته منجمد زمین<sup>۱</sup> دفن شده و دارای مقدار DNA محفوظ کافی است، تصمیم نهایی را اعلام کرد.

صرف‌نظر از اینکه مرگ سیاه و طاعون خیارکی یک بیماری هستند یا نه، طاعون خیارکی منجر به مرگ و میرهای بی‌شماری در بین انسان‌ها شده و موجب تغییرات بسیاری در بهداشت و اقدامات پزشکی در جهان شده است.

---

<sup>1</sup> Permafrost



## فصل دوم: دلایل وقوع طاعون

پارک ایالتی دانر در نزدیکی تراکی کالیفرنیا در روز سه‌شنبه ۲۷ اوت ۲۰۰۲ تعطیل شد. این پارک تا بهار ۲۰۰۳ بازگشایی نشد. علت این تعطیلی فوری، تأیید ابتلای دو سنجاب به طاعون و بروز علائم طاعون در گربه‌ای در آن حوالی بود. قبلاً موش خرماها و سنجاب‌های آن منطقه برای وجود عامل بیماری‌زای طاعون خیارکی آزمایش شده بودند و جواب مثبت بود. ویکی کرامر، رییس بیماری‌های ناشی از ناقلین در دپارتمان بهداشت کالیفرنیا گفته بود که «سابقه وجود حیوانات آلوده در منطقه تراکی وجود دارد».

در سال ۲۰۰۶، پس از کشف عامل بیماری‌زای طاعون در موش خرماها و موش‌ها، اردوگاه ملی پل‌های طبیعی در یوتا به مدت سه هفته تعطیل شد. در کلرادو موارد متعددی از ابتلا به طاعون در گربه‌ها و سنجاب‌ها وجود داشت. تصور می‌شد که گربه‌ها با خوردن جوندگان آلوده مبتلا شده‌اند. در سال ۲۰۰۷، یک میمون در باغ وحش دنور در اثر طاعون خیارکی مرد. تصور می‌شد که آن میمون با خوردن یک سنجاب آلوده دچار این بیماری شده بود. پنج سنجاب دیگر و یک خرگوش در محیط باغ وحش بر اثر طاعون مرده بودند. در سپتامبر ۲۰۰۷ اولین مورد طاعون انسانی پس از سال ۲۰۰۰ در آریزونا دیده شد. حدود دو ماه بعد، جسد اریک یورک که یک زیست‌شناس حیات وحش بود و در منطقه گرند کنیون کار می‌کرد، در خانه‌اش پیدا شد. نتایج آزمایشات نشان می‌داد که در اثر طاعون مرده بود. شواهد حاکی از آن است که وی در اثر کالبدشکافی یک شیر کوهستانی مرده، مبتلا به طاعون شده بود (۱).

در سال ۲۰۰۸ یک پیشاهنگ<sup>۱</sup> از کنتیکت مبتلا به طاعون تشخیص داده شد. او و سایر پیشاهنگ‌ها مشغول انجام پروژه‌های خدماتی در یلواستون، جنگل ملی بریجر-تتون، و سایر مناطق در وایومینگ بودند. پیش از آن، آخرین مورد طاعون انسانی در وایومینگ در سال ۲۰۰۴ روی داده بود. در بخش سانتافه نیومکزیکو، پایتخت طاعون ایالات متحده آمریکا در سال ۲۰۰۸ یک گربه مبتلا به طاعون ریوی شد. این شکل تنفسی از طاعون، کشنده‌ترین نوع آن به حساب می‌آید. او مدام سرفه می‌کرد و بیم آن می‌رفت که پاشیدن بزاق دهانش، عامل بیماری‌زای کشنده را بین اعضای خانواده منتشر کند. اعضای خانواده با آنتی‌بیوتیک‌ها درمان شدند و همگی زنده ماندند اما گربه در اثر طاعون مرد (۲).

### منشاء طاعون

سه گونه پاتوژن انسانی یا عامل بیماری‌زا در جنس یرسینیا وجود دارد: یرسینیا پستیس که عامل مسبب طاعون است؛ یرسینیا سودوتوبرکلوزیس (باسیل شبه سل)؛ و یرسینیا آنتروکولیتیکا. دو گونه اخیر منجر به بروز مشکلات روده‌ای می‌شوند. یرسینیا آنتروکولیتیکا که رایج‌ترین گونه و رایج‌ترین شکل بیماری ناشی از مواد غذایی است موجب التهاب روده‌ها می‌شود، وضعیتی که گاستروآنتریت نام دارد. یرسینیا سودوتوبرکلوزیس در میان این سه گونه کمتر رایج است و موجب تب و درد شکمی شده و علائم آن شبیه به علائم آپاندیسیت است. بسیاری از دانشمندان معتقدند که عامل ایجاد کننده طاعون خیارکی میلیون‌ها سال وجود داشته است. دکتر ویکتور سانتسف، عضو انستیتوی اکولوژی و تکامل سورتسف در آکادمی علوم روسیه، عقیده دارد که منشاء طاعون بین ۱۵۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ سال پیش در موش خرماهای کوهی مغولی<sup>۲</sup> (جوندگان کوچکی شبیه به سنجاب‌ها) بوده است. سانتسف ادعا می‌کند که میکروارگانسم طاعون به شکل تغییر یافته یرسینیا سودوتوبرکلوزیس در جمعیت موش-خرماهای کوهی مغولستان، منچوری و ترنس‌بایکال<sup>۳</sup> تکامل یافته است.

<sup>۱</sup> Boy Scout

<sup>۲</sup> Mongolian marmots

<sup>۳</sup> Transbaikal



### باکتری‌ها چیستند؟

امروزه موجودات زنده بر روی کره زمین به پنج دسته بزرگ تقسیم می‌شوند: گیاهان، حیوانات، قارچ‌ها، آغازیان و پروکاریوت‌ها.

سلول‌های همه عوامل ایجاد کننده زنده به یکی از دو صورتی که خواهیم گفت تشکیل شده‌اند. سلول‌های گیاهان، حیوانات، قارچ‌ها و آغازیان شامل قسمت‌هایی است که از غشاهای سلولی داخلی ساخته شده‌اند. این قسمت‌ها که به جداسازی مواد شیمیایی و سایر مواد از درون سلول کمک می‌کنند، اندامک‌ها یا اندام‌های مینیاتوری نام دارند. اندامک‌ها متشکل از هسته، لیزوزوم و میتوکندری هستند. این نوع از سازماندهی سلولی همراه با اندامک‌های معین و قابل شناسایی، سازماندهی سلولی یوکاریوتی نام دارد. واژه یوکاریوتی به معنای «هسته واقعی» است و از ریشه یونانی یو به معنای «واقعی» و کاریون به معنای «هسته» است. بنابراین سلول‌های گیاهان، حیوانات، قارچ‌ها و آغازیان به دلیل سازماندهی سلولی داخلی خود با نام سلول‌های یوکاریوتی یا یوکاریوت‌ها شناخته می‌شوند.

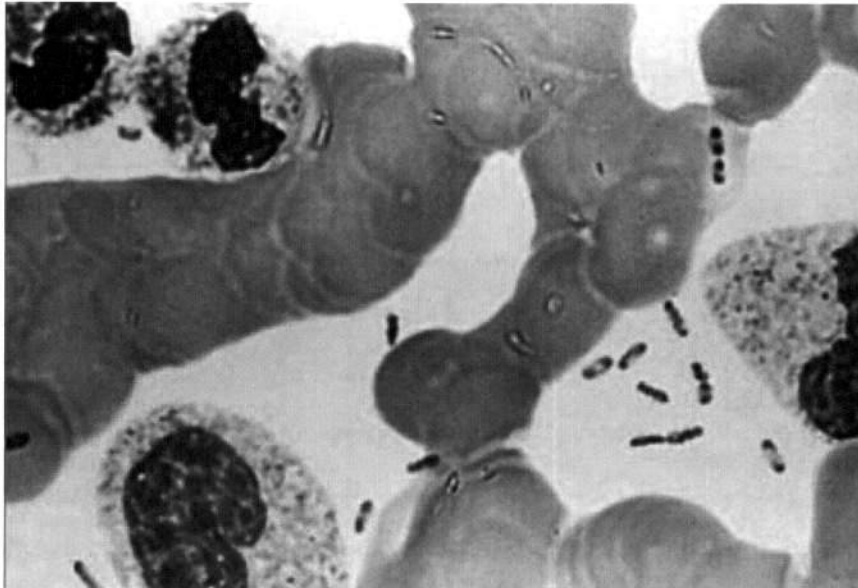
باکتری‌ها یا پروکاریوت‌ها سازماندهی سلولی داخلی متفاوتی را دارند. سلول‌های باکتریایی که اندامک‌های مجزا توسط غشاها را ندارند معمولاً از سلول‌های یوکاریوتی کوچک‌تر هستند و ساختارهای داخلی کاملاً معینی ندارند. باکتری‌ها اندامک‌هایی مانند هسته را ندارند بنابراین به آن‌ها سلول‌های پروکاریوتی گویند. واژه پروکاریوتی از ریشه یونانی پرو به معنای «قبل» و کاریون به معنای «هسته» ساخته شده است. سلول‌های باکتریایی، هسته ندارند به همین دلیل اطلاعات ژنتیکی (یک مولکول مدور DNA) در سلولی که ساختار غشایی آن را احاطه نکرده وجود دارد. این نوع سازماندهی سلولی برای بیش از ۳/۵ میلیارد سال در باکتری‌ها حفظ شده است.

### ساختارهای باکتریایی مهم

باکتری‌ها در ابتدا به عنوان گیاهان بسیار کوچک طبقه‌بندی می‌شدند زیرا همانند گیاهان دارای یک دیواره سلولی هستند که از غشای سلولی و درون سلولشان محافظت می‌کند. با این وجود، دیواره‌های سلولی باکتریایی از مولکول‌هایی ساخته شده‌اند که با مولکول‌های موجود

در دیواره‌های سلولی گیاهی تفاوت دارند. دیواره سلولی باکتریایی از مولکولی به نام پپتیدوگلیکان ساخته شده‌اند، این مولکول متشکل از اسیدهای آمینه و کربوهیدرات‌هاست؛ اسید آمینه‌ها ساختارهای سازنده متشکل از پروتئین‌ها (پپتیدو) و کربوهیدرات‌ها حاوی قندهای ساده مانند گلوکز (گلیکان) هستند. به دلیل اینکه این مولکول منحصر به فرد در بین یوکاریوت‌ها (از جمله انسان‌ها) یافت نمی‌شود، سیستم ایمنی انسان‌ها درصدد حذف یا از بین بردن آن است.

مقادیر پپتیدوگلیکان در دیواره سلولی باکتری‌ها متفاوت است. باکتری‌ها وقتی با رنگ‌های مختلف رنگ‌آمیزی می‌شوند، این تفاوت‌ها در مقدار پپتیدوگلیکان و سایر عوامل موجب می‌شود که سلول‌های باکتریایی آن رنگ خاص را از دست بدهند یا به همان رنگ باقی بمانند (شکل ۲.۱). یک واکنش رنگ‌آمیزی بسیار مشهور و مهم برای متمایز کردن باکتری‌ها، رنگ‌آمیزی گرم است. در این رنگ‌آمیزی، باکتری‌ها با مجموعه‌ای از رنگ‌هایی که دارای رنگ‌های متفاوت هستند رنگ می‌شوند. اگر باکتری‌ها در طول روند رنگ‌آمیزی رنگ اولیه را حفظ نمایند، به آن‌ها باکتری‌های گرم مثبت گویند. باکتری‌های دیگر در طول این روند رنگ اولیه خود را از دست می‌دهند و پس از رنگ‌آمیزی با یک رنگ دیگر به شکل رنگ دیگری در می‌آیند (که خنثی کردن رنگ نام دارد). این باکتری‌ها به رنگ صورتی یا قرمز روشن هستند و باکتری‌های گرم منفی نام دارند.



شکل ۲.۱ یکی از روش‌های آزمایش وجود باکتری طاعون رنگ‌آمیزی رایت<sup>۱</sup> است. در این روش نمونه خون بیمار مشکوک به طاعون را گرفته و برای یافتن باکتری در خون از رنگ آمیزی استفاده می‌کنیم. لکه‌های تیره شده را که نشان می‌دهند در خون *یرسینیا پستیس* وجود دارد به وضوح می‌توان در این نمونه از رنگ‌آمیزی رایت مشاهده کرد.

دانستن این نکته نیز اهمیت دارد که اگر باکتری‌ها ساختاری به نام تاژک داشته باشند، می‌توانند خودشان حرکت کنند. تاژک به باکتری کمک می‌کند که به سمت مناطقی با غذا و امنیت کافی بروند و از مناطق پرگزند دور شوند. تاژک‌ها از یک پروتئین منحصربه‌فرد به نام فلاژلین<sup>۲</sup> ساخته شده‌اند. به دلیل اینکه بدن انسان این پروتئین را تولید نمی‌کند، وقتی سیستم ایمنی انسان فلاژلین را در بدن شناسایی می‌کند در جهت نابودی آن اقدام خواهد کرد.

ساختار مولکولی منحصربه‌فرد دیواره‌های سلولی باکتریایی و تاژک‌ها به ما در درک واکنش‌ها و داروهایی که برای مقابله با طاعون خیارکی مورد استفاده قرار می‌گیرند کمک می‌کنند و بسیار اهمیت دارند. برای مثال ساختار منحصربه‌فرد مولکول پپتیدوگلیکان هدف

<sup>۱</sup> Wright's stain

<sup>۲</sup> Flagellin

خوبی برای آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند پنی‌سیلین است که در کشتن باکتری‌هایی که موجب بسیاری از بیماری‌ها از جمله طاعون خیارکی می‌شوند بسیار موفق بوده است.

### خصوصیات یرسینیا پستیس

باکتری‌ها سه شکل اولیه دارند. اگر به شکل میله یا مداد باشد با نام **باسیل** شناخته می‌شود. اگر مدور یا کروی باشد **کوکسی** نام دارد. اگر به شکل مارپیچ یا حرف «C» باشد و یا مثل یک فنر محکم پیچیده شده باشد، **اسپرلیوم** نامیده می‌شود.

باکتری عامل بروز طاعون خیارکی، **یرسینیا پستیس** نام دارد. این نام‌گذاری به احترام الکساندر یرسین که در خلال تحقیقات خود بر روی طاعون در هنگ‌کنگ در سال ۱۸۹۴ میلادی این باکتری را کشف کرد انجام شده است. یرسین در ابتدا به احترام استاد خود، لویی پاستور، نام این باکتری را **پاستورلا پستیس** گذاشت. این باکتری، کوچک و گرم منفی است و گستره شکلی آن بیضی تا میله‌ای شکل است. این باکتری یک باکتری بی‌هوازی اختیاری است، یعنی ارگانیسمی که در صورت وجود اکسیژن از آن استفاده می‌کند ولی در محیط بی‌هوازی (بدون اکسیژن) نیز قدرت زنده ماندن و تکثیر را دارد. **یرسینیا پستیس** در محیط کشت به آرامی رشد می‌کند و کلنی‌های کوچکی تولید می‌کند.

وقتی **یرسینیا پستیس** با رنگ‌ها و تکنیک‌های رنگ‌آمیزی مخصوصی رنگ می‌شود، یک الگوی رنگی غیرمعمول ایجاد می‌کند که **رنگ‌آمیزی دوقطبی** نام دارد و شبیه یک سنجاق قفلی بسته است. با وجود اینکه این رنگ‌آمیزی دوقطبی مختص **یرسینیا پستیس** نیست اما یکی از ویژگی‌های تشخیصی متمایز آن به شمار می‌رود.

### عوامل دخیل در ویرولانسی یرسینیا

**یرسینیا پستیس** در دامنه وسیعی از دماها (۲- تا ۴۵ درجه سانتی‌گراد) و مقادیر pH (۵ تا ۹/۶) تکثیر می‌شود ولی رشد بهینه آن در دمای ۲۸ درجه سانتی‌گراد و pH حدودی ۷/۴ اتفاق می‌افتد. این باکتری وقتی در دمای رشد بهینه ۲۸ درجه سانتی‌گراد رشد می‌کند، **بی‌کپسول** است، یعنی کپسول یا پوشش ندارد. وقتی در دماهای بیشتر از ۲۸ درجه سانتی‌گراد رشد داده

می‌شود، ارگانسیم‌های آن یک گلیکوپروتئین پوششی تولید می‌کنند که FI نام دارد. ژن‌های تولید این گلیکوپروتئین در پلاسמיד کدگذاری شده‌اند. گلیکوپروتئین FI به عنوان یک کپسول ضدبیگانه‌خوار (آنتی‌فاگوسیتی) عمل می‌کند و باکتری را قادر می‌سازد تا از میزبان خود آهمن جذب کند. همچنین در بقای باکتری‌ها در داخل لوله گوارشی کک نقش دارد.

عامل ایجاد کننده طاعون خیارکی مانند سایر اعضای خانواده‌اش، انتروباکتری‌های گرم منفی است. این همان خانواده‌ای است که دربرگیرنده باکتری روده‌ای رایج *اشریشیا کولی* و ارگانسیم‌های *سالمونلا* از جمله ارگانسیم‌هایی که موجب تب حصبه می‌شود، است. دیواره‌های سلولی باکتری‌های گرم منفی نسبت به دیواره‌های سلولی باکتری‌های گرم مثبت، پتیدوگلیکان کمتری دارند. خارجی‌ترین لایه دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی دربردارنده لیپوپلی‌ساکارید (LPS) و پروتئین هم هستند. به دلیل اینکه لیپوپلی‌ساکارید برای پستانداران سمی است، آن را اندوتوکسین می‌نامند. وقتی باکتری می‌میرد، لیپوپلی‌ساکارید در سرم آزاد می‌شود. خون به عناصر تشکیل‌دهنده (سلول‌های خونی قرمز و سفید و پلاکت‌ها) و بخش مایع که همان پلاسماست تجزیه می‌شود. وقتی عوامل انعقاد مانند پروتئین‌های متعدد از بین برده یا خنثی شوند، مایع رقیق زردرنگی که باقی می‌ماند، سرم است. سرم حاوی پروتئین‌های ایمنی است که با نام آنتی‌بادی‌ها شناخته می‌شوند؛ وقتی لیپوپلی‌ساکاریدهای آزاد با این آنتی‌بادی‌ها واکنش نشان می‌دهند مشکلات متعددی در بدن انسان از جمله تب، تغییر تعداد سلول‌های خون و نشت خون از رگ‌ها روی می‌دهد که می‌تواند منجر به شوک شود. این لایه خارجی که غشای خارجی نیز نامیده می‌شود، دارای یک سطح داخلی و یک سطح خارجی است. سطح خارجی غشا حاوی لیپوپلی‌ساکارید است. بخشی از این زنجیره پلی‌ساکارید، مجموعه‌هایی از واحدهای قندی تکرارشونده به نام آنتی‌ژن O است. این نام‌گذاری براساس این واقعیت است که پلی‌ساکارید در معرض محیط خارجی قرار گرفته است. مکانسیم‌های دفاعی میزبان می‌توانند بر روی این قندها متمرکز شوند؛ با این وجود باکتری‌ها می‌توانند جهت گمراه کردن سیستم ایمنی میزبان انسانی ساختمان آنتی‌ژن O را تغییر دهند.

خارجی‌ترین ناحیه دیواره سلولی از یک لایه داخلی فسفولیپید و یک لایه خارجی لیپولی‌ساکارید تشکیل شده است. دقیقاً خارج از غشای سلولی یک لایه پپتید و گلیکان وجود دارد. دیواره سلولی *یرسینیا* برخلاف سایر اعضای خانواده آنتروباکتریاسه فاقد زنجیره‌های جانبی آنتی‌ژن O است. عدم وجود این زنجیره‌های جانبی آنتی‌ژن O به دلیل خنثی شدن گروهی از ژن‌های باکتری‌ها است.

آنتی‌ژن‌های V (ویرولان‌س) و W ترکیب‌های پروتئین - لیپوپروتئین در دیواره سلولی هستند. این آنتی‌ژن‌ها عمل بلعیده شدن باکتری‌ها را توسط سلول‌های سفید خون دشوار می‌کنند. یکی از دلایل مهم ویرولان‌س (حدت) شدید *یرسینیا پستیس* توانایی بقا و تکثیر آن درون سلول‌های سیستم ایمنی است. آنتی‌بادی‌هایی که برای مقابله با آنتی‌ژن V تولید می‌شوند در برابر ارگانسیم طاعون ایجاد ایمنی می‌کنند. با وجود اینکه روشن نیست که آنتی‌ژن V دقیقاً چگونه کار می‌کند ولی مطمئناً کارهای متعددی انجام می‌دهد. یکی از اجزای مهم همه واکسن‌های طاعون، آنتی‌ژن V است.

پروتئینی به نام **اینوازین**<sup>۱</sup> که روی غشای خارجی قرار دارد به باکتری جهت اتصال به سلول‌های انسانی کمک می‌کند. پروتئین دیگری به نام فعال‌کننده پلاسمینوژن، یک **آنزیم** است که به انتشار باکتری‌ها کمک می‌کند. این آنزیم از تشکیل لخته توسط مولکول‌های فیبرین جلوگیری می‌کند تا باکتری‌ها در محل گزیدگی کک اسیر نشوند.

اعتقاد بر این است که احتمالاً جهش یک ژن موجب وجود این سطح از حدت در *یرسینیا پستیس* شده است. پروفیسور رابرت برویکر از دانشگاه شیکاگو، در مقاله خود که در سال ۲۰۰۸ در ژورنال میکروبیولوژی چاپ شد، توضیح داد که این ارگانسیم جهت رشد در دمای بدن نیازمند کلسیم است. وقتی کلسیم موجود نباشد، ارگانسیم مقدار بسیار زیادی اسید آمینه اسپارتیک تولید می‌کند. اکثر باکتری‌ها آنزیم اسپارتاز تولید می‌کنند که موجب تجزیه اسید اسپارتیک می‌شود؛ *یرسینیا پستیس* توانایی تولید این آنزیم را ندارد. انباشتگی متعاقب اسید اسپارتیک در بدن بیمار موجب عدم توازن ذخایر اسید آمینه می‌شود که به نظر می‌رسد

<sup>1</sup> Invasin

**حدت** و میزان کشندگی را افزایش می‌دهد. بروبیگر معتقد است که کشف درمانی که بار اسید اسپارتیک را کاهش دهد موجب کاهش میزان مرگ‌ومیر خواهد شد (۳).

### تزریق درون سلول میزبان

چگونه باکتری‌ها سموم را وارد یک سلول می‌کنند؟ این کار در مورد تعدادی از پاتوژن‌های انسانی مانند سالمونلا، شیگلا، کلامیدیا، شریشیا کلی *SHV157* و یرسینیا به وسیله یک ماشین مولکولی به نام سیستم ترشحی نوع ۳<sup>۱</sup> انجام می‌گیرد. ساختار آن شبیه به سوزن ته‌گردی است که روی تابلوی اعلانات می‌گذارند (شکل ۲.۲).

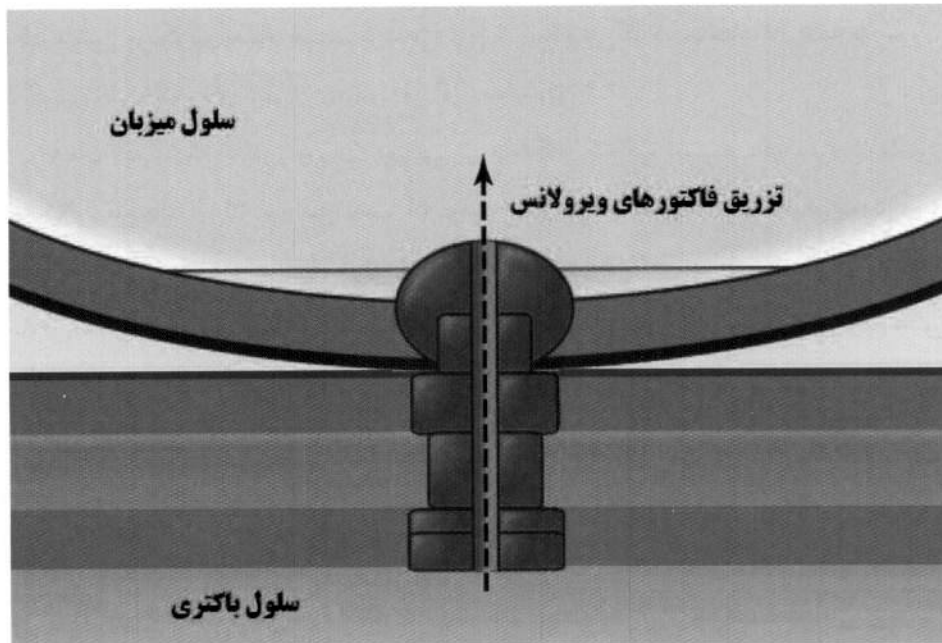
همان گونه که دکتر سوزان استرالی از دانشگاه کنتاکی تشریح کرده، این ماشین مولکولی متشکل از ۲۹ پروتئین است که وقتی جمع می‌شوند «مانند یک اندامک شبیه به سرنگ عمل می‌کنند و غشای سلولی را می‌پوشانند و در غشاهای داخلی و خارجی دیواره سلولی لنگر می‌اندازند». استرالی در ادامه توضیح می‌دهد که ماشین مولکولی سوزنی‌شکل چگونه عمل می‌کند: «وقتی سوزن - بخش پیش‌آمده - در تماس با یکی از سلول‌های میزبان قرار می‌گیرد، آن را سوراخ کرده و از سیتوپلاسم آن نمونه‌برداری می‌کند. مکانیسم ترشح باکتری در واکنش به محیط کم کلسیم داخل سلول، فعال می‌شود و سموم را درون سیتوپلاسم میزبان می‌فرستد» (۴).

سمومی که استرالی به آن‌ها اشاره کرده است یوپ‌ها<sup>۲</sup> (پروتئین‌های خارجی یرسینیا) هستند. یازده پروتئین از این پروتئین‌ها شناسایی شده است. ساختار و عملکرد آن‌ها متفاوت است و برخی از آن‌ها عبارتند از: کینازها، فسفاتازها، پروتئین‌های GAP. این پروتئین‌ها به صورت دسته‌جمعی به سیستم دفاعی طبیعی میزبان غلبه می‌کنند و موجب می‌شوند که تشخیص وجود باکتری‌ها برای سلول‌های بیگانه‌خوار (فاگوسیتی) سفید خون دشوار شود. به محض ورود به درون سلول میزبان، اسکلت سلولی سلول میزبان را از بین می‌برد و شرایط را برای تکثیر و انتشار باکتری‌ها درون سلول میزبان مهیا می‌کند. استرالی

<sup>1</sup> Type III secretion system

<sup>2</sup> Yops (Yersinia outer proteins)

می‌گوید: «این پروتئین‌های خارجی یرسینیا با تقلید از واکنش‌های کلیدی بیولوژیک سلولی، آن‌ها را به گونه‌ای تغییر می‌دهند که برای باکتری‌ها مفید باشد.» «یکی از فعالیت‌های اولیه و دارای اولویت بالای باکتری‌ها این است که نگذارند ماکروفاژها و نوتروفیل‌های پلی مورفونوکلتر<sup>۱</sup> آن‌ها را بلعند و نابود کنند؛ سه پروتئین خارجی یرسینیا در این فعالیت دخالت دارد.»



شکل ۲.۲ طاعون روش منحصر به فردی جهت ورود به سلول میزبان دارد. به محض اینکه ژن‌های حدت یرسینیا پستیس فعال شدند، خود را روی یک سلول تکه می‌دارد و برای عبور از غشای سلولی تقریباً مانند یک سرنگ عمل می‌کند. گاهی اوقات به این روند، «بوسه مرگ یرسینیا» گویند.

به طور خلاصه، یرسینیا پستیس در دمای ۲۷ تا ۲۸ درجه سانتی‌گراد بیشترین سرعت تکثیر را دارد اما سموم پروتئینی که باعث علائم در انسان می‌شوند را در آن دما تولید نمی‌کند.

<sup>۱</sup> Polymorphonucleated neutrophils (PMN)

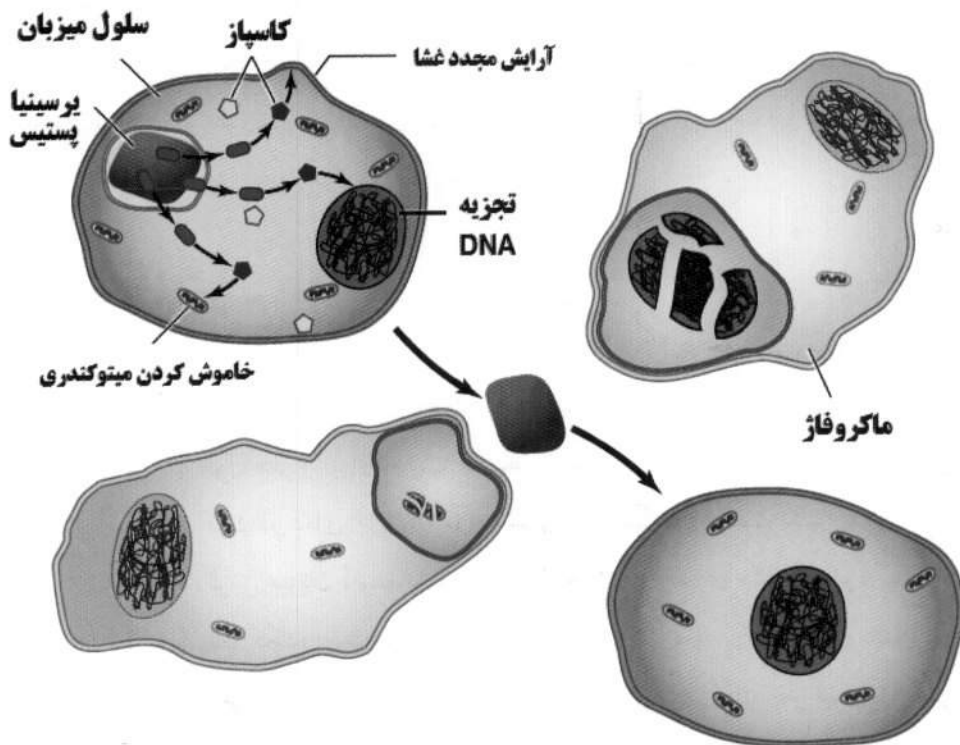


وقتی میکروب با یک سلول انسانی با دمای ۳۶ تا ۳۸ درجه سانتی گراد برخورد می‌کند، میزان تکثیر آن کاهش می‌یابد اما ابزار لازم را برای تزریق این پروتئین‌ها به درون میزبان انسانی تازه خود تولید می‌کند. همچنین در دماهای بالا، این میکروب‌ها کپسولی تولید می‌کنند که بلعیده شدن توسط سلول‌های سفید خون را دشوار می‌کند.

### زندگی کک

کک‌ها در آب و هوای گرم و مرطوب (دمای ۱۵ تا ۲۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۹۰ تا ۹۵ درصد) شانس بقای بیشتری دارند. تغییر فصل‌ها موجب نوسان در دما و رطوبت می‌شود و این امر طول عمر و میزان فعالیت کک‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. یرسینیا پستیس در اکثر گونه‌های کک در دمای ۲۶ تا ۲۸ درجه سانتی‌گراد بیشترین سرعت تکثیر را دارد.

کک با گزش میزبان آلوده مانند رت یا سنجاب، به بیماری مبتلا می‌شود. پس از ورود میکروب به بدن کک، به سرعت تکثیر می‌کند و یک پلاگ از باکتری‌ها در منطقه بین مری و معده ایجاد می‌کند. این پلاگ از هضم مؤثر غذا در بدن کک جلوگیری می‌کند. وقتی کک یک انسان را می‌گزد، پلاگ باکتری‌ها را درون محل گزش قی می‌کند. در این زمان، باکتری‌های طاعون تکثیر خود را در خون میزبان آغاز می‌کنند و موجب بروز علائم شاخص طاعون و احتمالاً مرگ میزبان خواهند شد.



شکل ۲.۳ برخی پاتوژن‌ها مانند باکتری عامل طاعون، یرسینیا پستیس، از بیگانه‌خواری فرار می‌کنند و در نتیجه توسط سلول میزبان نابود نمی‌شوند. یرسینیا با آزاد کردن پروتئین‌هایی درون سلول میزبان (سلول آبی بالا) پروتئین‌های سلول میزبان که کاسپاز<sup>۱</sup> نامیده می‌شوند را فعال می‌کنند. کاسپازها به محض فعال‌سازی رویدادهایی را در سلول هدف قرار می‌دهند که DNA را در هسته تجزیه می‌کند، میتوکندری (اندامک‌های سلولی مولد انرژی) را خاموش و متلاشی می‌کند و آرایش مجدد غشای پلاسمایی اطراف سلول را سرعت می‌بخشد. این سلسله رویدادها در نهایت منجر به تجزیه سلول به قسمت‌های کوچک‌تر و آزادسازی باکتری درون بافت می‌شود.

سلول‌های سبز ماکروفاژ هستند، آن‌ها قسمت‌های سلول را که تحت آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلول) قرار گرفته‌اند بلعیده‌اند.

<sup>۱</sup> Caspase

### اشکال مختلف بروز طاعون

پس از اینکه کک پستاندار میزبان جدید خود را یافت، او را می‌گزد و مقداری باسیل طاعون را درون جریان خون او تزریق می‌کند. برخی از سلول‌های سیستم ایمنی میزبان - سلول‌های سفید بزرگ **ماکروفاژ** - پیش از اینکه این سیستم خطر را تشخیص دهد، مورد هجوم عامل ایجاد کننده طاعون قرار می‌گیرند. جالب اینجاست که داخل سلول‌هایی که وظیفه نابودسازی ارگانسیم‌های بیگانه را دارند، مکان امنی برای باکتری‌ها است.

به محض اینکه سیستم ایمنی از تهاجم آگاه شد، سلول‌های سفید بیگانه‌خوار خون به نام نوتروفیل‌های پلی‌مورفونوکلتر دست بکار می‌شوند. نوتروفیل‌های پلی‌مورفونوکلتر بسیاری از باکتری‌ها را نابود می‌کنند ولی در تعداد زیاد میکروب‌ها غرق می‌شوند. بعلاوه، میکروب‌ها شروع به تولید کپسول‌ها و سایر پروتئین‌هایی که مانع از تجزیه توسط پلی‌مورفونوکلترها می‌شوند می‌کنند. در این مقطع، احتمالاً میکروب‌ها وارد **سیستم لنفاوی** شده‌اند. این سیستم موازی با سیستم گردش خون کار می‌کند و دارای **غدد لنفاوی** است. غدد لنفاوی دارای توده‌های بزرگی از پلی‌مورفونوکلترها، ماکروفاژها و سایر عوامل شیمیایی هستند. باکتری‌هایی که وارد سیستم لنفاوی می‌شوند از طریق غدد لنفاوی فیلتر می‌شوند و در نتیجه جنگ میان باکتری‌ها و سلول‌های سیستم ایمنی و مواد شیمیایی واقع می‌شود. این جنگ منجر به یک واکنش التهابی می‌شوند که سایر سلول‌ها را نیز به شرکت در جنگ فرا می‌خواند. همچنین منجر به یک تورم در غدد لنفاوی به نام **خیارک** می‌شود. این ویژگی تشخیصی طاعون خیارکی است. معمولاً افزایش تورم این غده لنفاوی بین ۲ تا ۷ روز پس از گزیدگی توسط کک صورت می‌گیرد. لنف باکتری‌ها را به درون جریان خون باز می‌گرداند و به همین صورت وارد کبد و طحال می‌شوند. بی‌تردید بسیاری از باکتری‌ها توسط سلول‌های سیستم ایمنی در این اعضا کشته می‌شوند ولی تعداد بسیار زیاد آن‌ها سیستم دفاعی بدن را متلاشی می‌کند.

برخی از باکتری‌ها به ریه‌ها می‌رسند و منجر به بروز نوعی طاعون به‌شدت مسری و خطرناک می‌شوند. باکتری‌های این نوع طاعون که طاعون **ریوی** نام دارد می‌توانند از طریق سرفه از فردی به فرد دیگر منتقل شوند. طبق نظر دکتر سوزان استرالی، استنشاق تنها ۱۰۰

باکتری می‌تواند منجر به ابتلا به طاعون ریوی شود. با توجه به این واقعیت که دانشمندان تخمین می‌زنند که هر سانتی‌متر مربع از پوست ما به طور متوسط دارای ۱۰۰۰۰۰۰ باکتری است، این ۱۰۰ باکتری باید دارای قدرت فوق‌العاده‌ای باشند.

به دلیل اینکه باکتری‌های تنفس شده خود را با بدن فرد اول تطبیق داده‌اند، مکانیسم تزریق سم در آن‌ها کامل است. استرالی معتقد است که این امر باکتری‌ها را در مبارزه با سیستم دفاعی بدن یک قدم جلوتر قرار می‌دهد. در این نوع از طاعون نیز همانند طاعون خیارکی، باکتری‌ها ابتدا با ماکروفاژها روبرو می‌شوند - در این مورد ماکروفاژهای آلوئورال سلول‌های دفاعی ریوی هستند. استرالی می‌گوید: «وقتی برخی از باکتری‌ها وارد ماکروفاژها می‌شوند، دچار هجوم پلی‌مورفونوکلئرها و سپس التهاب می‌شوند. بخشی از این التهاب، هجوم مایعات است که در نتیجه آن ریه‌ها پر شده و نمی‌توانید نفس بکشید». استرالی اضافه می‌کند که شانس بسیار کمی برای تشخیص صحیح و درمان وجود دارد زیرا «باکتری‌ها در غدد لنفاوی و خون نیز منتشر می‌شوند بنابراین روند اولیه همانند طاعون خیارکی است اما اطلاعات بسیار کمی در مورد جزئیات آن وجود دارد. در کمتر از یک روز پس از تنفس هوای آلوده، علائم حاد ذات‌الریه بروز می‌یابد و ممکن است روز بعد مرده باشید».

طاعون سپتی‌سمی یکی از عوارض طاعون خیارکی یا ریوی است. این نوع از طاعون از راه تماس افراد منتقل نمی‌شود اما ویژگی آن وجود باکتری‌ها در جریان خون است. در بین این سه نوع از طاعون، طاعون ریوی مرگبارترین نوع است و با سرعت بیشتری فرد را می‌کشد.

### فصل سوم: مخازن حیوانی طاعون

جیم قصد داشت چند روزی را با یکی از دوستانش در آلبوکرک نیومکزیکو بگذرانند. جیم در تابستان گذشته در هند و در یکی از برنامه‌های آموزشی درباره سیستم مراقبت بهداشتی شهرهای بزرگ با زاخاری آشنا شده بود. وقتی این برنامه به پایان رسید، این دو نفر که اکنون با یکدیگر دوست شده بودند، آدرس پست الکترونیک خود را به هم دادند تا باز هم همدیگر را ببینند (۱). زاخاری در جنوب سانتافه، حدود ۲۵ مایل [۴۰ کیلومتر] دورتر از آلبوکرک زندگی می‌کرد. او دانشجوی دانشگاه نیومکزیکو در آلبوکرک بود. دمای هوای آلبوکرک و سانتافه در اواسط آوریل بین ۱۵.۶ تا ۲۱.۱ درجه سانتی‌گراد در بیشترین حالت و ۱.۷ تا ۷.۲ درجه سانتی‌گراد در کمترین حالت متغیر است. سال پیش هوا مرطوب‌تر از معمول بود.

#### ایستگاه اول - بیمارستان؟

وقتی جیم از هواپیما خارج شد، زاخاری به استقبالش آمده بود. آن‌ها سوار ماشین زاخاری شدند و از فرودگاه خارج شدند. زاخاری گفت: «دانشگاه در مسیر برگشت قرار دارد پس کمی آنجا توقف می‌کنیم و بالاخره می‌توانی با پدر من هم ملاقات کنی.»

جیم گفت: «عالی است. آیا پدرت در دانشگاه کار می‌کند؟»

زاخاری گفت: «نه، او در بیمارستان دانشگاه بستری است.»

جیم با آرزوی اینکه زمان سفرش نامناسب نبوده باشد، پرسید: «چه اتفاقی برایش افتاده است؟»

زاخاری با کمی ناراحتی گفت: «مبتلا به طاعون خیارکی شده.»

جیم فریاد زد: «طاعون خیارکی!»

زاخاری گفت: «ظاهراً اطلاعات کافی در مورد این منطقه از نیومکزیکو ندارم. اگر کمی اطلاعات داشتی می‌دانستی که در نیومکزیکو سالانه به طور متوسط بین هفت - هشت مورد طاعون دیده می‌شود. منطقه سانتافه در چند سال اخیر به خاطر وجود موارد طاعون مشهور شده بود. درباره جان تال و لوسیندا مارکر چیزی شنیدی؟»

جیم پاسخ داد: «نه».

زاخاری ادامه داد: «آنها زوجی بودند که با عامل طاعون، توسط کک‌هایی که روی بدن یک رت که در ملک‌شان در سانتافه مرده بود، آلوده شدند. آنها به نیویورک سفر کردند و در نهایت مجبور شدند در آنجا به بیمارستان بروند. این حادثه اضطراب و هیجان خاصی را در بیمارستان ایجاد کرد زیرا هیچ کدام از پزشکان قبلاً مورد طاعون را ندیده بودند و ناگهان دو بیمار مبتلا به طاعون وارد بیمارستان شده بود. جان بسیار بیمار بود و دوره بهبودی بسیار طولانی را گذراند».

زاخاری توضیح داد که جان به قدری بیمار شد که پزشکان مجبور شدند هر دو پای او را از زیر زانو قطع کنند.

زاخاری ماشین را کنار ساختمان مرکز علوم بهداشتی متوقف کرد و گفت: «من بیشتر وقتم را در دانشکده اینجا می‌گذرانم. بعد از اینکه گشت کوچکی در محوطه زدیم، به بیمارستان دانشگاه می‌رویم». جیم تا به حال کسی را که مبتلا به طاعون خیارکی شده باشد ندیده بود. اگر واحد میکروبیولوژی را به درستی به خاطر داشت و اشتباه نمی‌کرد به طاعون، مرگ سیاه نیز می‌گفتند. پدر زاخاری چه شکلی شده بود؟ آیا تمام اندامش سیاه شده و مبتلا به قانقاریا شده بود؟ زاخاری خیلی نگران به نظر نمی‌رسید. در واقع نگرانی زاخاری به حدی بود که انگار پدرش مبتلا به سرماخوردگی شده است. همان طور که راه می‌رفتند، زاخاری چگونگی ابتلای پدرش به بیماری را توضیح می‌داد.

### تعطیلات آخر هفته در اردوگاه

سه هفته قبل از اینکه پدر زاخاری، ال، یکی از دوستانش را در منطقه‌ای نزدیک به دریاچه بلواتر در شمال غربی نیومکزیکو و نزدیک به آلبوکرک ملاقات کند؛ آنها برای

انجام پاره‌ای تعمیرات به کلبه شکاری رفتند. چونندگان برخی از تخته‌های چوبی را جویده بودند و کلبه در معرض محیط بیرون قرار گرفته بود. در میان مهمانان ناخوانده کلبه، لاشه تعدادی سنجاب کوهی نیز دیده می‌شد. به دلیل اینکه زمستان سختی بوده، وجود لاشه سنجاب‌های کوهی عجیب به نظر نمی‌رسید. ال و دوستش دستکش‌های خود را به دست کردند و با دقت سنجاب‌ها را برداشته و در آتش سوزاندند. آن‌ها متوجه شدند که تعداد بسیار زیادی کک روی بدن سنجاب‌هاست. برخی از آن‌ها خود را به بازوی ال رسانده و او را گزیده بودند. دوستش نیز توسط کک‌ها گزیده شده بود. آن‌ها برای کشتن کک‌ها از اسپری حشره‌کش استفاده کردند. ولی متأسفانه دیگر دیر شده بود.

ال، پس از گذراندن آخر هفته در کلبه برای انجام تعمیرات، به سمت خانه حرکت کرد. او احساس می‌کرد که در حال مبتلا شدن به آنفلوآنزا است. گلودرد داشت، بدنش درد می‌کرد و متناوباً احساس تب و لرز داشت. او همه این علائم را نادیده می‌گرفت تا وقتی که کم‌کم احساس ضعف کرد و محل گزیدگی روی بازوها و پاهایش دچار خارش شد. غدد لنفاوی زیر بازوها و کشاله رانش متورم و حساس شده بود. ال، با تلفن همراه خود با زاخاری تماس گرفت. او به زاخاری گفت که مستقیماً به بیمارستان می‌رود و از آنجا باز هم با او تماس می‌گیرد. ال، به دلیل اینکه مدت زیادی در نیومکزیکو زندگی کرده بود می‌دانست که چنین علائمی به احتمال زیاد معرف طاعون خیارکی است. دوستش نیز روز بعد در بیمارستان به او پیوست.

ال، قطعاً به طاعون خیارکی مبتلا شده بود. او با رفتن به بیمارستان قبل از اینکه به خانه برود، موجب شده بود که دیگر خانواده‌اش نیازی به مصرف آنتی‌بیوتیک نداشته باشند. اگر به خانه می‌آمد و در ارتباط با خانواده قرار می‌گرفت، همه اعضای خانواده باید برای پیش‌گیری از ابتلا به طاعون، آنتی‌بیوتیک مصرف می‌کردند. بدون درمان فوری، علائم اولیه مانند آنفلوآنزا خواهد بود - تب و لرز، سردرد، خستگی و یبوست یا اسهال. بارزترین نشانه، تورم یکی از غدد لنفاوی در مجاورت گزیدگی، به نام خیارک است. با ورود عفونت، بین یک تا شش روز دوره نهفتگی طول می‌کشد. درگیری شکمی ممکن است منجر به حساسیت

عضلانی و استفراغ بالقوه، تشنج یا خونریزی شود. بسته به اینکه چه ناحیه‌ای گزیده شده است، احتمال بروز قانقاریا نیز وجود دارد.

وقتی زاخاری و جیم وارد اتاق بیمارستان شدند، ال، با رویی گشاده از جیم که کمی دست و پایش را گم کرده بود استقبال کرد و به او اطمینان داد که بیماری به او سرایت نخواهد کرد. ال، واکنش خوبی به درمان با آنتی‌بیوتیک نشان داده بود و کاملاً خوب بود. او خیلی زود به خانه برمی‌گشت. اگر جیم این بیماری را نمی‌شناخت، هرگز نمی‌توانست حدس بزند که ال دچار طاعون خیارکی شده است. او با دیدن ال، متوجه شد که چرا زاخاری در مورد سلامت پدرش نگران نبوده است.

### چه نوع حیواناتی حامل باکتری طاعون هستند؟

همانند بسیاری از بیماری‌ها، انسان‌ها میزبان اولیه باکتری این بیماری، یرسینیا پستیس، نیستند. عفونت انسانی تصادفی است و بستگی به تماس اتفاقی میان انسان‌ها و کک‌های آلوده جوندگان مبتلا دارد. به عبارت دیگر پدر زاخاری در زمان نامناسب، در مکان نامناسب حضور داشت. میزبان‌های حیوانی مانند سنجاب‌های کوهی، پیش از آنکه انسان‌ها آلوده شوند به تدریج با تعداد رو به افزایشی می‌میرند، زیرا کک‌های جوندگان در حال مرگ به دنبال میزبان‌های تازه هستند. پدر زاخاری متوجه افزایش تعداد سنجاب‌های مرده نشده بود. او فقط سنجاب‌های مرده درون کلبه را دیده بود.





شکل ۳.۱ سنجاب‌های درختی از حاملان شناخته‌شده یرسینیا پستیس هستند.

### سطوح مختلف عفونت

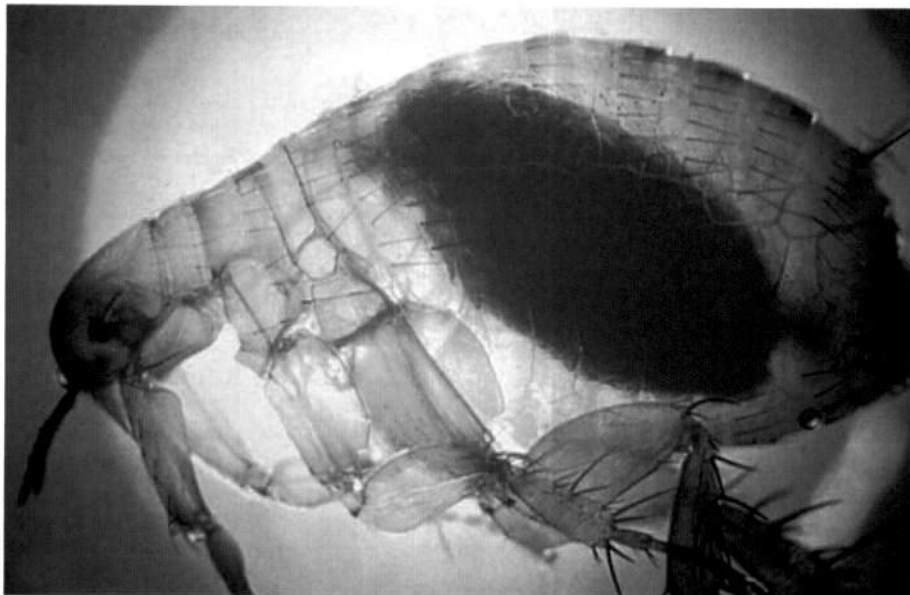
برخی گروه‌های حیوانی در برابر عامل ایجاد کننده طاعون نسبتاً مقاوم هستند. موش‌های گونه میکروتوس یا پرومیسکوس، مخازن اندمیک حیوانی این عفونت تلقی می‌شوند. بدان معنا که فراوانی عامل ایجاد کننده طاعون در میزبان (موش‌ها) در سطح پایینی باقی می‌ماند و در نتیجه میزان مرگ‌ومیر در آن‌ها کم است. این اختلاف در مقاومت در برابر عامل ایجاد کننده طاعون در مناطق جغرافیایی گوناگون متفاوت است.



شکل ۳.۲ رت نوژی از مخازن مهم باکتری طاعون است.

در عین حال، تعدادی از گونه‌های حیوانی وجود دارند که نسبت به یرسینیا پستیس بسیار حساس هستند. به نظر می‌رسد که این گونه‌ها در غرب ایالات متحده آمریکا جمع شده‌اند و بزرگ‌ترین تهدید برای جمعیت انسانی هستند. میزبان‌ها اکثراً جوندگانی هستند که به تعداد زیاد می‌میرند و کک‌ها را مجبور می‌کنند که میزبان‌های خود را تغییر دهند. این گروه از حیوانات بسیار حساس مخزن اپیدمی حیوانی (اپیزوتیک) نام دارند. این گروه شامل رت شهری و خانگی، سنجاب‌های زمینی، سنجاب‌های کوهی، سگ‌های چمنزار، جریبل‌ها، ول‌ها، موش خرماهای زمینی، موش خرماهای کوهی، خوکچه‌های هندی و بزموش (موش‌های کیسه‌دار)<sup>۱</sup> است.

<sup>۱</sup> Kangaroo rats



شکل ۳.۳ طاعون از طریق گزش کک‌های آلوده منتشر می‌شود، این باکتری از رت‌ها و سایر جوندگان که از مخازن *یرسینیا پستیس* هستند به آن‌ها منتقل می‌شود. این شکل، یک *گزنوبسیلا کنوپیس* است. توده تاریکی که در پایین تنه آن وجود دارد و دانشمندان آن را توده پروتیکولار طاعون می‌نامند، نشان می‌دهد که کک با طاعون آلوده شده است.

با وجود اینکه جوندگان مقصران اصلی قلمداد می‌شوند اما پستانداران بزرگ‌تر نیز می‌توانند کک‌ها را به انسان‌ها یا سایر گونه‌های حیوانی منتقل کنند. شغال‌ها، گورکن‌ها، خرگوش‌های خانگی و خرگوش‌های صحرایی، گوزن، بز کوهی، بزها، شترها، گربه‌ها و گاهی سگ‌ها می‌توانند کک‌ها را به انسان‌ها منتقل کنند.

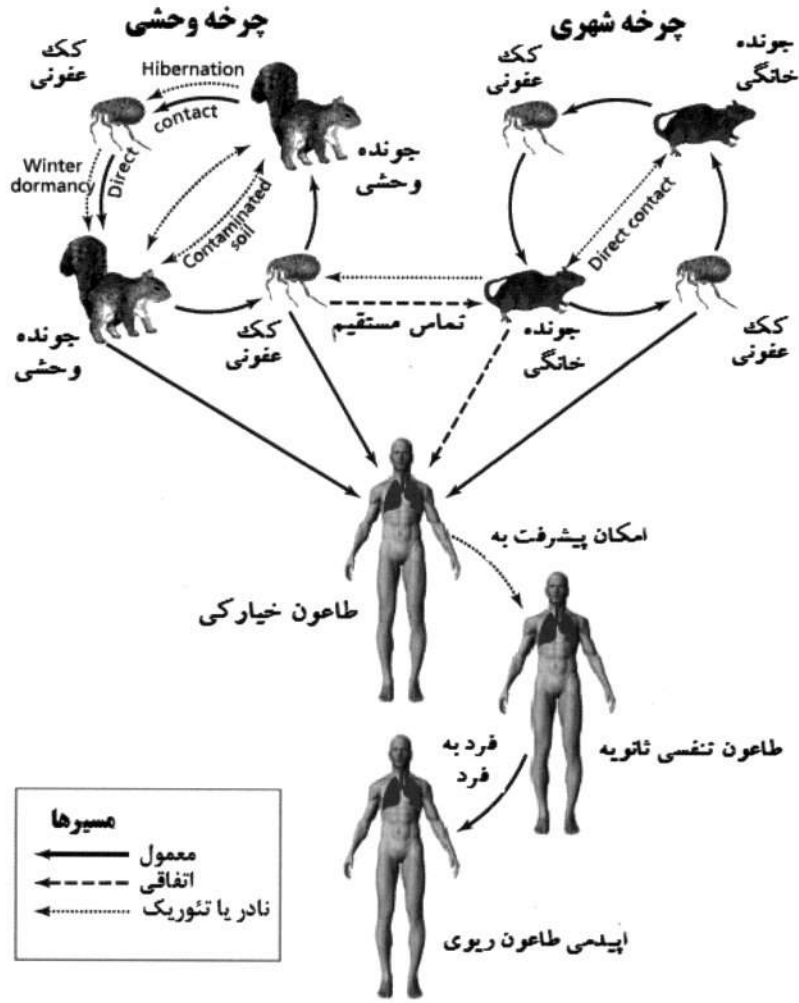
مادامی که انسان‌ها و حیوانات خانگی آن‌ها مکان‌های زندگی خود را در زیستگاه‌های پستانداران وحشی و جوندگان گسترش می‌دهند، افزایش تماس اجتناب‌ناپذیر خواهد بود. با افزایش تماس، احتمال انتقال ارگانیزم مسبب بیماری بین گونه‌ها بیشتر می‌شود.

## طاعون وحشی و شهری

وقتی عوامل ایجاد کننده طاعون عمدتاً در کک‌های جونداگانی مانند سنجاب‌ها در مناطقی دور از محل زندگی انسان‌ها یافت شد، نام بیماری را **طاعون وحشی**<sup>۱</sup> گذاشتند. عفونت تصادفی است و معمولاً منجر به بروز اپیدمی‌ها نمی‌شود. وقتی باکتری مولد طاعون در کک‌های رت‌های درون و در مجاورت شهرهای پرجمعیت یافت شد، نام بیماری را **طاعون شهری**<sup>۲</sup> گذاشتند. گفته شده که این نوع از طاعون موجب بروز اپیدمی‌های طاعون شده است. یک گروه بین‌المللی از محققان علمی که در قزاقستان فعالیت می‌کردند، تغییرات آب و هوایی را با اپیدمی‌ها و طغیان‌های گسترده طاعون خیارکی در میان انسان‌ها پیوند دادند. شواهد نشان می‌دهد که با گرم‌تر شدن هوای بهار و مرطوب‌تر شدن تابستان‌ها، باکتری‌هایی که موجب بروز طاعون می‌شوند بیشتر در همه جا حضور دارند. به نظر می‌رسد که وقتی دما بالاتر از ۱۰ درجه سانتی‌گراد می‌رود، کک‌هایی که حامل باکتری طاعون هستند فعال‌تر می‌شوند. هوای گرم بهاری موجب می‌شود که کک‌ها زودتر تکثیر کنند و در نتیجه اندازه جمعیت‌شان افزایش یابد. اگر این آب و هوا با تابستانی مرطوب و نمناک همراه شود، جمعیت کک‌ها به رشد خود ادامه خواهد داد. این تحقیق نشان داد که افزایش دو درجه‌ای دمای هوای بهار منجر به افزایش ۶۰ درصدی در بروز بیماری طاعون شده است. محققان نشان دادند که در زمان اپیدمی‌های عمده طاعون، هوا هم گرم‌تر و هم مرطوب‌تر بوده است (۲).

<sup>۱</sup> Sylvatic plague

<sup>۲</sup> Urban plague



شکل ۳.۴ با وجود اینکه انسان‌ها در اکثر موارد در اثر گزش کک آلوده به طاعون مبتلا می‌شوند، اما این نمودار برخی روش‌های احتمالی دیگر ابتلا به این بیماری را نشان می‌دهد.

جدول ۳.۱ آزمایش طاعون روی گونه‌ها، کلرادو ۲۰۰۷

گونه‌ها	مثبت	منفی	تعداد کل
گربه	۸	۷۰	۷۸
سگ چمنزار	۴	۲۲	۲۶
کک	۱۳	۱۷	۳۰
خرگوش خانگی	۳	۴۴	۴۷
سنجاب کوهی	۰	۳	۳
سنجاب ۱۳ خطی <sup>۱</sup>	۰	۶	۶
سنجاب درختی	۵۰	۲۵۱	۳۰۱
میمون	۱	۰	۰
خرس	۰	۱	۱
موش خانگی	۰	۵	۵
رت	۰	۱	۱
سگ	۰	۵	۵
سگ آبی	۰	۱	۱
روباه	۰	۶	۶
گربه وحشی <sup>۲</sup>	۲	۱	۳
راکون	۰	۲	۲
شغال	۱۷	۹۵	۱۱۲
مجموع	۹۸	۵۳۰	۶۲۸

منبع: دپارتمان بهداشت عمومی و محیط‌زیست کلرادو، «آزمایش طاعون روی گونه‌ها، کلرادو ۲۰۰۷».

<sup>۱</sup> 13-Liner Squirrel

<sup>۲</sup> Lynx

### فصل چهارم: تشخیص

حدود ۲۰ دقیقه پس از ترک بیمارستان، زاخاری وارد مسیر منتهی به منزل شد. برادر زاخاری، گرت، به استقبال آن‌ها آمد. گرت گفت: «پدر تماس گرفت و گفت که شما در راه خانه هستید و جیم به موقع رسیده است. من قهوه درست کردم و مادر گفت که می‌توانید از کیکی که در یخچال است بخورید. او حدود یک ساعت بعد به خانه برمی‌گردد». زاخاری در حالی که برای خودش و جیم قهوه می‌ریخت از برادرش تشکر کرد. پس از اینکه چمدان جیم را درون خانه آوردند و او در اتاق مهمان مستقر شد، هر دو در ایوان پشتی نشستند و از گرمای قهوه و خشکی هوای تازه لذت بردند.

زاخاری گفت: «می‌خواستی بدانی که آن‌ها چگونه فهمیدند که پدرم واقعاً به طاعون مبتلا شده است. این جواب را فقط من می‌دانم، پس راحت به صندلی تکیه بده تا خلاصه اتفاقاتی که افتاد را برایت تعریف کنم». زاخاری توضیح داد که تلاش برای تشخیص یک بیماری تنها براساس علائم آن چندان مفید نیست زیرا بسیاری از بیماری‌ها دارای علائم مشابهی هستند. همه بیماری‌ها از آنفلونزا گرفته تا انواع گوناگون مسمومیت غذایی ممکن است علائمی چون سردرد، تب، لرز، بدن درد و ضعف عمومی داشته باشند.

پرسنل بهداشتی - درمانی برای تشخیص طاعون خیارکی باید آزمایشاتی را بر روی خون بیمار، خلط سینه یا مایعاتی که از غده لنفاوی (خیارک) متورم گرفته شده انجام دهند. باکتری‌های مشکوک به طاعون با روش رنگ‌آمیزی گرم یا وایسون، رنگ‌آمیزی می‌شوند. معمولاً با اشعه ایکس از قفسه سینه عکس‌برداری می‌شود تا مشخص شود که آیا باکتری طاعون منجر به بروز ذات‌الریه شده یا نه. برای تشخیص اشکال مختلف طاعون از روش‌های مختلفی باید استفاده کرد.

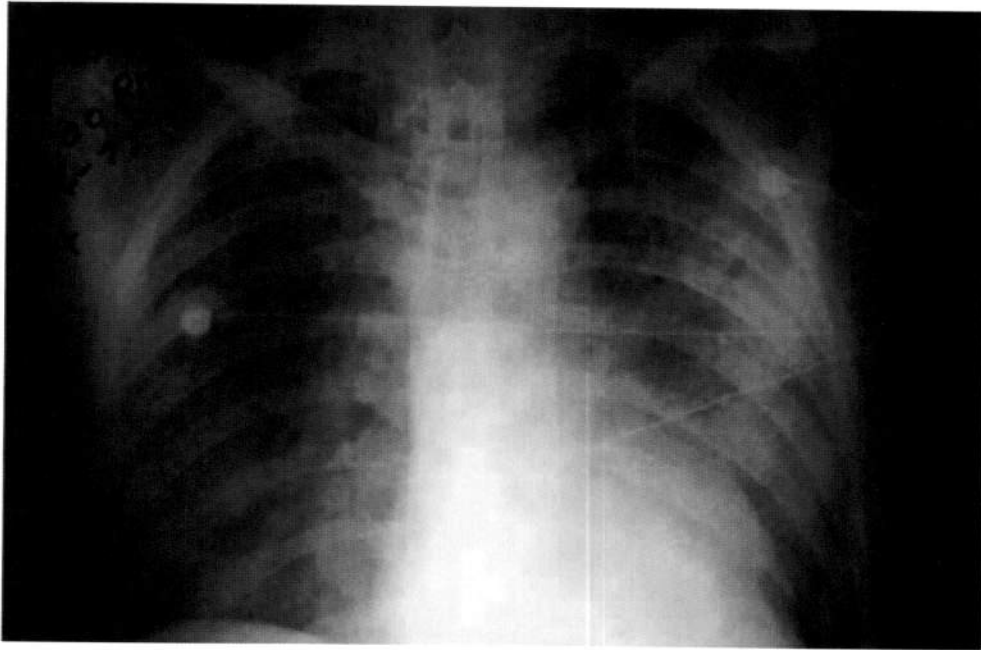
### اشکال طاعون

سه شکل مختلف طاعون به وسیله باکتری یرسینیا پستیس ایجاد می‌شود. شکل خیارکی به دلیل وجود غدد لنفاوی حساس و متورم به نام "خیارک" شناخته شده‌تر است. اگر باکتری‌ها به جریان خون حمله ببرند ممکن است موجب تخریب رگ‌های خونی زیر پوست شوند و این اتفاق منجر به ایجاد نواحی تیره و سیاه می‌شود؛ به همین دلیل این بیماری مرگ سیاه نام گرفته است. معمولاً تب بالای بیمار، بیش از ۴۰ درجه سانتی‌گراد، منجر به هذیان و در بیش از نیمی از موارد درمان نشده منجر به مرگ می‌شود.



شکل ۴.۱ یک بیمار مبتلا به طاعون با غده لنفاوی متورم موسوم به خیارک.





شکل ۴.۲ عکسی از عفونت طاعون که هر دو ریه را درگیر کرده است. انتشار سریع ذات‌الریه یکی از اولین نشانه‌های طاعون است.

ممکن است باکتری به ریه‌ها حمله کند و منجر به بروز شکل ریوی بیماری شود. این شکل به شدت واگیر است و خطرناک‌ترین شکل بیماری است، زیرا از طریق آئروسول‌ها قابل انتقال از فردی به فرد دیگر است. هر بار که بیمار سرفه یا عطسه می‌کند ممکن است افرادی را که در اطراف هستند آلوده کند. قربانیان این شکل از طاعون معمولاً دچار سرفه‌های شدید و در نهایت خلط خونی می‌شوند. طاعون ریوی تقریباً در ۱۰۰ درصد وارد درمان نشده منجر به کما و مرگ می‌شود.



شکل ۴.۳ یکی از اثرات احتمالی طاعون ایجاد قانقاریا است، یعنی آن قسمت از بدن که آلوده شده است به دلیل جریان ناکافی خون سیاه می‌شود. این فرد دچار قانقاریای انگشتان شده است. قانقاریا به شدت خطرناک است زیرا می‌تواند منجر به قطع عضو پوسیده شده شود.

شکل سوم طاعون وقتی به وقوع می‌پیوندد که تعداد بسیار زیادی از باکتری‌ها وارد جریان خون شوند. این شکل سپتی سمی است. این شکل از طاعون معمولاً موجب بروز قانقاریا در قسمت‌های مختلف بدن می‌شود و عموماً بین یک تا دو روز منجر به مرگ می‌شود. همه افراد درمان نشده در اثر این شکل از طاعون می‌میرند.

### تشخیص طاعون خیارکی

دوره نهفتگی طاعون خیارکی بین ۲ تا ۱۰ روز است. بیماران معمولاً خسته هستند، تب بالایی حدود ۴۰/۶ درجه سانتیگراد دارند و غدد لنفاوی‌شان خصوصاً در ناحیه کشاله ران یا نواحی

نزدیک به گزش حساس و دردناک می‌شود. ممکن است کبد و طحال نیز ترد<sup>۱</sup> شود. یک-چهارم از بیماران مبتلا به طاعون خیارکی ممکن است دچار ضایعات پوستی نیز بشوند. تشخیص احتمالی معمولاً به صورت میکروسکوپی انجام می‌شود، یعنی زمانی که سلول‌های کوکوباسیلی الگوی رنگ آمیزی شده دوقطبی یا «سنجاق قفلی»<sup>۲</sup> را نشان می‌دهند. این الگوی رنگ آمیزی شده به دلیل وجود گرانول‌هایی است که در انتهای سلول واقع شده‌اند. نمونه ممکن است از غده لنفاوی، خلط سینه یا مایع مغزی- نخاعی گرفته شود. در صورت وجود امکانات، رنگ آمیزی ایمونوفلورسنت نیز می‌تواند اطلاعات مفیدی به دست دهد.

### خلاصه تشخیص آزمایشگاهی موارد مشکوک به طاعون

#### رنگ آمیزی نمونه‌ها

- نمونه‌های بالینی مناسب عبارتند از: خون، آسپیراسیون خیارک، خلط، مایع مغزی- نخاعی (CSF) (اگر نشانه‌ها و علائم مننژیت وجود داشته باشد) و نمونه برداری پوستی (اگر ضایعه‌ای وجود دارد).
- رنگ گوم: شناسایی گلبول‌های سفید (لوکوسیت) با هسته‌های چند شکلی و باسیل گرم منفی، رنگ آمیزی دو قطبی، شکل «سنجاق قفلی»، کوکوباسیل گرم منفی در آسپیراسیون خیارک، خلط، خون یا CSF از علائم بارز طاعون هستند.
- رنگ وایسون: یرسینیا پستیس به صورت باسیلی به رنگ آبی روشن همراه با سلول‌های قطبی به رنگ آبی تیره روی زمینه صورتی متضاد دیده می‌شود.
- رنگ آمیزی ایمونوفلورسنت کپسول (F1): جواب مثبت یک جواب تشخیصی است. باید از نمونه‌های تازه استفاده شود تا جواب‌های منفی اشتباه حاصل نشود. این آزمایش تنها در آزمایشگاه‌های مرجع وجود دارد.

<sup>1</sup> Tender

<sup>2</sup> Safety pin

تشخیص قطعی وقتی صورت می‌گیرد که باکتری‌ها روی محیط‌های میکروبیولوژی متعدد مانند بلاد آگار، مک‌کانکی آگار یا براث اینفوزیون<sup>۱</sup> کشت داده شوند. یرسینیا پستیس عملکردهای آنزیمی زیادی مانند آدین دآمیناز، آسپارتاز، دکربوکسیلاز اورنیتین، دهیدروژناز، گلوکز-۶-فسفات و اورناز را ندارد. این باکتری در درجه اول گلوکز و مانیتول را مصرف می‌کند و نمی‌تواند اکثر کربوهیدرات‌ها را تخمیر کند. این باکتری روی بلاد آگار گوسفند به صورت بدون همولیز یا همولیز ضعیف رشد می‌کند و پس از ۴۸ ساعت به شکل کلنی‌های سفید مایل به خاکستری و با ظاهری براق در می‌آید. حاشیه‌های کلونی‌ها نامنظم هستند و معمولاً شبیه به تخم‌مرغ نیمرو است. کشت‌های مثبت که ویژگی‌های فوق را نشان می‌دهند مستند عفونت یرسینیا پستیس تلقی می‌شوند و در صورت لزوم برای شناسایی و تأیید دقیق‌تر به آزمایشگاه‌های مرجع فرستاده می‌شوند.

#### محیط‌های کشت باکتری

- خون، آسپیراسیون خیارک، خلط، مایع مغزی - نخاعی و نمونه‌های پوست می‌توانند کشت شوند.
- مواد باید درون پلیت‌های بلاد آگار و مک‌کانکی آگار و براث اینفوزیون تلقیح شوند. عموماً دو روز طول می‌کشد تا بتوان کلنی‌های قابل رؤیت را شناسایی کرد. سیستم‌های شناسایی بیوشیمیایی برای شناسایی یرسینیا پستیس مناسب نیستند زیرا این باکتری با سرعت کمتری رشد می‌کند.

#### آزمایشات سرم‌شناسی (سرولوژی)

- آزمایشات سرولوژی متعددی وجود دارند که یکی از آن‌ها آزمایش هماگلوتیناسیون غیرفعال<sup>۲</sup> است. افزایش تیر چهار برابر یا بیشتر سرمی منجر به تشخیص قطعی است. تنها یک تیر ۱:۱۶ > در فردی که قبلاً در برابر طاعون واکسیناسیون نشده منجر به تشخیص احتمالی می‌شود. آزمایشات سرولوژی برای تشخیص سریع مفید نیست.

<sup>1</sup> Infusion broth

<sup>2</sup> Passive hemagglutination test

### ایمنی و تشخیص آزمایشگاهی

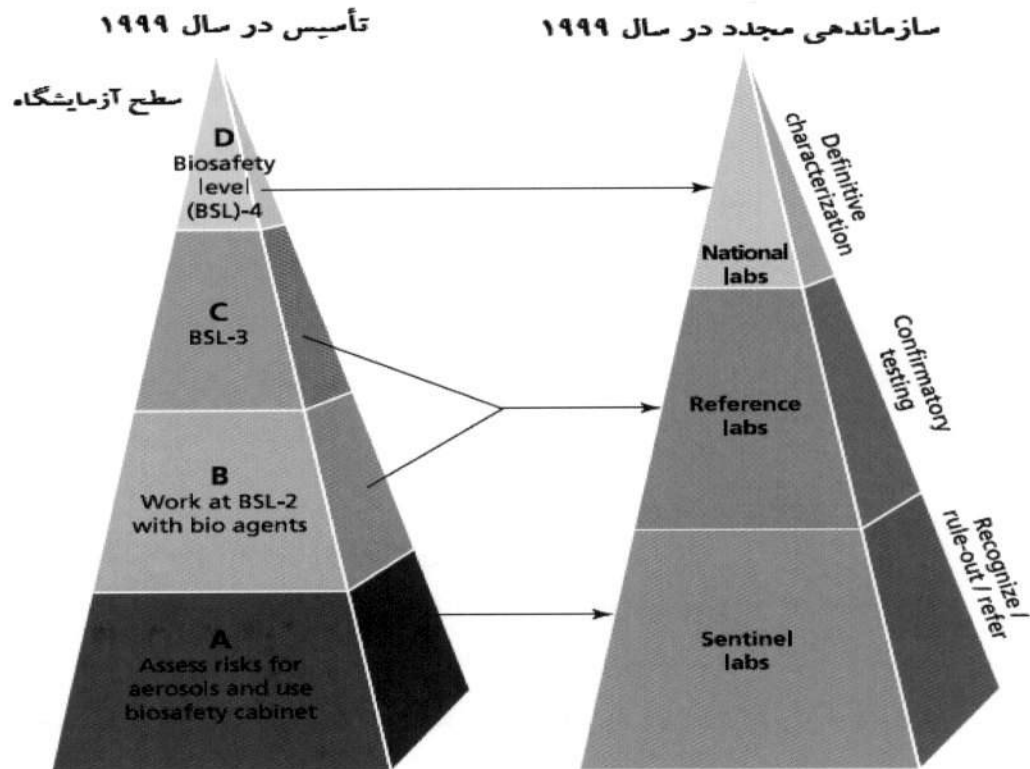
بررسی میکروسکوپی نمونه‌های رنگ آمیزی شده از مایعات بدن و استفاده از رنگ‌های ایمونوفلورسنت، اولین مدرک احتمالی وجود عفونت یرسینیا پستیس را مهیا می‌کند. این تشخیص از طریق **سرولوژی** مورد تأیید قرار می‌گیرد؛ اما به دلیل اینکه آزمایشات سرولوژی می‌تواند چندین روز به طول انجامد برای تشخیص‌های سریع مفید نیست. آزمایشات سرولوژی سطح آنتی‌بادی‌ها را نسبت به آنتی‌ژن‌های معین یرسینیا بررسی می‌کنند. این سطوح در مراحل اولیه بیماری، پایین است. اگر آنتی‌بادی‌های ضد کپسول باکتریایی (آنتی‌ژن F1)، چند هفته پس از عفونت در بیماری که سابقه واکسیناسیون طاعون نداشته حداقل چهار برابر شوند، تشخیص طاعون تأیید می‌شود.

### شیوه کار با نمونه‌های آزمایشگاهی

کار آزمایشگاهی روی کسانی که مشکوک به داشتن عفونت یرسینیا پستیس هستند باید در موسسات دارای ایمنی زیستی سطح ۲ و با استفاده از تجهیزات و امکانات استاندارد و اختصاصی صورت گیرد. برای مثال، پرسنل باید دستکش‌های جراحی، روپوش‌های محافظتی و پوشش‌های کفش بپوشند. پرسنل باید تلاش کنند تا از ایجاد و ترشح ذرات معلق در هوا جلوگیری کنند و در صورتی که امکان آزمایش درون کابین ایمنی زیستی سطح ۲ وجود ندارد از عینک‌ها و ماسک‌های محافظتی استفاده کنند.

یرسینیا پستیس در دسته بندی ای قرار می‌گیرد که بعنوان یک عامل تهدید جدی بالقوه برای ایمنی و بهداشت عمومی تلقی می‌شود، بنابراین شیوه کار با آن طبق دستورالعمل‌های خاصی قانونمند شده است. این دستورالعمل‌ها مقرراتی را برای آزمایشگاه‌هایی که با عوامل خاص مانند یرسینیا پستیس سروکار دارند وضع کرده‌اند که برخی از آن‌ها عبارتند از: ثبت کردن، ارزیابی‌های ریسک امنیتی، طرح‌های ایمنی، طرح‌های امنیتی، طرح‌های پاسخ‌گویی فوری، آموزش، نقل و انتقال، نگهداری سوابق، نظارت و بازرسی و اختطارها.

## شبکه پاسخگویی آزمایشگاهی ایالات متحده آمریکا



شکل ۴.۴ شبکه پاسخگویی آزمایشگاهی در سال ۱۹۹۹ توسط مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های آمریکا در جهت ایجاد یک سیستم پاسخگویی مؤثر ملی در برابر بیوتوررسم تأسیس شد. شبکه پاسخگویی آزمایشگاهی مجدداً در سال ۲۰۰۲ در آزمایشگاه‌های دیده بان، مرجع و ملی سازماندهی شدند.

آزمایشگاه‌های دیده بان (درجه A سابق) دربرگیرنده اکثر آزمایشگاه‌های بالینی با حداقل کنترل ایمنی زیستی درجه ۲ (BSL-2) هستند. این آزمایشگاه‌ها نمونه‌ها را دریافت می‌کنند، پاتوژن‌های عادی را حذف می‌کنند و برای آزمایشات بیشتر ارجاع می‌دهند. آزمایشگاه‌های مرجع (درجه B و C سابق) غالباً دربرگیرنده آزمایشگاه‌های بهداشت عمومی محلی یا ایالتی با تسهیلات کنترل ایمنی زیستی سطح ۳ هستند و به مواد شیمیایی و پروتکل‌های آزمایشی غیرعمومی دسترسی دارند. این آزمایشگاه‌ها آزمایشات تأییدی محدودی انجام می‌دهند و برای آزمایشات بیشتر ارجاع می‌دهند. آن‌ها آزمایشات شناسایی تشخیصی نیز انجام داده و برای آزمایشات بیشتر ارجاع می‌دهند.

آزمایشگاه‌های ملی (درجه D سابق) دارای تسهیلات کنترل ایمنی زیستی سطح ۴ هستند. آن‌ها جهت تعیین بالاترین درجه ویژگی‌های عامل، آزمایشات شناسایی قطعی را انجام می‌دهند.

در سال ۱۹۹۹ شبکه‌ای از آزمایشگاه‌ها توسط مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های ایالات متحده آمریکا- با مشارکت اداره فدرال تحقیقات و انجمن آزمایشگاه‌های بهداشت عمومی - با هدف هماهنگ ساختن کلیه آزمایشات تشخیصی بالینی جهت شناسایی رخداد‌های مشکوک به بیوتروریسم، تأسیس شد. شبکه پاسخگویی آزمایشگاهی (LRN<sup>۱</sup>)، آزمایشگاه‌های بهداشت عمومی را با آزمایشگاه‌های بیمارستان‌های خصوصی، بالینی و مرجع که معمولاً عوامل خاص مشکوک را برای تأیید به آزمایشگاه‌های بهداشت عمومی می‌فرستند، مرتبط کرد. این شبکه وابسته به همکاری داوطلبانه آزمایشگاه‌ها است. آزمایشگاه‌ها باید توانایی‌های خود را نسبت به مقررات ایمنی زیستی لازم برای انجام انواع تجزیه و تحلیل‌هایی که معمولاً توسط آزمایشگاه‌های دارای ایمنی زیستی درجه ۱ و ۲ (BSL-1 و 2) انجام می‌شد، ارزیابی کنند (۱).

شبکه پاسخگویی آزمایشگاهی براساس توانایی‌های آن به چهار دسته تقسیم شده بود: درجه A تا D. در سال ۲۰۰۲ شبکه پاسخگویی آزمایشگاهی مجدداً سازماندهی شد. هم‌اکنون تنها سه گروه آزمایشگاه وجود دارد: دیده بان (درجه A سابق)، مرجع (درجه B و C سابق) و ملی (درجه D سابق) (شکل ۴.۴).

آزمایشگاه‌های دیده‌بان می‌توانند آزمایش‌های استاندارد اولیه برای کنار گذاشتن یرسینیا پستیس<sup>۲</sup> (نه شناسایی قطعی) را انجام دهند. آزمایشگاه‌های دیده‌بان مشمول قانون ارتقای آزمایشگاه بالینی می‌شوند - آزمایشگاه‌های بالینی با وسایل و تجهیزات ایمنی زیستی سطح ۲. پروتکل‌های آزمایشگاه‌های دیده بان شامل رنگ آمیزی گرم، تست‌های سریع و سایر آزمایشات ساده مانند قدرت تحرک است. هدف، رد کردن عوامل حمله بیوتروریسمی است.

<sup>۱</sup> Laboratory Response Network (LRN)

<sup>۲</sup> Rule out

اکثریت این آزمایشگاه‌ها، انستیتوهای بالینی، آزمایشگاه‌های تشخیصی و بیمارستانی هستند. این آزمایشگاه‌ها نقشی کلیدی در کشف زود هنگام عوامل بیولوژیک دارند.

آزمایشگاه‌های مرجع توانایی و ظرفیت ایزوله کردن عامل و انجام آزمایش تأییدی را دارند و دربرگیرنده اکثر آزمایشگاه‌های بهداشت عمومی می‌شوند. از این آزمایشگاه‌ها انتظار می‌رود که شناسایی بیوشیمیایی گونه‌های بروسلا، فرانسسیلا، یرسینیا و باسیلوس را انجام دهند تا عوامل بیوتروریسمی مشخص شوند. آن‌ها باید حداقل دارای درجه ایمنی زیستی سطح ۲ و معمولاً سطح ۳ باشند. برخی از آزمایشگاه‌های مرجع ظرفیت خود را ارتقا داده‌اند تا بتوانند شناسایی فوری را نیز انجام دهند. آن‌ها باید دارای تجهیزات و روش‌های ایمنی زیستی سطح ۴ باشند. در آمریکا بیش از ۱۰۰ آزمایشگاه بهداشت عمومی محلی و ایالتی، آزمایشگاه‌های ارتش، دامپزشکی، کشاورزی و آزمایشگاه‌های آب و غذا به عنوان آزمایشگاه‌های مرجع وجود دارند. به علاوه، آزمایشگاه‌هایی در استرالیا، کانادا و انگلستان وجود دارند که به عنوان آزمایشگاه‌های مرجع خارج از ایالات متحده آمریکا فعالیت می‌کنند.

آزمایشگاه‌های ملی بالاترین درجه ایمنی زیستی (سطح ۴) و متخصصان مجرب را برای تشخیص عوامل میکروبی خطرناک و نادر دارند و شامل آزمایشگاه‌های تخصصی فدرال می‌شوند. اطلاعات ویژه درباره شبکه پاسخگویی آزمایشگاهی و پروتکل‌های آزمایشگاه ملی ایالات متحده آمریکا برای یرسینیا پستیس در دسترس عموم قرار داده نشده است.



## خلاصه سطوح ایمنی زیستی (BSL) توصیه شده برای عوامل عفونی

سطح ایمنی زیستی	عوامل	روش‌ها	تجهیزات ایمنی (موانع اولیه) <sup>۱</sup>	تسهیلات (موانع ثانویه) <sup>۲</sup>
۱	منجر به بیماری در افراد بزرگسال سالم نمی‌شود.	روش‌های میکروبیولوژیک استاندارد	لازم نیست	بنج باز
۲	می‌تواند باعث بیماری در انسان شود؛ خطر: خود تلقیح <sup>۳</sup> ، بلعیدن، مواجهه با غشای مخاطی	روش ایمنی زیستی سطح ۱ به اضافه: دسترسی محدود، علائم هشداردهنده خطرات زیستی، احتیاط در مورد «اشیای تیز»، راهنمای ایمنی زیستی جهت تشریح انجام ضدعفونی‌های لازم پسماندها یا سیاست‌های مراقبتی پزشکی	موانع اولیه: کابین های ایمنی زیستی <sup>۴</sup> دسته ۱ یا ۲ یا سایر ابزار کنترلی فیزیکی مورد استفاده برای دستکاری عواملی که موجب پاشیدن یا ایجاد ذرات معلق می‌شوند؛ تجهیزات حافظت شخصی <sup>۵</sup> ؛ در صورت لزوم، روبوش‌ها، دستکش‌ها و محافظ‌های صورت.	ایمنی زیستی سطح ۱ به اضافه: اتوکلاو
۳	عوامل بومی یا خارجی با پتانسیل انتقال ذرات معلق در هوا؛ بیماری ممکن است دارای علائم شدید یا	روش ایمنی زیستی سطح ۲ به اضافه: دسترسی محدود، ضدعفونی البسه آزمایشگاهی پیش از شستشو	موانع اولیه: کابین های ایمنی زیستی دسته ۱ یا ۲ یا سایر ابزار کنترلی فیزیکی مورد استفاده برای دستکاری همه تجهیزات	ایمنی زیستی سطح ۲ به اضافه: جداسازی فیزیکی از راهروهای الحاقی؛ دسترسی از طریق دو در؛ هوای مصرف شده را دوباره

<sup>1</sup> Safety Equipment (Primary Barriers)<sup>2</sup> Facilities (Secondary Barriers)<sup>3</sup> Auto-inoculation<sup>4</sup> Biosafety cabinets (BSCs)<sup>5</sup> Personal protection equipment (PPEs)

	مرگبار باشد		حفاظت شخصی: در صورت لزوم، روپوش‌ها، دستکش‌ها و محافظ‌های صورت	وارد چرخه هوا نکنید و آن را تخلیه نمایید؛ جریان هوای منفی در آزمایشگاه
۴	عوامل خارجی / خطرناکی که موجب بروز ریسک بالایی بیماری مرگبار می‌شوند.	روش ایمنی زیستی سطح ۲ به اضافه: تعویض لباس قبل از ورود، دوش گرفتن در هنگام خروج، ضد عفونی کردن همه چیز در هنگام خروج.	موانع اولیه: همه فرایندها باید در کابین‌های ایمنی زیستی دسته ۳ یا در کابین‌های ایمنی زیستی دسته ۱ یا ۲ و در ترکیب با لباس یکسره دارای مخزن هوا و فشار مثبت انجام شود.	ایمنی زیستی سطح ۳ به اضافه: ساختمان مجزا، یا ناحیه ایزوله شده، خروجی هوای اختصاصی، خلأ، و سیستم‌های ضد عفونی

### فصل پنجم: درمان

زاخاری و جیم پس از صرف شام همراه با خانواده باز هم درباره طاعون صحبت کردند. زاخاری گفت: «خیلی جالب است که برای بروز طاعون خیارکی تنها لازم است به طور متوسط ۱۰ میکروارگانیزم *یرسینیا پستیس* به بدن حمله کند. اما اینکه بدن ما برای کشتن اولین باکتری‌ها از ترشحات سایر باکتری‌ها استفاده می‌کند نیز به همان اندازه جالب است. می‌دانم که این مجموعه‌هایی طبیعی از اتفاقات است که میلیون‌ها سال به وقوع پیوسته است. این رقابت به حفظ تعادل بین میکروب‌ها و میکروارگانیزم‌های بزرگ‌تر مانند انسان‌ها کمک می‌کند. باور این امر دشوار است که تنها کمتر از یک قرن پیش روش‌های کمی برای مبارزه با بیماری‌های باکتریایی وجود داشت. تا زمانی که یکی از نزدیکانت برای درمان به آنتی‌بیوتیک‌ها نیاز پیدا نکند، قدر آن‌ها را نمی‌دانی».

### درمان‌های اولیه برای طاعون

**آنتی‌بیوتیک‌ها** از زمان کشف و پیشرفت در سال‌های ۱۹۴۰، سردمدار مبارزه با اثرات بیماری‌های باکتریایی بوده‌اند. با این وجود مردم قبل از استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها، درمان‌های غیرعادی و خاصی را بکار می‌بستند. برخی از این درمان‌ها از جمله استفاده از سیر و ترکیبات نقره برای دفع عفونت باکتریایی براساس علم پزشکی بومی بوده که طی نسل‌ها منتقل شده است. برخی دیگر مانند تصفیه هوا با رزماری و آویشن براساس مشاهدات عادی انسان‌ها بوده که برخی اوقات منجر به نتایج اشتباه می‌شده است.

قبل از کشف و مطالعه میکروارگانیزم‌هایی مانند باکتری، تفکر پزشکی اروپایی بر مبنای آنچه که یک تاریخ‌دان ایتالیایی به نام کارلو سییولا «پارادایم هوای مسموم» (هوای مسموم به جو سنگین و مه‌آلود اشاره دارد) می‌نامید بنا شده بود. تصور می‌شد که سرایت از طریق قرار

گرفتن در معرض هوای ناسالم و «فاسد» صورت می‌گیرد اما ماهیت دقیق این تأثیر خطرناک مشخص نبود.

در سال‌های ۱۶۰۰، مقامات شهری سویل اسپانیا مردم را وادار کردند که خیابان‌ها را تمیز کنند، البسه و ملحفه‌های تخت بیماران را بسوزانند و افرادی را که به وضوح بیمار بودند از سایرین جدا کنند. این مقامات توصیه کردند که جهت تصفیه هوا از رزماری و آویشن استفاده شود. بکار بستن انواع مختلف این تکنیک‌ها تا به امروز در برخی محیط‌های بیماری ادامه دارد؛ برای مثال سوزاندن همانند استریلیزه کردن است و جداسازی افراد بیمار از سایرین دقیقاً یکی از روش‌های قرنطینه است.

ما امروزه می‌دانیم که انتقال و پیشگیری از بیماری با شرایط بهداشتی ارتباط دارد. یک محیط پاکیزه احتمال انتشار ارگانسیم‌های بیماری را از حیوانات به انسان‌ها و از انسان‌ها به انسان‌ها کاهش می‌دهد. به همین دلیل است که برخی از درمان‌های اولیه طاعون مانند حمام کردن در ادرار انسان، مالیدن مدفوع انسان به بدن و قرار دادن حیوانات مرده در خانه (که «تعفن» نامیده می‌شد) به نظر عجیب می‌رسد. استفاده از زالو یک مکانیسم رایج برای درمان بسیاری از بیماری‌ها بوده است. نوشیدن طلای ذوب‌شده و زمردهای تقویت‌شده نیز تجویز می‌شده است ولی معمولاً منجر به مرگ می‌شده است. برخی پیشنهادات مانند خوردن انجیر قبل از ساعت ۶ صبح، تکه‌تکه کردن یک مار به صورت روزانه، خوابیدن در سمت چپ تخت یا نخوابیدن در طول روز، هیچ‌گونه توجه پزشکی ندارد و احتمالاً درمان‌های خانگی بوده است.

مردم با هر سبک زندگی در پی راه‌هایی هستند که خود را از ابتلا به بیماری محافظت کنند. دزدان قبرستان برای جلوگیری از ابتلا به طاعون خیارکی خودشان، البسه و اشیای مسروقه خود را با سرکه سیر می‌شستند. کشیشان فرانسوی قرون وسطی برای محافظت از خود در برابر طاعون خیارکی علاوه بر توسل به دعا از سیر نیز استفاده می‌کردند. برخی مردم فکر می‌کردند که قدرت قهوه به قدری زیاد است که طاعون را درمان می‌کند.

در زمان طغیان طاعون در سال‌های ۱۶۶۴ تا ۱۶۶۵، گیدئون هاروی یکی از فیزیولوژیست‌های مشهور کتابی را با نام «توصیه‌هایی برای مقابله با طاعون» منتشر کرد که در آن نوشیدن قهوه به مقدار بسیار زیاد توصیه شده بود. اثر منتشرشده ریچارد بردلی در سال ۱۷۲۱ به نام خاصیت و استفاده از قهوه با نگاهی بر طاعون و سایر بیماری‌های عفونی؛ همراه با ملاحظات جالب توجه، نیز قهوه را یکی از عوامل مؤثر در پیشگیری از طاعون معرفی کرد. صحت ادعاهای هاروی و بردلی ثابت نشد اما مصرف قهوه در بین مردم افزایش یافت.



شکل ۵.۱ در طول قرون وسطی (۵۰۰ تا ۱۵۰۰ میلادی) طاعون تهدید وحشتناکی علیه جان انسان‌ها بود. این بیماری جان تعداد بسیار زیادی از مردم را گرفت و جمعیت اروپا را ویران ساخت. کسانی که توانایی مالی خوبی داشتند معمولاً در زمان گرم‌تر شدن هوا که به آن «فصل طاعون» می‌گفتند، شهرها را ترک می‌کردند. این تصویر طاعون لندن در سال ۱۶۶۵ میلادی است که ده‌ها هزار انسان را به کام مرگ کشید.

## درمان فعلی

در صورت عدم درمان طاعون، این بیماری به سرعت منجر به مرگ می‌شود. هر ساله تقریباً ۱۴ تا ۱۷ درصد موارد ابتلا به طاعون در ایالات متحده آمریکا منجر به مرگ می‌شود. با این وجود اگر درمان به سرعت انجام گیرد از هر ۶ بیمار، ۵ بیمار زنده خواهد ماند. زاخاری گفت: «پدرم شانس زنده ماندن خود را با رفتن به بیمارستان بدون اتلاف وقت افزایش داد». او به پرسنل پذیرش بیمارستان اطلاع داد که با توجه به علائم و تماسی که با کک‌ها داشته احتمال دارد مبتلا به طاعون خیارکی شده باشد. به دلیل اینکه پدر زاخاری مشکوک به ابتلا به طاعون بود، به سرعت قرنطینه شد و به دپارتمان‌های محلی و ایالتی اطلاع داده شد. درمان با آنتی‌بیوتیک شانس وقوع مرگ را به کمتر از ۵ درصد کاهش می‌دهد.

استرپتومایسین، درمان مطلوب برای بیماری است و باید به محض بستری شدن بیمار در بیمارستان آغاز شود. جنتامایسین، کلرامفنیکل، تتراسایکلین و تری‌متوپریم - سولفامتو کسازول، دیگر آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر هستند. داکسی‌سایکلین نیز برای درمان طاعون مورد استفاده قرار می‌گیرد و از طرف اداره غذایی و دارویی آمریکا (FDA) تأیید شده است. ریفامپین، آزترونام، سفنازیدیم، سفوتتان و سفازولین از دیگر آنتی‌بیوتیک‌هایی هستند که مؤثر نخواهند بود و نباید برای درمان طاعون مورد استفاده قرار گیرند. کارگروه پدافند غیرعامل نیز به اتفاق آرا توصیه‌هایی را برای درمان طاعون ریوی در طول حمله بیوتروریستی تنظیم کرده است. خلاصه این توصیه‌ها در جدول ۵.۱ نشان داده شده است.



شکل ۵.۲ یک داروساز در حال ساختن استرپتومایسین است، آنتی بیوتیکی که در سال ۱۹۴۳ ساخته شد. استرپتومایسین درمان مطلوب طاعون است.

پزشک بیمار با توجه به عواملی چون سن، سلامت عمومی و سابقه پزشکی بیمار، درمان مخصوص برای طاعون را تعیین خواهد کرد. توانایی بیمار در تحمل داروها، فرایندها یا درمان‌های خاص نیز مد نظر قرار خواهد گرفت. در همه موارد، بیمار بستری و قرنطینه شده و مورد درمان فوری با آنتی بیوتیک قرار می‌گیرد. قرنطینه به مدت ۴۸ ساعت پس از شروع درمان با آنتی بیوتیک یا منفی بودن کشت‌های باکتریایی ادامه می‌یابد. در تمام مدت تماس با فرد مبتلا باید دستکش به دست داشت و پرسنل بیمارستان نباید در تماس با هیچ یک از مایعات بدن (ادرار، خلط، بزاق، خون و منی) قرار گیرند.

### درمان طاعون ریوی

درمان طاعون ریوی با درمان سایر اشکال طاعون متفاوت است زیرا از طریق ریزقطرات (مانند سرفه و عطسه) از فردی به فرد دیگر قابل سرایت و پخش شدن است. پرسنل بیمارستان

باید در هنگام مراقبت از بیماران مشکوک به طاعون یا مبتلا به طاعون بسیار مراقب و هوشیار باشند. بیماران مبتلا به طاعون ریوی تا ۴۸ ساعت پس از مصرف آنتی‌بیوتیک‌های مناسب و نمایان ساختن نشانه‌های بهبودی، باید در قرنطینه شدید تنفسی باشند. با توجه به اقدامات احتیاطی در مورد قرار گرفتن در معرض ریز قطرات، بیمار باید در یک اتاق خصوصی بستری شود و هر کس که وارد اتاق می‌شود از ماسک جراحی استفاده کند، خصوصاً اگر در فاصله یک متری بیمار می‌ایستد. به علت اینکه انتقال می‌تواند از طریق تماس با عارضه‌های پوستی طاعون (مانند آبسه‌ها و خیارک‌های آبدار) رخ دهد، بنابراین در صورت وجود چنین عارضه‌هایی باید اقدامات احتیاطی را در مورد زخم و پوست رعایت کرد.

اگر فردی در معرض یرسینیا پستیس معلق در هوا یا در تماس فیزیکی نزدیک با یک بیمار مبتلا به طاعون ریوی قرار گرفت باید برای اجتناب از ابتلا به بیماری مورد درمان آنتی‌بیوتیک قرار گیرد که به آن پروفیلاکسی پس از تماس برای جلوگیری از بیماری گویند. افرادی که باید این اقدام احتیاطی را انجام دهند شامل خانواده و پرسنل بهداشتی - درمانی هستند. کلیه درمان‌ها با آنتی‌بیوتیک باید به مدت هفت روز از تاریخ آخرین تماس با ارگانسیم یا بیمار مبتلا ادامه یابند.

### پاکسازی سطوح محیطی

از تاریخ ۱۱ سپتامبر ۲۰۰۱، مقامات دولتی درباره استفاده احتمالی تروریست‌ها از باکتری‌هایی چون سیاه‌زخم و طاعون به عنوان سلاح‌های بیولوژیک نگران بوده‌اند. مسئولان اجرای قانون حق دارند که سطوح محیطی مشکوک به آلودگی با این ارگانسیم‌ها را آزمایش کنند. یرسینیا پستیس نمی‌تواند برای مدت زیادی روی اکثر سطوح خارجی زنده بماند. با این وجود برخی سطوح از این قاعده مستثنا هستند. مشخص شده است که سلول‌های یرسینیا پستیس حداکثر تا ۶ ساعت روی استیل، ۷ ساعت روی شیشه، ۲۴ ساعت روی پلی‌اتیلن و ۱۲۰ ساعت روی کاغذ زنده می‌مانند. مواد شیمیایی تجاری بسیار کمی مخصوص از بین بردن این ارگانسیم وجود دارد. این نوع نمونه‌ها باید در آزمایشگاه ملی یا مرجع آزمایش شوند.



جدول ۵.۱ توصیه‌های کارگروه پدافند غیر عامل برای پروفیلاکسی با آنتی‌بیوتیک پس از تماس در زمان طغیان طاعون ریوی به دنبال یک رویداد بیوتورویستی

انتخاب‌ها بر اساس گروه بیمار	توصیه‌های درمانی*
بزرگسالان: انتخاب- های ارجح	داکسی‌سایکلین، ۱۰۰ میلی‌گرم، خوراکی: روزی دو بار به مدت ۷ روز T <sub>1</sub> F یا سیپروفلوکساسین، ۵۰۰ میلی‌گرم، خوراکی: دو بار در روز به مدت ۷ روز F§
بزرگسالان: انتخاب جایگزین**	کلرامفنیکل، ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، خوراکی: ۴ بار در روز به مدت ۷ روز T <sub>1</sub> T
کودکان: انتخاب- های ارجح	داکسی‌سایکلین: اگر >۴۵ کیلوگرم، طبق دوز بزرگسالان؛ اگر <۴۵ کیلوگرم، ۲.۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم داده شود، خوراکی: دو بار در روز به مدت ۷ روز T یا سیپروفلوکساسین، ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، خوراکی: دو بار در روز به مدت ۷ روز (حداکثر دوز روزانه، ۱ گرم) §
کودکان: انتخاب جایگزین**	کلرامفنیکل، ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، خوراکی: ۴ بار در روز به مدت ۷ روز (حداکثر دوز روزانه، ۴ گرم) T <sub>1</sub> T §§
*این توصیه‌ها مورد توافق کلیه اعضای کارگروه پدافند غیرعامل قرار گرفت و لزوماً مورد تأیید اداره مواد غذایی و دارویی آمریکا نیست. با وجود اینکه این توصیه‌ها مربوط به مرحله پیشگیری پس از تماس است اما می‌توان از آن‌ها برای درمان موارد طاعون در مکان‌هایی که تعداد بیماران بسیار زیاد است و امکان تزریق وریدی آنتی‌بیوتیک برای همه وجود ندارد استفاده کرد (اما درمان باید به جای ۷ روز، ۱۰ روز ادامه یابد).	
T <sub>1</sub> تتراسایکلین را با دوز ۱۰ تا ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر روز در دوزهای ۲ تا ۴ قسمتی می‌توان جایگزین داکسی‌سایکلین کرد.	
F مناسب برای زنان باردار. با وجود اینکه استفاده از داکسی‌سایکلین موجب مسمومیت مرگبار و استفاده از دسته تتراسایکلین اثرات سمی بر روی کبد زنان باردار دارد اما این	

کار گروه استفاده از داکسی‌سایکلین یا سیپروفلوکساسین را برای پیشگیری پس از تماس برای زنان باردار یا درمان در مکان‌های مملو از بیمار توصیه کرده است.

§ سایر فلوروکینولون‌ها را نیز می‌توان با دوزهای متناسب با سن جایگزین کرد.

\*\*تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول (۴۰ میلی‌گرم سولفا/کیلوگرم/روز به مدت هفت روز و روزانه در دو دوز به صورت خوراکی) نیز برای پیشگیری پس از تماس برای کودکان کمتر از هشت سال و زنان باردار توصیه شده است.

†† غلظت باید بین ۵ تا ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر باشد؛ غلظت‌های  $>25$  میکروگرم بر میلی‌لیتر موجب کاهش قابل بازگشت مغز استخوان می‌شود. فرمول خوراکی آن تنها در خارج از ایالات متحده آمریکا موجود است.

§§ طبق عقیده کار گروه، کودکان کمتر از دو سال نباید کلرامفنیکل دریافت کنند.

**ضد عفونی کننده غیرسمی، طاعون خیارکی را می‌کشد**

آزمایشگاه‌های بیوتکنولوژی آمریکا یک ماده ضد عفونی کننده به نام ۳۲- ASAP-AGX دارند که توسط آژانس حفاظت محیط زیست (EPA) برای استفاده بر علیه باکتری‌های گرم منفی مانند *یرسینیا پستیس* تأیید شده است.

محققان آمریکا علاقه‌مند بودند که بدانند اثر این ماده ضد عفونی روی *یرسینیا پستیس* چگونه است. این آزمایش در یک آزمایشگاه با ایمنی زیستی سطح ۳ انجام شد و هدف آن آزمایش اثر این ماده ضد عفونی کننده بر غلظت ۸۱ میلیون باکتری در هر میلی‌لیتر بود، دوزی که ۱۶۰ بار بیشتر از ۵۰۰۰۰۰ باکتری در هر میلی‌لیتر که معمول دوز آزمایشگاهی (که در لوله آزمایشگاهی انجام می‌شود) است. حتی با این حجم از باکتری نیز همه باکتری‌ها در کمتر از ۲ دقیقه کشته شدند. کیت مولر، نایب رئیس آزمایشگاه‌های بیوتکنیک آمریکا اعلام کرد که «۳۲- ASAP-AGX (با شماره ثبت ۲-۷۳۴۹۹ در EPA) توسط EPA برای استفاده علیه باکتری‌های گرم منفی تأیید شده بود و *یرسینیا پستیس* هم یک باکتری گرم منفی است. ما می‌خواستیم محدودیت‌های ظرفیت این محصول را آزمایش کنیم و از نتایج بسیار راضی هستیم.»

یکی دیگر از وجوه ویژه این ماده، بی‌رنگ و بی‌بو بودن آن است. مولر اشاره کرد که «برخلاف سایر مواد ضد عفونی کننده، ۳۲- ASAP-AGX اثرات سمی ندارد و می‌توان از آن در حضور بزرگسالان و نیز کودکان استفاده کرد. این محصول موجب سوزش و آزار پوست، چشم‌ها، بینی یا ریه‌ها نمی‌شود.»

به نظر می‌رسید که این محصول در مکان‌های مختلف صنعتی و پزشکی بسیار مفید بوده است. مولر گفت که «تا به امروز این محصول همه سوبه‌های کلیه باکتری‌هایی را که تا به حال روی آن‌ها آزمایش شده از بین برده است. این ماده تأییدیه EPA را جهت استفاده در برابر اکثر باکتری‌های کشنده شامل گرم منفی، گرم مثبت و حتی پاتوژن‌های بیمارستانی (مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها) به دست آورده است. این محصول به عنوان یک ماده ضدعفونی‌کننده سطوح جهت استفاده عمومی در طیف وسیعی از اماکن، از جمله خانه‌ها، بیمارستان‌ها و تأسیسات پزشکی مورد تأیید قرار گرفته است.»



### فصل ششم: پیشگیری

چند روش پایه‌ای و اولیه وجود دارد که می‌تواند در پیشگیری از طاعون مؤثر باشند. برای جلوگیری از انتشار یا انتقال باکتری طاعون باید حاملان یا ناقلان بیماری تحت کنترل قرار گیرند. این بدان معنا است که جوندگان و کک‌های آن‌ها هدف ما هستند. برای اینکه مانع از این شویم که کک‌ها میزبان جدیدی برای تغذیه پیدا کنند باید قبل از اینکه جمعیت جوندگان را از بین ببریم و یا همزمان با این کار، کک‌ها را نابود کنیم. به علاوه، واکسیناسیون یا پروفیلاکسی با آنتی‌بیوتیک‌ها برای افرادی که در معرض تماس با کک‌های جوندگان آلوده بوده‌اند توصیه می‌شود. یکی از راه‌حل‌های بلندمدت ممکن، تغییر در شرایط بهداشتی است که موجب از بین رفتن پناهگاه یا مواد غذایی برای جوندگان ناقل می‌شود. کشتن همه این موجودات و کک‌هایی که حامل این ارگانیسم‌ها هستند کاربردی و مطلوب نخواهد بود.

### روش‌های اولیه پیشگیری

در گذشته بسیاری از همان انواع درمان‌هایی که تصور می‌شد برای درمان طاعون مفید هستند، گاهی برای پیشگیری از آن نیز استفاده می‌شد. بنابراین باور که بیماری از طریق هوا منتشر می‌شود، بسیاری از اقدامات پیشگیرانه به نحوی با «رایحه‌ها» ارتباط داشتند. تصور بر این بود که در صورت به همراه داشتن دسته گل یا استفاده از عطرهایی با بوهای تند، فرد از ابتلا به بیماری در امان خواهد بود. مردم معتقد بودند که همراه داشتن طلسم خوش‌شانسی بیماری را از آن‌ها دور می‌کند اما هیچ نشانه‌ای وجود ندارد که نشان دهد این طلسم چه بوده است. تصور می‌شد که دود پیپ‌ها، بیماری را دور می‌کند.

از سال ۱۳۵۰ میلادی به بعد، بیماران مبتلا به طاعون را در مکان‌هایی به نام بیمارستان طاعونی‌ها نگهداری می‌کردند تا از بقیه مردم جدا باشند. کشتی‌هایی که از مناطق آلوده به طاعون می‌آمدند، به مدت ۴۰ روز قرنطینه می‌شدند تا زمانی که بیماری خاموش شود.

### روش‌های امروزی پیشگیری

تقریباً همه بروشورها، مجلات، جزوه‌های پزشکی یا وب‌سایت‌هایی که درباره طاعون است، توصیه‌هایی یکسان برای پیشگیری از آن ارائه می‌دهند. جهت کاهش ریسک ابتلا به طاعون باید منابع غذایی و لانه‌های احتمالی جوندگان نابود شود. باید از ورود جوندگان به خانه‌ها، ساختمان‌ها و انبارهای خوراکی دام جلوگیری شود.

مواد شیمیایی که کک‌ها و جوندگان را می‌کشد، مؤثر هستند اما می‌توانند برای سلامت انسان‌ها خطرناک باشند پس معمولاً باید توسط متخصصان آموزش دیده بکار گرفته شوند. در صورت لزوم، متخصصان آموزش دیده‌ای که می‌توانند محموله‌های کشتی را ضدعفونی کنند، باید کشتی‌ها و اسکله‌ها را کنترل کنند. افراد هرگز نباید حیوانات وحشی مانند رت‌ها، گربه‌ها، خرگوش‌ها و سنجاب‌ها را لمس کنند خصوصاً اگر این حیوانات در کانون‌های شناخته شده طاعون باشند. بهتر است از دست زدن به همه حیوانات بیمار یا مرده پرهیزید. شکارچیان باید همیشه دستکش به دست داشته باشند. حیوانات خانگی باید هر هفته با پودر ضد کک درمان شوند (خصوصاً در مناطقی که در آنجا طاعون وجود دارد).

مردم باید از مناطقی که موش‌های بندر در آنجا وجود دارند و یا احتمال وجود آن‌ها در آن زیاد است، دوری کنند. اگر کسی حدس می‌زند که در معرض تماس با کک‌های جوندگان قرار گرفته باید البسه، کفش‌ها و همه تجهیزات خود را آغشته به مواد دورکننده حشرات که حاوی پرمترین است بکند. پرمترین یک حشره‌کش شیمیایی با طیف‌های گسترده است و شبیه به پایترین که یک حشره‌کش طبیعی است می‌باشد. پرمترین روی پوست بی‌اثر است ولی روی البسه و تجهیزات بسیار مؤثر و پایدار است.

برای پوست و البسه باید از دورکننده‌های حشراتی که حاوی دای‌ای‌تی<sup>۱</sup> هستند استفاده کرد. با این وجود به دلیل اینکه دای‌ای‌تی سمی است تنها باید از ترکیب‌هایی که تنها حاوی حدود ۳۰٪ دای‌ای‌تی هستند استفاده کرد. محصولات حاوی دای‌ای‌تی را نباید در مورد کودکان زیر دو ماه یا زنان باردار و یا زنانی که در دوران شیردهی هستند بکار برد. دای‌ای‌تی جهت استفاده مستقیم روی پوست انسان طراحی شده و برای دور کردن حشرات است نه کشتن آن‌ها. دای‌ای‌تی در سال ۱۹۴۶ میلادی توسط ارتش ایالات متحده آمریکا ساخته شد و در سال ۱۹۵۷ میلادی برای استفاده عموم ثبت شد.

### زندگی در مراتع، محل پرسه‌زدن راسوها و سگ‌های چمنزار

در بهار سال ۲۰۰۷، مرکز کنترل بیماری‌های ایالات متحده آمریکا رسماً اعلام کرد که سگ‌های چمنزار دم سیاه<sup>۲</sup> در مراتع ملی بوفالو در جنوب غربی داکوتای جنوبی آلوده به ارگانسم طاعون شده‌اند. این سگ‌های چمنزار طعمه راسوهای پاسبان در حال انقراض هستند. راسو یکی از نادرترین پستانداران در آمریکای شمالی است و آزادسازی مجدد موفقیت‌آمیز آن در منطقه به عنوان یک موفقیت اکولوژیک اعلام شد. رابطه بین راسوها و سگ‌های چمنزار مهم است زیرا سگ‌های چمنزار بسیاری از اعضای اکوسیستم چمنزار از جمله راسو را در برمی‌گیرند. راسوها از انفجار جمعیتی سگ‌های چمنزار و نابودی مراتع جلوگیری می‌کنند.

<sup>۱</sup> N,N-diethyl-m-toluamide (DEET)

<sup>۲</sup> Black-tailed prairie dogs



شکل ۶.۱ تکنیسین‌های پارک ملی غار بادی در داکوتای جنوبی در تلاش برای کشتن کک‌ها و پیشگیری از انتشار طاعون، درون نقب‌های سگ‌های چمنزار حشره‌کش می‌باشند.

زیست‌شناسان با واکسیناسیون راسوها با یک واکسن آزمایشی به بقای راسوها در طول مدت این طغیان کمک می‌کنند. این واکسن در اصل توسط ارتش آمریکا برای انسان‌ها ساخته شده بود. بیش از ۴۰ راسو به دام انداخته و واکسینه شده است که این اقدام یک ماه بعد به صورت تقویتی تکرار شد. مرکز ملی بهداشت حیات وحش در مدیسون ویسکانسین مشغول تحقیق بر روی یک واکسن خوراکی هستند که بتوان آن را درون طعمه‌ها قرار داد تا نیاز به گرفتن و تماس با حیوانات کاهش یابد (۱).

پارک ملی غار بادی با مراتع ملی بوفالو فاصله زیادی ندارد. به دلیل اینکه طاعون در فاصله ۲۵ مایلی از پارک دیده شده است، احتمال آلوده شدن گردشگران و حیات وحش وجود داشته است. پرسنل پارک ملی که با آژانس‌های دولتی دیگری همکاری می‌کردند، در تلاش برای جلوگیری از این تهدید بالقوه بهداشت عمومی، در حدود ۱۱۰۰ هکتار از لانه‌های سگ‌های چمنزار را سمپاشی کردند. کارکنان برای تکمیل این کار در یک بازه ۱۰ هفته‌ای از



موتورسیکلت‌های چهارچرخ استفاده کردند. این تکنیک سمپاشی در سایر مناطق کشور از جمله مونتانا نیز مؤثر واقع شد (۲).

بهرتر است کسانی که در معرض تماس با حیوانات آلوده به باکتری طاعون بوده‌اند یا کسانی که مجبور بودند در منطقه‌ای که طاعون در آن وجود داشته حضور داشته باشند، پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی را آغاز کنند. داکسی‌سایکلین یا تتراسایکلین یا هر کدام از سولفونامیدها توصیه می‌شود.

در ژوئن ۲۰۰۷ حدود ۲ میلیارد رت به شهرک‌های اطراف دریاچه دانگینگ در چین حمله کردند. خانه‌های این منطقه قبل از این حمله گرفتار سیل شده بودند. گرم‌شدن زمین نیز یکی از دلایل افزایش رت‌ها در جنگل‌ها بود. این رویدادها موجب شد که وزارت بهداشت چین، یک طرح واکنش فوری در مورد پیشگیری از طاعون موش‌ها چاپ کرد. این طرح، طاعون را به چهار گروه تقسیم می‌کرد که دامنه آن از «به‌شدت جدی» تا «عادی» در نوسان بود و مطابق با آن دپارتمان‌های مربوطه موظف بودند که یک فرمان ملی دارای فوریت در مورد طاعون تنظیم کنند و در هنگام وقوع وضعیت «به‌شدت جدی» با آژانس‌های مختلف همکاری کنند.

#### طاعون خیارکی در سان‌فرانسیسکو (۱۹۰۰ تا ۱۹۰۹ میلادی)

در مارس ۱۹۰۰ کالبدشکافی یک مرد چینی در سان‌فرانسیسکو کالیفرنیا، ارگانسم‌هایی را شبیه به آنچه موجب طاعون می‌شود نشان داد. با وجود نگرانی‌های آشکار مقامات دولتی در مورد تهدید بالقوه این مساله برای بهداشت عمومی، مسائل سیاسی مانع از اقدام فوری در این زمینه شد. در آن زمان احساسات ضدچینی بسیار شدید بود. بسیاری از سفیدپوستان از مهاجران چینی تنفر داشتند زیرا آن‌ها را دلیل اصلی عدم وجود کار برای کارگران آمریکایی می‌دانستند.

مقامات سان‌فرانسیسکو به دلیل وجود طاعون در جسد یک مرد، تصمیم گرفتند که محله چینی‌ها را قرنطینه کنند، بخشی از شهر که اکثر جمعیت چینی در آنجا زندگی می‌کردند. هم شهروندان چینی و هم اعضای جامعه تجاری به این تصمیم اعتراض کردند اما صاحبان تجارت بیشتر نگران اثرات وجود طاعون

در شهر بر روی تجارت بودند نه حقوق چینی‌ها. مقامات به قرنطینه پایان دادند اما نظارت و بازرسی همه خانه‌های محله چینی‌ها آغاز شد. متأسفانه مشخص شد که دو نفر دیگر نیز در اثر ابتلا به طاعون مرده‌اند.

در این مقطع، مقامات رسماً اعلام کردند که طاعون در سان‌فرانسیسکو شیوع یافته است. وقتی فرماندار کالیفرنیا از تأیید این اعلامیه رسمی سر باز زد، افسر پزشکی ارتش ایالات متحده برای تصویب قوانینی که موجب توقف طاعون شود حکم ریاست جمهوری را دریافت کرد.

هنوز هم مقامات ایالتی وجود مشکل را نپذیرفته بودند و در همین اثنا موارد دیگری از ابتلا به طاعون کشف شد. در سال ۱۹۰۳ با انتخاب فرماندار جدید تلاش متمرکزی جهت کمک به هیأت بهداشتی برای پایان دادن به این اپیدمی صورت گرفت. تا ۲۹ فوریه ۱۹۰۴ با مرگ یک زن از کنکورد کالیفرنیا در اثر طاعون، اپیدمی پایان یافت - حداقل به طور موقتی. ۱۲۱ مورد در شهر سان‌فرانسیسکو و ۵ مورد خارج از این شهر و نیز مجموع ۱۲۲ مورد مرگ در اثر ابتلا به طاعون گزارش شد.

در سال ۱۹۰۲ دوباره چند مورد ابتلا به طاعون گزارش شد اما آمادگی سان‌فرانسیسکو و سایر شهرها برای مقابله با طاعون در این زمان بیشتر بود. مقامات به کسانی که موش‌های آلوده را کشته یا گرفته بودند، پاداش داد. بعدها دیگر شهرها و ایالات نیز برای کمک به کنترل طغیان‌های طاعون از این روش که مؤثر واقع شده بود، استفاده کردند.



شکل ۶.۲ شکارچیان موش، مانند این مرد در نیویورک در سال ۱۹۰۸، از موش خرماها برای گرفتن و کشتن موشها استفاده می‌کردند.

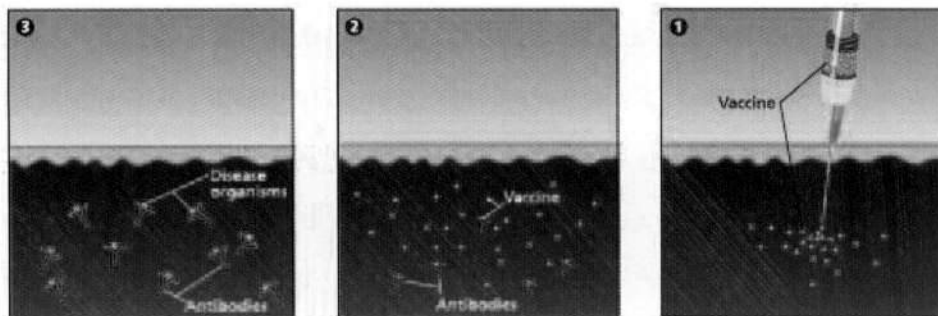
### واکسیناسیون

در حال حاضر هیچ واکسنی در برابر طاعون در ایالات متحده آمریکا وجود ندارد. یک واکسن تأییدشده تا سال ۱۹۹۹ میلادی وجود داشت که تولیدکننده آن به دلایل اقتصادی تولید آن را متوقف کرد. این واکسن برای مقابله با طاعون خیارکی منتقل شده از طریق گزش کک استفاده می‌شد و از طاعون ریوی پیشگیری نمی‌کرد. با وجود اینکه اطلاعات موجود درباره میزان تأثیرگذاری این واکسن محدود است اما به نظر می‌رسد که بر روی پرسنل نظامی در طول جنگ ویتنام مؤثر بوده است. این واکسن در برابر آنتی‌ژن کپسولی F1 آنتی‌بادی تولید می‌کند. در حال حاضر، هدف پیشرفت‌های جدید در زمینه تولید واکسن، استفاده از سویه‌های تضعیف‌شده و زنده باکتری (یرسینیا پستیس) یا تولید واکسن‌هایی که مولکول‌های

خاصی را بر روی سطح سلولی باکتری طاعون هدف قرار می‌دهند (این مورد اخیر رایج‌تر است) می‌باشد.

در ژانویه ۲۰۰۳، وزارت دفاع ایالات متحده آمریکا یک قرارداد ۸ میلیون دلاری با شرکت ایمنی‌درمانی پیشرو که در نیدهام ماساچوست به ثبت رسیده بود تنظیم کرد تا یک واکسن خوراکی برای مقابله با یرسینیا پستیس و باسیلوس آنتراسیس که عامل بروز سیاه‌زخم است، بسازد. این واکسن برای حمایت سریع از پرسنل نظامی در برابر این دو عامل بالقوه جنگ بیوشیمیایی ساخته می‌شود. این شرکت علاوه بر طراحی این واکسن به انجام کلیه تحقیقات آزمایشگاهی قبل از آزمایش بر روی انسان نیز می‌پردازد.

یک شرکت محصولات دامپزشکی به نام هسکا در شماره مارس ۲۰۰۳ مجله واکسن، تحقیقی را درباره واکسنی منتشر کرد که از انتشار طاعون در حیوانات ممانعت می‌کند. این شرکت قبلاً در پروژه‌ای بر روی یک واکسن آزمایشی که از بروز طاعون در سگ‌های چمنزار پیشگیری می‌کند با بخش تحقیقات مرکز ملی سلامت حیات وحش ایالات متحده آمریکا همکاری کرده بود. تکنیک مورد استفاده در واکسن جدید همان تکنیک مورد استفاده در واکسنی است که برای ایمن کردن موش‌ها در برابر طاعون به کار بسته شده بود. طراحی این تحقیق به منظور تولید واکسن خوراکی برای حیوانات وحشی است که بتوان آن را در طعمه‌های مخصوص جونندگان جاسازی کرد.



شکل ۶.۳ مصنوعیت واکسن. مرحله ۱: آنتی‌ژن‌های مخصوص ارگانسیم عامل بیماری به درون بدن تزریق می‌شوند (واکسن). مرحله ۲: آنتی‌بادی‌ها برای مقابله با آنتی‌ژن در بدن شکل می‌گیرند (واکسن، آنتی‌بادی‌ها). مرحله ۳: وقتی بدن در معرض ارگانسمی قرار

می‌گیرد که هدف واکسن است، آنتی‌بادی‌های تشکیل‌شده به سرعت قبل از اینکه عفونت مستقر شود فعال می‌شوند (ارگانسم‌های بیماری، آنتی‌بادی‌ها).

### واکسن‌های موجود در خارج از ایالات متحده آمریکا

واکسن طاعون خیارکی در برخی از کشورها از جمله استرالیا تولید می‌شود و در دسترس است اما در ایالات متحده وجود ندارد. واکسن طاعون هم برای بزرگسالان و هم کودکان قابل استفاده است. برای بزرگسالان و کودکان بالاتر از ۱۲ سال، دو دوز از واکسن به فاصله یک تا چهار هفته از هم نیاز است. برای کودکان زیر ۱۲ سال، سه دوز از واکسن به فاصله یک تا چهار هفته از یکدیگر لازم است. جهت ایجاد ایمنی کامل باید همه دوزها دریافت شود. چندین هفته طول می‌کشد تا بدن ذخیره کافی از آنتی‌بادی‌ها را برای ایمنی تولید کند. حتی در آن زمان نیز نمی‌توان ایمنی ۱۰۰ درصدی در برابر بیماری را تضمین کرد. افرادی که در مناطقی زندگی می‌کنند که در آنجا طاعون فعال و شایع است باید هر شش ماه یکبار واکسن تقویت‌کننده را دریافت کنند. افرادی که در آزمایشگاه یا در مزارعی کار می‌کنند که باکتری طاعون در آنجا وجود دارد از جمله دامپزشکان و پرسنلی که با حیوانات آلوده بالقوه کار می‌کنند، از جمله افرادی هستند که باید واکسینه شوند. از سال ۲۰۰۳ اقداماتی جهت تولید واکسن برای مقابله با طاعون صورت گرفته است. این اقدامات در فصل ۹ بررسی خواهند شد.



### فصل هفتم: مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها

آنتی‌بیوتیک‌ها مواد شیمیایی هستند که به وسیله ارگانسیم‌های زنده تولید می‌شوند، این ارگانسیم‌ها معمولاً قارچ‌ها یا باکتری‌هایی هستند که سایر میکروارگانسیم‌ها را از بین می‌برند یا قدرت تکثیر آن‌ها را مختل می‌کنند. از اواسط سال ۱۹۵۰، تعداد فزاینده‌ای از میکروب‌ها در برابر آنتی‌بیوتیک مقاوم شدند و با آنتی‌بیوتیک‌های معینی کشته نمی‌شدند.

آرامش اولیه ناشی از توان مقابله با بیماری طاعون از طریق آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند پنی‌سیلین و استرپتومایسین از بین رفت، زیرا میکروب‌های بیشتری توانستند آنتی‌بیوتیک‌ها را خنثی یا غیرفعال کنند. خوشبختانه هنوز هم یرسینیا پستیس به ندرت در برابر آنتی‌بیوتیک مقاومت نشان می‌دهد. گسترش مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک تهدید قابل توجهی است زیرا آنتی‌بیوتیک‌ها هم برای درمان طاعون و هم برای پیشگیری از انتقال فرد به فرد آن مورد استفاده قرار می‌گیرند. آکادمی ملی علوم تخمین زده است که سالانه هزینه‌ای معادل ۳۰ میلیارد دلار باید برای درمان عفونت‌های مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک صرف شود.

میکروارگانسیم‌ها میلیون‌ها سال است که در خاک و آب در مجاورت یکدیگر زندگی می‌کنند. آن‌ها معمولاً برای دستیابی به منابع کمیاب یکسان با یکدیگر رقابت می‌کنند. میکروارگانسیم‌ها برای موفقیت در این محیط رقابتی از روش‌های بیوشیمیایی برای نابود کردن و غیرفعال کردن مواد شیمیایی تولیدشده توسط سایر ارگانسیم‌ها استفاده می‌کنند. این فرایند مستمر که در آن یک ارگانسیم مواد شیمیایی مخرب تولید می‌کند و ارگانسیم دیگر راهی برای از بین بردن آن ارگانسیم پیدا می‌کند، روش طبیعت برای حفظ تعادل میان میکروب‌های موجود در خاک و آب است.

دو مسئله مهم در ارتباط با موضوع مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک، چرایی و چگونگی وقوع آن است.

### چرا مقاومت روی می‌دهد؟

به سادگی می‌توان گفت که مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها در اثر سوءاستفاده، استفاده نابجا و استفاده افراطی از آنتی‌بیوتیک ایجاد می‌شود. برای مثال، آنتی‌بیوتیک‌ها اثری بر ویروس‌ها ندارند، با این وجود بیماران معمولاً به پزشکان خود اصرار می‌کنند که برای بیماری‌های ویروسی مانند سرماخوردگی یا آنفلونزا، آنتی‌بیوتیک تجویز کنند. اگر آنتی‌بیوتیک‌ها برای درمان عفونت‌های ویروسی استفاده شوند، برخی از باکتری‌های مفید در روده‌ها را از بین می‌برند. باکتری‌های «بد» و «خوب» در روده‌ها با یکدیگر رقابت همیشگی دارند. از بین بردن باکتری‌های «خوب» فرصت خوبی برای رشد نامحدود باکتری‌های «بد» ایجاد می‌کند.

علت دیگر مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک، کوتاهی بیمار در انجام دستورالعمل‌های پزشکان است. وقتی آنتی‌بیوتیک تجویز می‌شود، بیمار باید همه آنچه را تجویز شده مصرف کند. معمولاً بیماران به محض اینکه احساس بهبودی می‌کنند مصرف آنتی‌بیوتیک را متوقف می‌سازند، حتی اگر هنوز هم در بدنشان باکتری وجود داشته باشد. با تکمیل نکردن دوره کامل آنتی‌بیوتیک‌ها، تنها باکتری‌های مهاجمی که کمترین مقاومت را دارند کشته می‌شوند و باکتری‌هایی که حداکثر مقاومت را دارند زنده می‌مانند. این باکتری‌های مقاوم‌تر زنده می‌مانند و تکثیر می‌کنند و این بدان معناست که در صورت ابتلای مجدد به بیماری فرد باید دوز بالاتر یا یک نوع آنتی‌بیوتیک دیگر را برای کشتن همان باکتری مصرف کند.

یکی دیگر از دلایل مقاومت میکروارگانیسم‌ها در برابر آنتی‌بیوتیک، استفاده از آن‌ها در دوزهای پایین برای کشاورزی و دامپروری است. آنتی‌بیوتیک‌ها معمولاً با غذای حیوانات مخلوط می‌شوند. این مقادیر کمتر از آن است که برای درمان بیماری بکار رود اما باکتری‌هایی را که پایداری کمی دارند از بین می‌برند و مقاوم‌ترین باکتری‌ها باقی می‌مانند. بخشی از منطق خوراندن آنتی‌بیوتیک‌ها به دام‌ها این است که حیوانات سالم بمانند و بدون وجود رقابت از جانب **انگل‌های** داخلی که به شکل باکتری‌های روده هستند به سرعت رشد کنند. رسوب‌های آنتی‌بیوتیک معمولاً روی میوه‌ها و سبزیجاتی که برای کاهش فساد زودرس سمپاشی می‌شوند نیز یافت می‌شود. اگر قبل از خوردن میوه‌ها و سبزیجات در شستن آن‌ها



دقت نکنیم ممکن است موجب کشته شدن برخی از باکتری‌های مفید بدن و زنده ماندن ارگانسیم‌های مضر و مقاوم‌تر شویم.

در نهایت ممکن است در برخی کشورها بتوان آنتی‌بیوتیک را بدون نسخه پزشک تهیه کرد. اگر فردی که آنتی‌بیوتیک مصرف می‌کند از محدودیت‌ها و مشکلات بالقوه‌ای که در صورت زنده ماندن برخی باکتری‌ها پس از درمان با آنتی‌بیوتیک ایجاد می‌شود آگاه نباشد، محیط‌زیستی ایجاد می‌شود که در آن نه تنها ارگانسیم‌های مقاوم پس از اتمام یک دوره آنتی‌بیوتیک زنده می‌مانند بلکه در طول زمان مقاوم‌تر می‌شوند.

### مقاومت چگونه ایجاد می‌شود؟

میکروارگانسیم‌ها توانایی فوق‌العاده‌ای در تطبیق بسیار سریع با شرایط محیطی جدید و متغیر دارند. میزان تکثیر آن‌ها معمولاً به گونه‌ای است که می‌توانند ظرف مدت چند دقیقه دو برابر شوند. *اشریشیا کلی* و *استافیلوکوک اورئوس* می‌توانند تحت شرایط بهینه ظرف مدت ۱۲ تا ۲۰ دقیقه دو برابر شوند.

باکتری‌ها ماده ژنتیکی ای را دارند که به شدت انعطاف‌پذیر است. این ماده متشکل از یک کروموزوم و چند قسمت کوچک از DNA به نام **پلاسمید** است که شبیه به کروموزوم‌های مینیاتوری است. پلاسمیدها متشکل از تعداد محدودی ژن هستند که معمولاً کدهای ژنتیکی برای آنزیم‌ها و سایر پروتئین‌هایی هستند که در برابر یک یا چند آنتی‌بیوتیک مقاومت ایجاد می‌کنند.

باکتری‌ها می‌توانند به چند روش در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت ایجاد کنند. یکی از این روش‌ها جهش‌های اطلاعات ژنتیکی یا DNA آن‌هاست. جهش، به معنای تغییر در اطلاعات ژنتیکی یک سلول یا ویروس است. یک جهش می‌تواند در عرض چند ساعت در سراسر جمعیت باکتری‌ها منتشر شود. اگر آن جهش راهی برای بقای باکتری‌ها در برابر یک آنتی‌بیوتیک خاص باشد، این تغییر ژنتیکی به سرعت در میلیون‌ها باکتری مقاوم جدید یافت خواهد شد. وقتی باکتری‌ها می‌میرند، معمولاً سایر باکتری‌ها DNA میکروب مرده را می‌کاوند و آن را در برنامه‌های ژنتیکی خود شرکت می‌دهند. این فرایند **ترانسفورماسیون** نام

دارد. این اطلاعات جدید ممکن است حاوی کدهای ژنتیکی برای غیرفعال‌سازی یا خنثی‌سازی آنتی‌بیوتیک‌های گوناگون باشد.

برخی باکتری‌ها می‌توانند کپی‌های پلاسمیدها را تعویض کنند. کپی پلاسمید از طریق یک لوله پروتئینی به نام پیلوس طی فرایندی به نام هم‌یوغی یا کونجوکیشن، وارد باکتری دیگر می‌شود؛ این فرایند تبادل اطلاعات ژنتیکی میان باکتری‌های زنده را ممکن می‌سازد (شکل ۷.۱).

به یک معنا، این اولین آزاد راه اطلاعاتی بوده که میلیون‌ها سال و حتی شاید میلیاردها سال فعال بوده است. ممکن است برخی از این اطلاعات ژنتیکی جدید موجب برتری رقابتی باکتری دریافت‌کننده در محیط‌زیست خود شود.

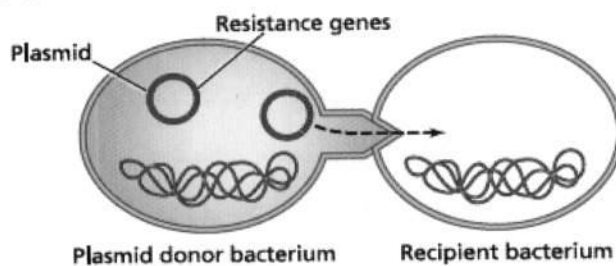
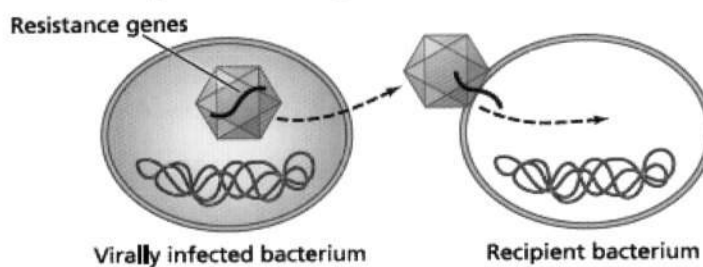
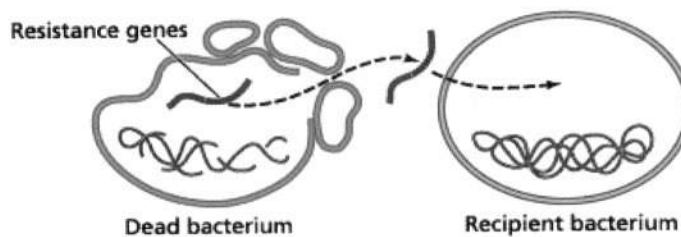
باکتری‌ها معمولاً با ویروس‌های خاصی آلوده می‌شوند. وقتی ویروس، باکتری را آلوده می‌کند، سلول آن را در اختیار می‌گیرد و باکتری را وادار به تولید و سوار کردن بخش‌های ویروس می‌کند. در حین ساخته شدن ویروس جدید، ممکن است ویروس برخی از DNAهای باکتریایی را وارد برنامه ژنتیکی خود کند. وقتی ویروس‌های جدید سایر باکتری‌ها را آلوده می‌کنند، ممکن است برخی از DNAهای باکتریایی خود را در باکتری آلوده جدید باقی بگذارند. این فرایند فرارسانی<sup>۱</sup> نام دارد و همان گونه که سایرین قبلاً اشاره کردند، این روش اطلاعات ژنتیکی جدیدی در اختیار باکتری قرار می‌دهد که ممکن است منجر به مقاومت آن در برابر یک یا چند آنتی‌بیوتیک شود.

باکتری‌ها مکانیزم‌هایی را در سطح مولکولی بکار می‌گیرند که موجب مقاومت آن‌ها در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شود.

- معمولاً آنتی‌بیوتیک باید به ساختار مشخصی چون دیواره سلولی یا گیرنده پروتئینی در غشای سلولی متصل شود. اگر باکتری به نوعی مولکول هدف را تغییر دهد، آنتی‌بیوتیک نخواهد توانست به باکتری متصل شود و در نتیجه بی‌اثر خواهد شد.

<sup>۱</sup> Transduction

- برخی باکتری‌ها آنتی‌بیوتیک را درون سلول خود می‌گیرند و آن را با غشایی از پروتئین‌ها احاطه می‌کنند. این عمل اجازه نمی‌دهد که آنتی‌بیوتیک در فرایند بیوشیمیایی اخلاص ایجاد کند یا به مولکول گیرنده وصل شوند.
- برخی باکتری‌ها مواد شیمیایی مانند آنزیم‌ها تولید می‌کنند که دارو را غیرفعال کرده یا آن را از بین می‌برد. یکی از مثال‌های آن میکروب‌های سوزاک است که ماده شیمیایی به نام پنسیلیناز تولید می‌کند و پنسیلین را خنثی می‌کند. این میکروب‌ها، نایسریای گنوره تولیدکننده پنسیلینازساز (PPNG) هستند.
- سایر گونه‌های باکتری‌ها دارای ساختاری مانند کپسول هستند که مانع از نفوذ آنتی‌بیوتیک به درون سلول می‌شود.
- برخی از باکتری‌ها دارای پمپ‌های مولکولی هستند که به آن‌ها سیستم‌های انتشار به خارج گویند و فعالانه آنتی‌بیوتیک‌ها یا سایر مواد شیمیایی نامطلوب را از درون سلول خارج می‌کنند.

**A. Conjugation and transfer of plasmid****B. Viral delivery of resistance genes****C. Transfer of free DNA**

شکل ۷.۱ باکتری‌ها به سه روش می‌توانند مقاومت آنتی‌بیوتیکی را منتقل کنند. در فرایند هم‌یوگی<sup>۱</sup> (A)، یک باکتری از طریق اتصال مخصوصی ژن‌های جهش‌یافته خود را درون باکتری دیگر تزریق می‌کند. یک ویروس نیز می‌تواند ژن‌های مقاومتی خود را در فرایندی به نام ترانسداکشن به باکتری جدید منتقل کند (B). ژن‌های مقاومتی می‌توانند در فرایندی به نام ترانسفورماسیون با مرگ یک باکتری در باکتری دیگر جمع شوند (C).

<sup>۱</sup> Conjugation

### تحقیقات اخیر

گروهی از محققان در دانشگاه نورفولک ویرجینیا روشی را برای تحقیق بر روی مکانیسم‌های انتشار به خارج بعضی از باکتری‌های گرم منفی ابداع کرده‌اند. سیستم‌های انتشار<sup>۱</sup> به خارج به گونه‌ای طراحی شده‌اند که موادی چون آنتی‌بیوتیک‌ها را که سلول آن‌ها را مضر می‌داند به خارج از سلول باکتریایی پمپ کنند. دکتر ایکس. نانسو ژو و همکارانش، دو نوع ذره میکروسکوپی را با یک رنگ فلورسنت به نام اتیدیوم برومید ترکیب کردند. روش آن‌ها امکان تحقیق بر روی سلول‌های زنده را به مدتی طولانی فراهم ساخت. دکتر ژو گفت: «هدف درک ماهیت مقاومت در برابر چندین دارو است تا بتوانیم دوز بسیار کمی از داروها را مصرف کنیم تا عوارض جانبی کمتری ایجاد شود». همچنین ژو بیان داشت که گروه امیدوار است این دانش را برای ساخت و مهندسی زیستی پمپ انتشار به خارج که احتمالاً می‌تواند داروها را حس کند و انتقال دهد به کار گیرند (۱).

انستیتوی ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی<sup>۲</sup> یک قسمت از انستیتوی ملی بهداشت ایالات متحده آمریکا (NIH) است. بخش عمده وظایف آن حمایت از تلاش‌های تحقیقی برای پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌های عفونی و سیستم ایمنی است. انستیتوی ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی حامی تحقیقاتی است که مکانیسم‌های مولکولی مسئول مقاومت در برابر دارو را بررسی می‌کند و مداخلات شیمیایی جدیدی برای درمان و پیشگیری از بیماری تولید کند. انستیتوی ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی سالانه ۲۰۰ میلیون دلار برای تحقیقات مقاومت ضدباکتریایی صرف می‌کند (۲).

تحقیقاتی که توالی ژن‌ها را به کار می‌بندد می‌تواند مولکول‌های درگیر در تکثیر میکروبی را شناسایی کند. این مولکول‌ها بعداً اهداف داروهای جدید هستند. تحقیقاتی که تا به امروز در زمینه مقاومت دارویی انجام شده است نتایج زیر را در برداشته:

- کشف روش‌هایی که مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها را از بین می‌برد.

<sup>1</sup> Efflux systems

<sup>2</sup> National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

- درک دلایل ژنتیکی مقاوم شدن برخی انگل‌ها و توانایی تشخیص ارگانسیم‌هایی که مقاوم هستند.
  - مکانیسم‌های جدید در سطح مولکولی و ابزارهایی برای تشخیص آسان‌تر گونه‌هایی که در برابر داروهای خاصی مقاوم هستند.
- دیوید دنیس و جیمز هیوز که هردو از اعضای مرکز کنترل بیماری‌های ایالات متحده آمریکا هستند سرمقاله‌ای در شماره سپتامبر سال ۱۹۹۷ در مجله پزشکی نیوینگلند چاپ کردند. دیوید دنیس و جیمز هیوز در این سرمقاله به مشکلات مرتبط با عفونت‌های در حال ظهور خصوصاً رشد مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک در باسیل طاعون و سایر باکتری‌هایی که توسط ناقلان مختلفی چون کک‌ها، ساس‌ها، مگس‌ها و پشه‌ها حمل می‌شوند پرداختند. آن‌ها معتقدند که اولین دفاع در برابر این بیماری‌های در حال ظهور یک سیستم نظارت و واکنش داخلی و جهانی است. دنیس و هیوز متعاقباً اشاره می‌کنند که چنین سیستمی باید دارای چهار شرط اساسی باشد. اولین شرط، توانایی کشف گروه‌های بیماری‌ها و علائم جدید و غیرعادی است. دومین شرط، قابلیت شناسایی و توصیف ویژگی‌های عوامل عفونی در آزمایشگاه‌ها است. سومین شرط، توانایی تحلیل و انتشار سریع اطلاعات در سطح جهانی است. چهارمین شرط، گسترش سیستم‌های بازخوردی است که عامل پاسخ‌های کنترلی است. هیوز و دنیس بیان می‌دارند که هر یک از این چهار جزء «در رویارویی با ظهور طاعون و پتانسیل برای ظهور بیماری‌های مقاوم در برابر داروها بسیار پراهمیت است».

#### باکتری طاعون مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک

در سال ۱۹۹۵ یک پسر ۱۶ ساله در ماداگاسکار مبتلا به طاعون خیارکی تشخیص داده شد. سویه ایزوله شده از نمونه‌های گرفته شده از پسر بچه، بیوتایپ اورینتالیس ۱۷/۹۵ تشخیص داده شد. این سویه خاص در برابر هشت آنتی‌بیوتیک مختلف از جمله آمپیسیلین، کارامفنیکل، کانامایسین، استرپتومایسین، اسپکتینومایسین، سولفونامیدها، تتراسایکلین و مینوسایکلین مقاوم بود. مقاومت در برابر اکثر این آنتی‌بیوتیک‌ها ناشی از توانایی باکتری‌ها در تولید مواد شیمیایی است که آنتی‌بیوتیک‌ها را خنثی یا غیرفعال می‌کنند.

تحلیل ژنتیکی DNA پلاسمید موجود در سویه ۱۷/۹۵ نشان داد که این پلاسمید در بردارنده تکه‌های نوعی پلاسمید دیگر است که معمولاً در اشریشیا

کلی یافت می‌شود. این کشف پرشی را ایجاد کرد که *یرسینیا پستیس* چگونه و کجا پلاسمید/شریشیا کلی را دریافت کرده است. این میکروب‌ها را می‌توان در جاهای مختلفی در کنار یکدیگر یافت که از جمله داخل و خارج از بدن میزبان پستاندار است. آنچه که موجب نگرانی است این است که وجود پلاسمیدهای قابل انتقال بین گونه‌ها احتمال ظهور مجدد *یرسینیا پستیس*‌های مقاوم در برابر داروها را افزایش می‌دهد.

در اکتبر ۲۰۰۲ به این پرسش که *یرسینیا پستیس* چگونه و کجا پلاسمید/شریشیا کلی را دریافت کرده است، پاسخ داده شد. گروهی از محققان نشان دادند که این اتفاق از طریق انتقال افقی در روده میانی کک افتاده است. این مقاله عنوان می‌کند که تماس نزدیک فیزیکی بین پلاسمیدهای/شریشیا کلی و *یرسینیا پستیس* منجر به تبادل ژنتیکی پیوسته با تناوب بالا می‌شود. این مقاله نتیجه می‌گیرد که ممکن است این فرایند منشاء سویه مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک ایزوله شده از نمونه‌های آن پسرچه باشد.

مقاله «مقاومت *یرسینیا پستیس* در برابر چندین دارو با واسطه پلاسمید قابل انتقال» توسط مارک گارلیمند و همکارانش نوشته شد. این مقاله به این نکته اشاره دارد که طاعون هم‌اکنون یک بیماری نوپدید است و از سال ۱۹۹۴ حداقل در سه کشور به صورت اپیدمی بروز یافته است. باکتری طاعون معمولاً نسبت به تعدادی از آنتی‌بیوتیک‌ها از جمله استرپتومایسین، کلرامفنیکل، تتراسایکلین و سولفونامیدها حساس است.

همان گونه که در ابتدای این فصل توضیح داده شد، میکروب‌ها در زیستگاه‌ها متعددی چون روده بسیاری از گونه‌های حیوانی در مجاورت یکدیگر زندگی می‌کنند. از سال ۲۰۰۲ پاتوژن‌های باکتریایی MDR (مقاوم در برابر چندین دارو) در بدن حیواناتی که منبع غذایی انسان‌ها هستند به سرعت و در سطح جهانی ظهور پیدا کرده است. یکی از رایج‌ترین علائم ناشی از خوردن این منابع غذایی آلوده، گاستروآنتریت خودمحدود شونده است که معمولاً بدون استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها خودبه‌خود از بین می‌رود. به دلیل اینکه اطلاعات مقاومت در برابر چندین دارو روی پلاسمیدهای سیار واقع شده‌اند، احتمال انتقال ژنتیکی مقاومت به چندین دارو از پاتوژن‌های غذایی به پاتوژن‌های انسانی پرمخاطره مانند *یرسینیا*

پستیس وجود دارد. مکانیسم این انتقال می‌تواند هر یک از مکانیسم‌ها مذکور در این فصل باشد. این انتقال ژنتیکی تهدیدی جدی علیه بهداشت عمومی است.

سویه‌های پلاسمید مثبت در باکتری‌های موجود در نمونه‌های برداشته شده از گوشت گاو، مرغ، بوقلمون و خوک در ایالات کالیفرنیا، کلرادو، کنتیکت، جورجیا، مری‌لند، مینسوتا، نیومکزیکو، نیویورک و اورگان یافت شده است. سالمونلا و اشریشیا کلی مقاوم به چند دارو یافت شده در مدفوع غاز وحشی این احتمال را افزایش داده است که حیوانات وحشی قادرند مقاومت به چندین دارو را بسیار دورتر از مکان اولیه گله خود منتشر کنند.



## فصل هشتم: نگرانی‌ها برای آینده

دو نگرانی عمده مرتبط در مورد طاعون وجود دارد که نگرانی‌های دیگر را تحت‌الشعاع قرار می‌دهد: (۱) اینکه سویه‌های جدید مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک این باکتری، شایع شوند؛ و (۲) باکتری طاعون به عنوان یک سلاح بیوتروریستی مورد استفاده قرار گیرد.

### تکامل سویه‌های مقاوم

افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی یکی از مشکلات عمده در مواجهه با باکتری‌هایی چون *یرسینیا پستیس* است. یکی از دلایل عمده‌ای که *یرسینیا پستیس* در محیط روده میانی کک‌ها زنده می‌ماند این است که دارای آنزیمی به نام فسفولیپاز D (PLD) است. این آنزیم که قبلاً سم موشی *یرسینیا نامیده* می‌شد، میکروب را در برابر یکی از تولیدات پلاسمای خون کک‌ها مقاوم می‌کند، در غیر این صورت باکتری از بین می‌رود. دقیقاً مشخص نیست که مکانیسم‌های مولکولی این مصونیت چگونه است. *یرسینیا پستیس* ژن تولید فسفولیپاز D را از یک باکتری غیرمرتبط یا یک ارگانیسم دارای هسته ساده همانند تک یاخته‌ها دریافت کرده است. به محض اینکه *یرسینیا پستیس* این ژن را دریافت کرد، ابزار انتقال جدیدی در اختیار داشت. این باکتری از ارگانیسمی که از طریق غذا و آب آلوده موجب ناراحتی خفیف معده می‌شد تبدیل به یک حامل بیماری منتقله از کک‌ها شد که زندگی انسان‌ها را تهدید می‌کرد. تحقیقی در دانشگاه راکفلر نیویورک توانسته تا حدودی به این پرسش که چگونه *یرسینیا* از خودش در مقابل سیستم ایمنی میزبان حمایت می‌کند، پاسخ دهد. محققان دریافته‌اند که *یرسینیا* در بردارنده پروتئینی است - که شکل آن شبیه به آنزیم غیرمرتبط پستانداران است - که قدرت سلول میزبان را برای تغییر شکل و حرکت از بین می‌برد. محققان توضیح دادند که دلیل اینکه بسیاری از سلول‌های سیستم ایمنی بیگانه‌خوار هستند و انجام این عمل نیازمند حرکت و

تغییر شکل است، بنابراین از دست دادن این قابلیت‌ها توانایی سلول‌های سیستم ایمنی را برای تعقیب و «خوردن» مهاجمان خارجی از بین می‌برد. همه این‌ها بینشی را ایجاد می‌کند که می‌تواند منجر به استراتژی‌های جدید برای مبارزه با این ارگانیسم شود. سی. ارک استییز از دانشگاه راکفلر بیان داشت که «یرسینیا عوامل وایرولانس متعددی درون بدن میزبان خود تزریق می‌کند. اگر بتوانیم کشف کنیم که کدام یک مهم هستند، ممکن است پاشنه آشیل این پاتوژن را شناسایی کنیم. هر چه پیش می‌رویم روشن‌تر می‌شود که یکی از استراتژی‌های شایع مورد استفاده توسط پاتوژن‌های باکتریایی برای دست‌کاری سلول میزبان، تقلید از فرایندهای بیوشیمیایی خود آن‌ها است».

### شبکه جهانی واکنش و آماده‌باش در برابر اپیدمی‌ها<sup>۱</sup>

در آوریل ۲۰۰۲، سازمان جهانی بهداشت (WHO) اجلاسی را با حضور نمایندگان انستیتوهای بهداشتی، سازمان‌ها متعدد و شبکه‌های درگیر در امر مراقبت و واکنش به اپیدمی‌های جهانی، برگزار کرد. شرکت‌کنندگان اذعان داشتند که ایجاد یک شبکه جهانی جهت شناسایی و اقدام علیه تهدید بیماری‌های در حال ظهور و مستعد اپیدمی شدن لازم است. این شبکه تازه تأسیس مجموعه‌ای از اصول راهنما برای واکنش و آماده‌باش بین‌المللی را تدوین کرد. به علاوه، آن‌ها قواعد و مقررات آزمایشگاهی برای ایجاد استاندارد در حوزه‌های مختلف از جمله تحقیقات، ارتباطات، امنیت و مدیریت بالینی، وضع کردند.

شبکه جهانی واکنش و آماده‌باش در برابر اپیدمی‌ها از منابع تکنیکی و سایر منابع گروه‌های علمی در سازمان جهانی بهداشت استفاده می‌کنند. به علاوه، این شبکه با سازمان‌های بین‌المللی از جمله یونیسف، صلیب سرخ و سازمان‌های حقوق بشر بین‌المللی در سراسر جهان همکاری می‌کند. هدف این شبکه ایجاد امنیت در زمینه بهداشت و سلامت جهانی است و این کار را از راه‌های زیر انجام می‌دهد:

- مبارزه با انتشار جهانی طغیان‌ها.
  - تضمین دستیابی فوری نواحی آلوده شده به کمک‌های تکنیکی مناسب.
  - مشارکت در آمادگی بلندمدت در برابر اپیدمی‌ها و ظرفیت‌سازی.
- این شبکه از زمان آغاز به کار خود در پروژه‌های مختلفی در حداقل ۴۰ کشور شرکت

<sup>1</sup> Global Outbreak Alert and Response Network

کرده است و اقداماتی را در مورد بیماری‌هایی چون تب زرد، آنفلونزا، تب ابولا و تب دره ریفت انجام داده است.

### تاریخچه طاعون به عنوان یک سلاح بیولوژیک

طاعون به عنوان یک سلاح بیولوژیک در دوران جنگ مورد استفاده قرار گرفته است. طبق اسناد تاریخی، تاتارها در سال ۱۳۴۷ میلادی در تلاش بودند که شهر کافا در کرانه دریای سیاه را از سلطه ایتالیایی‌ها بیرون آورند. طاعون در اردوگاه تاتارها شیوع یافته بود. مدافعان کافا تا زمانی که تاتارها شروع به پرتاب اجساد مرده‌های خود از روی دیوار به درون شهر کردند مقاومت کردند. هزاران نفر از تاتارها در اثر طاعون می‌مردند و از آن زمان مدافعان شهر نیز در اثر این بیماری به کام مرگ رفتند. افراد مبتلا به طاعون که توانسته بودند از شهر فرار کنند با کشتی به سمت بندرگاه‌های دریای مدیترانه حرکت کردند. شهر کافا غیرقابل سکونت شده بود و مرگ سیاه به سرعت در اروپا انتشار یافت.

ژاپنی‌ها نیز در طول جنگ جهانی دوم کک‌های آلوده به باکتری طاعون را در مناطق پرجمعیت چین پخش کردند. در نتیجه چندین طغیان طاعون به وقوع پیوست. پس از جنگ جهانی دوم، ایالات متحده آمریکا و شوروی سابق در برنامه‌های توسعه سلاح‌های بیولوژیک خود جهت یافتن تکنیک‌ها و روش‌های جدید دریافت عوامل میکروبی متعدد از جمله طاعون استفاده کردند. هر دو کشور موفق شدند راه‌هایی را برای تبدیل یرسینیا پستیس به ذرات معلق در هوا کشف کنند که موجب شد سودمندی آن به عنوان یک سلاح بیولوژیک بالقوه افزایش یابد.

بدیهی است که توانایی انتشار این باکتری به صورت ذرات معلق در هوا این نگرانی را ایجاد کرد که ممکن است گروه‌های تروریستی یا کشورها به آن دست یابند و آن را به کار گیرند. دانشمندانی که از شوروی سابق آمده و پناهنده شده بودند اعلام کردند که سوبه مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک یرسینیا پستیس ساخته شده است.

در سال ۲۰۰۱ توالی کامل ژنوم باکتری طاعون به دست آمد. جولیان پارک‌هیل، سرپرست تیم تعیین توالی اعلام کرد که این تعیین توالی در کمک به فرآوری آنتی‌بیوتیک‌ها و

واکسن‌هایی که جهت مبارزه با این بیماری استفاده می‌شود، بسیار پراهمیت خواهد بود. ریک تیتبال، یکی دیگر از اعضای گروه، سرپرست تیمی است که واکسنی را فرآوری کرده که هم‌اکنون در کارآزمایی‌های بالینی است. تیتبال معتقد است که «اطلاعات موجود [درباره ژنوم] برای افرادی که در برابر جنگ بیولوژیک مقاومت می‌کنند بسیار سودمندتر از افرادی است که قصد استفاده از آن را دارند» (۲).

### طاعون به عنوان یک عامل بیوتروریستی

مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های ایالات متحده آمریکا طاعون را در دسته A بیماری‌های خود قرار داده است، دسته‌ای که بیشترین اولویت را برای عاملی دارد که می‌تواند برای فعالیت بیوتروریستی مورد استفاده قرار گیرد. طاعون مطابق با معیارهایی است که مرکز کنترل بیماری‌های ایالات متحده آمریکا تنظیم کرده است، این معیارها عبارتند از:

- به سادگی از فردی به فرد دیگر منتقل یا منتشر می‌شود.
- میزان مرگ در اثر این بیماری بسیار زیاد است و پتانسیل تأثیرگذاری زیاد بر روی بهداشت و سلامت عمومی را دارد.
- ممکن است موجب وحشت یا اختلال نظم اجتماعی شود.
- برای آمادگی بهداشت عمومی نیازمند انجام اقدامات مخصوصی در مورد آن است.

کارگروه پدافند غیرعامل یک بیانیه توافقی تنظیم کرده است و نتیجه گرفته است با توجه به دسترسی‌پذیری یرسینیا پستیس در جهان، قابلیت تولید انبوه و انتشار ذرات معلق آن در هوا، دشواری جلوگیری از چنین فعالیت‌هایی، به شدت کشنده بودن طاعون ریوی، و پتانسیل انتشار ثانویه موارد در طول اپیدمی، استفاده بالقوه از طاعون به عنوان یک سلاح بیولوژیک باید مورد توجه بسیار قرار گیرد (۳).

در سال ۱۹۷۰، سازمان جهانی بهداشت گزارشی را منتشر کرد که در آن عنوان شده بود که در نتیجه آزادسازی ۵۰ کیلوگرم پودر خشک حاوی یرسینیا پستیس از طریق هوا، ۳۶۰۰۰ مورد مرگ و بیش از ۱۵۰۰۰۰ مورد بیماری در هر کشوری قابل پیش‌بینی است. این ارقام

تنها نشان‌دهنده اثرات مستقیم است و تعداد مرگ‌ها و عفونت‌های ثانویه را که ناشی از تماس فرد به فرد متعاقب آن است به حساب نیامده است.

### تحقیقات انستیتوی ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی

به دلیل اینکه بیوتروریسم برای ایالات متحده آمریکا یکی از نگرانی‌ها باقی مانده است، انستیتوی ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی (NIAID) و سایر آژانس‌ها تحقیقات میکروبی، ارتقای روش‌های تشخیصی، پیشگیرانه و درمانی خود را سرعت بخشیدند. ژنتیک میکروبی، مطالعه کلیت اطلاعات ژنتیکی یافت‌شده در یک باکتری، به بخش مهمی از این رویکرد کلی تبدیل شد. مجموعه کامل اطلاعات ژنتیکی یک ارگانسیم، ژنوم آن ارگانسیم نام دارد. کشف برنامه ژنتیکی یک ارگانسیم به درک این امر که چگونه یک ارگانسیم پردازش فیزیکی و بیوشیمیایی خود را انجام می‌دهد و به عنوان یک سیستم بیولوژیک پیچیده عمل می‌کند، کمک می‌کند.

این اطلاعات ژنتیکی می‌تواند برای تشخیص مبتنی بر ژن‌ها و آزمایشات برای شناسایی سریع میکروب‌های خطرناک و ارزیابی حساسیت آن‌ها نسبت به انواع درمان مورد استفاده قرار گیرد. ژنوم‌ها محققان را قادر می‌سازند تا بهتر بتوانند طغیان‌های آتی را تا منشأ آن‌ها دنبال کنند. تحقیق بلندمدت فعلی انستیتوی ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی در برگیرنده موارد زیر است:

- شناسایی ژن‌های موجود در باکتری *یرسینیا پستیس* که دستگاه گوارش کک‌ها را آلوده می‌کنند و تحقیق در مورد چگونگی انتقال باکتری به انسان.
  - بررسی پروتئین‌ها و ژن‌های بیماری‌زای *یرسینیا پستیس* که امکان رشد باکتری را در انسان ایجاد می‌کنند و چگونگی عملکرد آن‌ها در ریه‌های انسان.
- انستیتوی ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی آمریکا جهت دستیابی به اهداف زیر با وزارت دفاع، مرکز کنترل بیماری‌های ایالات متحده آمریکا و وزارت نیرو نیز همکاری می‌کند:

- فرآوری واکسنی که از طاعون ریوی، که از طریق تنفس ایجاد می‌شود، پیشگیری کند.

- فرآوری آنتی‌بیوتیک‌های امیدوار کننده و استراتژی‌های مداخله‌گرانه جهت پیشگیری و درمان عفونت طاعون.

انستیتوی ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی در سال ۲۰۰۲، «دستور کار تحقیقاتی ایمنی زیستی خود را برای عوامل گروه A مرکز کنترل بیماری‌های ایالات متحده آمریکا» منتشر کرد. باکتری طاعون در صدر جدول بزرگ‌ترین تهدیدهای بیوتروریستی قرار داشت.

امید برای فرآوری یک واکسن با دوام منجر به همکاری‌هایی میان گروه‌ها، شرکت‌ها و کشورها شده است. در سال ۲۰۰۵، ایالات متحده، کانادا و انگلستان توافقنامه‌ای را امضا کردند تا برای فرآوری واکسن طاعون با یکدیگر همکاری کنند. آن‌ها در پایان سال ۲۰۰۵، یک واکسن را انتخاب کردند که در ادامه آزمایشات باقی‌مانده (۴).

در سال ۲۰۰۶، انستیتوی بیودیزاین در دانشگاه ایالتی آریزونا، آیگون ژنتیکس (هیل، آلمان)، و بخش بیماری‌های عفونی انستیتوی تحقیقات پزشکی ارتش ایالات متحده آمریکا از واکسنی پرده‌برداری کردند که اجزای آن به عنوان عوامل بیولوژیک در برگ تنباکو رشد کرده بود. آزمایش بر روی حیوانات نشان داد که این واکسن از بروز باکتری عامل طاعونی که به شکل ذرات معلق در هواست پیشگیری می‌کند (۵).

در سال ۲۰۰۷، آژانس دفاعی کاهش تهدید یک قرارداد دوساله به ارزش ۲.۳ میلیون دلار با سیستم‌های پزشکی ایکور منعقد کرد. ایکور در زمینه فرآوری واکسن DNA برای سیاه‌زخم و طاعون با اداره تحقیقات دفاع بیولوژیک مرکز تحقیقات پزشکی نیروی دریایی در راکویل مریلند همکاری می‌کند.

### نکات احتیاطی

طاعون به عنوان یک بیماری نوپدید طبقه‌بندی شده است. با وجود اینکه امروزه تأثیر آن نسبت به گذشته چشمگیر نیست ولی هنوز هم یک مشکل جدی تلقی می‌شود. انجمن حفاظت از حیات وحش آمریکا طاعون را به عنوان یکی از ۱۲ بیماری بسیار کشنده معرفی کرده است که می‌تواند به دلیل عفونت‌های طبیعی متأثر از تغییر آب و هوا منجر به پاندمی‌ها

می‌شود. استیو ساندرسون، رییس انجمن حفاظت از حیات وحش ایالات متحده آمریکا، گفته است که «انتظار می‌رود که تغییرات دما و بارش باران توزیع جمعیت جوندگان را تغییر دهد» (۷).

در نوامبر ۲۰۰۸، سه تن از محققان برجسته انستیتوی ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی در مقاله‌ای با نام «بررسی ویژگی‌های مشترک طاعون‌های جدید و قدیمی»، ظهور این بیماری را مورد بحث قرار دادند. دکتر آنتونی اس. فوسی، مدیر انستیتوی ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی و یکی از محققان این تحقیق می‌گوید «عوامل تعیین‌کننده مشترک طاعون قدیم و جدید از زمان، مکان و پیشرفت بشر فراتر می‌باشند». جابجایی سربازان و مشاغل در طول جنگ، فقر، عدم عزم سیاسی و تغییر در آب و هوا، اکوسیستم‌ها و کاربری زمین، برخی از عوامل تعیین‌کننده مذکور در این تحقیق هستند. دکتر فوسی بیان می‌دارد که «شناخت بهتر این عوامل تعیین‌کننده برای آمادگی ما در برابر بیماری‌های نوپدید یا بازپدید که رویارویی با آن اجتناب‌ناپذیر است ضروری است».

دکتر دیوید مورنس، یکی دیگر از محققان این مقاله می‌گوید «هنر پیش‌بینی ظهور بیماری به خوبی پیشرفت نکرده است. با این وجود ما می‌دانیم که ترکیب عوامل تعیین‌کننده بیش از پیش پیچیده می‌شود، و این افزایش پیچیدگی، فرصت را برای بیماری‌ها برای رسیدن به مرز اپیدمی افزایش می‌دهد».

توانایی ما در شناخت و از آن مهم‌تر در پیش‌بینی اینکه میکروب‌های بیماری‌زا کی، کجا، چگونه و چرا منجر به بیماری می‌شوند و اینکه چگونه از حیوانات به انسان‌ها منتقل می‌شوند، نیازمند تحقیقات بیشتر است. دانشمندان تنها با گسترش نگاه خود در کنار توجه به جزئیات می‌توانند با این ارگانیزم‌های بیماری‌زا مبارزه کنند (۸).





### فصل نهم: امیدها برای آینده

تکنیک‌هایی که اساساً برای آنالیز ژنوم انسان به کار گرفته می‌شد ممکن است به‌زودی به عنوان ابزاری برای کشف راز DNA یرسینیا پستیس استفاده شود تا چگونگی ایجاد مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک و شناسایی سریع آن را ممکن سازد. همچنین محققان در پی یافتن روش‌هایی برای بررسی تعداد برهم‌کنش‌های میزبان - پاتوژن هستند و اینکه چگونه پاتوژن‌ها برای ورود به سلول میزبان از پروتئین‌های غشای سلولی میزبان استفاده می‌کنند.

PCR (واکنش زنجیره‌ای پلیمرز) براساس تایپینگ پلاسمید تبدیل به یک روش استاندارد برای غربالگری محیط‌های کشت چندگانه جهت شناسایی توالی‌های ژنتیکی ویژه شده است. همچنین آزمایشات PCR می‌توانند برای جستجوی پلاسمیدهای مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک در مواد غذایی و در مراحل مختلف فرایند تولید مواد غذایی مورد استفاده قرار گیرند. ممکن است این فرایندهای آزمایشی برای کشف این پلاسمیدها در ارگانسیم‌های تهدیدکننده زیستی مانند یرسینیا پستیس مفید باشند (۱).

### کشف توالی‌های DNA باکتریایی

مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک در باکتری‌ها یک ویژگی وراثتی است، اما تلاش برای آنالیز کل DNA همه ارگانسیم‌های موجود در عفونت، عملی نیست. در دانشگاه مرکز پزشکی راجستر در راجستر نیویورک، روش جدیدی در حال پیشرفت است که وجود توالی‌های معین DNA را نمایان می‌سازد. بخش‌های معینی از مولکول‌های DNA براساس توانایی خود در یافتن توالی اطلاعات تکمیلی در انتهای مولکول DNA، اشکال مشخصی به خود می‌گیرند. به محض یافتن توالی DNA در یک گونه باکتریایی که نمایانگر مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک است، از آن توالی می‌توان به عنوان مدلی برای یافتن همان توالی در سایر

باکتری‌ها استفاده کرد. یک مولکول فلورسنت به یک انتهای رشته DNA متصل شده است و وقتی باکتری‌های مشکوک به باکتری‌های مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک روی اسلاید آزمایشگاهی مستقر شدند می‌توان از آن به عنوان چراغ مولکولی استفاده کرد. امید است که یک میکروواری یا تراشه DNA بتواند گونه‌های مختلف و سویه‌های مختلف در یک گونه را آزمایش کند تا مشخص شود که آیا در برابر یک آنتی‌بیوتیک خاص مقاوم هستند یا نه.

### میکروواری‌ها

میکروواری‌ها که به نام‌های تراشه‌های DNA، تراشه‌های ژنی، میکروواری‌های DNA یا میکروواری‌های ژن‌نما نیز شناخته می‌شوند، نشان دهنده ترکیب تکنولوژی کامپیوتری و DNA هستند. محققان یک تراشه شیشه‌ای کوچک را با صدها بلکه هزاران تکه از DNA می‌پوشانند. هر کدام از این تکه‌ها نماینده یک ژن متفاوت درون سلول مورد مطالعه هستند. با افزودن یک مولکول فلورسنت به تکه‌ها، در تماس با یک ژن مکمل روشن می‌شوند. این امر سطح فعالیت ژن‌های مورد نظر را به دانشمندان نشان می‌دهد.

خرده‌منظومه‌ها این امکان را به محققان می‌دهند تا تعیین کنند که چه ژن‌هایی و تحت چه شرایطی فعال شده‌اند. از این خرده‌منظومه‌ها برای شناختن ژنتیک‌های درگیر در چگونگی واکنش میکروارگانیزم‌ها به داروها، چگونگی واکنش آن‌ها به شرایط محیطی متفاوت و چگونگی توانایی آن‌ها در آلوده کردن انواع مختلف سلول‌های میزبان استفاده می‌شود. این تکنولوژی جدید این فرصت را برای دانشمندان به وجود آورده که بسیاری از ژن‌ها را به طور همزمان آزمایش کنند، و در نتیجه روند کشف تغییر درون سلول را سرعت بخشند (۲).

### کشف چگونگی از کار انداختن سلاح‌های باکتریایی

در سال ۱۹۹۹، محققان اعلام کردند که روشی برای پیشگیری از بیماری‌زایی تعدادی از باکتری‌ها یافته‌اند. امید است که این یافته‌ها که در مجله علم<sup>۱</sup> منتشر شد، برای تولید نسل جدیدی از واکسن‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها مورد استفاده قرار گیرد. این محققان گزارش کردند

<sup>۱</sup> Science

که "کلید اصلی" کنترل تولید بسیاری از مواد شیمیایی را که باکتری‌ها برای ایجاد عفونت از آن‌ها استفاده می‌کنند، شناسایی کرده‌اند. وقتی دانشمندان آن کلید را از کار بیندازند، باکتری‌ها دیگر قادر نخواهند بود ایجاد بیماری کنند. به نظر می‌رسد که کلید اصلی باکتری‌های پاتوژن مانند ویبریو کلرا (وبا)، یرسینیا (طاعون)، سالمونلا (تب حصبه) و شیگلا (اسهال خونی) یکسان است. درمان این عفونت‌های باکتریایی همانند سایر عفونت‌ها احتمالاً تحت تأثیر این کشف قرار خواهد گرفت. همچنین امید است که بتوان از این کشف برای مقابله با پاتوژن‌های مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک نوظهور استفاده کرد.

مایکل ماهان و همکارانش از یک سویه جهش‌یافته سالمونلا که کلید اصلی آن همیشه روشن بود استفاده کردند. این کار محققان را در یافتن همه ترفندهایی که ارگانسیم‌ها برای عبور از معده و روده‌ها و نفوذ در اندام‌ها و بافت‌ها به کار می‌برند، یاری رساند. ماهان بیان می‌کند که «این [دانش در مورد چگونگی متوقف ساختن حمله ارگانسیم‌ها] دو نتیجه مهم در بردارد. باکتری‌ها کاملاً قدرت بیماری‌زایی خود را از دست می‌دهند و این باکتری‌های ناقص به عنوان واکسن عمل خواهند کرد زیرا سیستم‌های دفاعی ایمنی را را تحریک می‌کنند تا در برابر عفونت‌های متعاقب دفاع کنند» (۳).

محققان دانشگاه ایلینویز و دانشگاه ماساچوست در آمهرست، روشی را ابداع کرده‌اند که به موجب آن باکتری اطلاعات ژنتیکی خود را مجدداً برنامه‌ریزی می‌کند و منجر به مرگ خود می‌شود. جرارد وانگ، استاد مهندسی و علوم مواد در دانشکده مهندسی زیستی و فیزیک دانشگاه ایلینویز گفته است که «ایده اصلی این است که یک مولکول ضد میکروبی، چیزی را در یک باکتری هدف قرار دهد که جهت دستیابی به مصونیت، باکتری‌ها مجبور شوند طی یک جهش منجر به خودکشی، خود را بکشند».

محققان با دسته‌ای از مولکول‌های ضد میکروبی کار کرده‌اند که منجر به ایجاد سوراخ‌هایی در غشای سلولی باکتری می‌شوند. مولکول ضد میکروبی ترکیبی «سوراخ‌کننده»<sup>۱</sup> به وجود یک مولکول لیپید به نام فسفواتانول‌آمید در غشا بستگی دارد. این مولکول با غلظت‌های بسیار زیاد در غشاهای باکتریایی گرم منفی یافت شده است. درست است که

<sup>۱</sup> Hole punching

لیپیدهای فسفواتانول‌آمید جهت کشتن باکتری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند اما بدون وجود آن‌ها باکتری‌ها می‌میرند. وانگ بیان داشت که «این خود هم مشکل و هم راه‌حل است. باکتری‌ها برخی جهش‌ها را تحمل می‌کنند و برخی از تحملشان خارج است. در این مورد باکتری‌ها جهت مصون ماندن از این مولکول‌های ضد میکروبی باید جهشی کنند که آن‌ها را می‌کشد. مولکول‌های ضد باکتری لیپیدهای فسفواتانول‌آمید را درون سوراخ‌های غشا مجدداً سازمانده می‌کنند. غشاهای سوراخ شده نشت می‌کنند و باکتری‌ها می‌میرند».

مادامی که تعداد پاتوژن‌های در حال ظهور افزایش می‌یابد و بسیاری از آن‌ها در برابر آنتی‌بیوتیک‌های موجود مقاوم‌تر می‌شوند، ما «باید شناخت خود را از چگونگی عملکرد "سوراخ‌کننده‌های" مولکولی بیشتر و کامل‌تر کنیم [تا] بتوانیم به دنبال روش‌های مشابه برای تولید مولکول‌های ضد باکتری باشیم [که] باکتری‌ها نتوانند در برابر آن‌ها ایمن شوند». (۴)

### کشف DNA یرسینیا پستیس

امید است تعیین توالی باکتری عامل طاعون منجر به طراحی و فرآوری آنتی‌بیوتیک‌ها و واکسن‌های جدید شود. در این مورد، ما اطلاعات بسیاری نیز در مورد چگونگی رشد باکتری‌های عفونی در طول زمان به دست خواهیم آورد. طبق یافته‌های محققان تیم تعیین توالی ژن یرسینیا، باکتری عامل طاعون گونه تکامل یافته یک ارگانسیم روده‌ای به نام یرسینیا سودوتوبریکلوژیس است که دو هزار سال پیش موجب بروز مشکلات اندک گوارشی می‌شد. ممکن است یکی از دلایل تکامل سریع یرسینیا پستیس توانایی آن در برهم زدن ترکیب تکه‌های کروموزوم خود باشد، فعالیتی که در بین پاتوژن‌ها رایج است. همچنین یرسینیا پستیس حامل ژن‌هایی برای سموم روده‌ای است که امروزه غیرفعال شده‌اند اما ممکن است به حرکت آن درون بدن کمک‌ها کمک کرده باشد. باکتری عامل یرسینیا پستیس متشکل از حدود ۱۵۰ شبه‌ژن (ژن کاذب) است که توالی‌های شبه‌ژن DNA را که دیگر در این ارگانسیم فعال نیست تکرار می‌کند. ممکن است این توالی‌ها در نهایت به طور کامل از این ارگانسیم حذف شوند.

در دسامبر ۲۰۰۲، ژنوم *یرسینیا پستیس* به منابع جامع میکروبی<sup>۱</sup> افزوده شد. منابع جامع میکروبی یک وبسایت رایگان است که اطلاعات ژنوم‌های کامل پروکاریوتی را نمایش می‌دهد (۵). از سال ۲۰۰۲ چندین تحقیق تکمیلی اطلاعات با ارزشی را درباره نقش توالی‌های ژنتیکی متعدد در آن ژنوم در اختیار ما قرار داده است (۶).

### سلول‌های باکتریایی چگونه با یکدیگر ارتباط برقرار می‌کنند؟

زیست‌شناسان مدت‌ها بر این باور بوده‌اند که باکتری‌ها می‌توانند از طریق آزادسازی و سپس تشخیص انواع مختلف مواد شیمیایی با یکدیگر و با محیط‌زیست خود ارتباط برقرار کنند. این فعالیت، شکلی از سرشماری مولکولی است و معمولاً سنجش حدنصاب<sup>۲</sup> نامیده می‌شود. شواهد موجود نشان می‌دهد که بیش از ۷۰ نوع مختلف از ارگانیسم‌ها از جمله *یرسینیا پستیس*، در این فعالیت دخیل‌اند. رانگ-گوانگ ژانگ معتقد است که فرایند سنجش حدنصاب به باکتری‌ها علامت می‌دهد که روی یک سطح جامد، بیوفیلم‌ها یا صفحات سلول‌های باکتریایی را ایجاد کنند.

محققان در آزمایشگاه زیست‌شناسی ساختاری وابسته به آزمایشگاه‌های ملی آرگون، ساختار مولکولی پروتئینی به نام TraR را تعیین کردند. به نظر می‌رسد که این پروتئین کلیدی مانند واسطه‌ای عمل می‌کند که مواد شیمیایی به نام فرمون را حس می‌کند. به محض اینکه سلول باکتریایی این مولکول‌ها را احساس کرد، ژن‌های خاصی را فعال می‌کند که منجر به تولید بیوفیلم‌ها می‌شوند. دانشمندان با دانستن ساختار این پروتئین می‌توانند دو مسیر مختلف تحقیقاتی را دنبال کنند. آن‌ها قادر خواهند بود داروهایی را فرآوری یا پیدا کنند که سیگنال‌های شیمیایی را متوقف می‌کنند و در نتیجه از شکل‌گیری بیوفیلم‌ها جلوگیری می‌کنند. همچنین می‌توانند تولید بیوفیلم‌ها را برای پروژه‌های مفیدی چون تصفیه آب تحریک کنند.

<sup>1</sup> Comprehensive Microbial Resource (CMR)

<sup>2</sup> Quorum sensing

### داروهای ضدباکتریایی جدید

محققان انستیتوی ویستار در فیلادلفیا گروهی از پپتیدهای حشرات (پروتئین‌های کوتاه) را که به مولکول‌های خاصی در باکتری‌ها حمله می‌کنند، شناسایی و ایزوله کرده‌اند. حشرات سیستم ایمنی ندارند و استراتژی‌هایی برای از بین بردن باکتری‌ها و سایر میکروب‌ها ایجاد کرده‌اند. احتمالاً حشره میزبان از پپتیدها برای ایجاد سوراخ‌هایی در غشاهای باکتریایی استفاده می‌کند یا اینکه پپتیدها به مناطق هدف در سلول‌های باکتریایی می‌چسبند و به طرق نامشخصی موجب مرگ آن‌ها می‌شوند. دانشمندان با تحقیق بر روی یک حشره خون‌مکنده به نام پیروکوریس آپتروس (سوسک بال‌آتشین)، پپتید ضد میکروبی پیروکوریسین را شناسایی کردند. هدف این مولکول، پروتئین دیگری به نام DnaK است که وظیفه آن شناسایی و اصلاح شکل پروتئین‌هایی است که به طور نادرستی درهم آمیخته‌اند. DnaK یک «پروتئین شوک حرارتی» است و وقتی با پیروکوریسین محدود می‌شود توانایی خود را برای انجام وظیفه اصلاح پروتئین‌های ناقص از دست می‌دهد. این اتفاق معمولاً منجر به مرگ باکتری می‌شود. این پپتید حشرات به DnaK مشابه در موش یا انسان نمی‌چسبند، بنابراین برای انسان‌ها سمی نیست.

### می‌توان از نانوذرات برای کشتن باکتری‌ها استفاده کرد

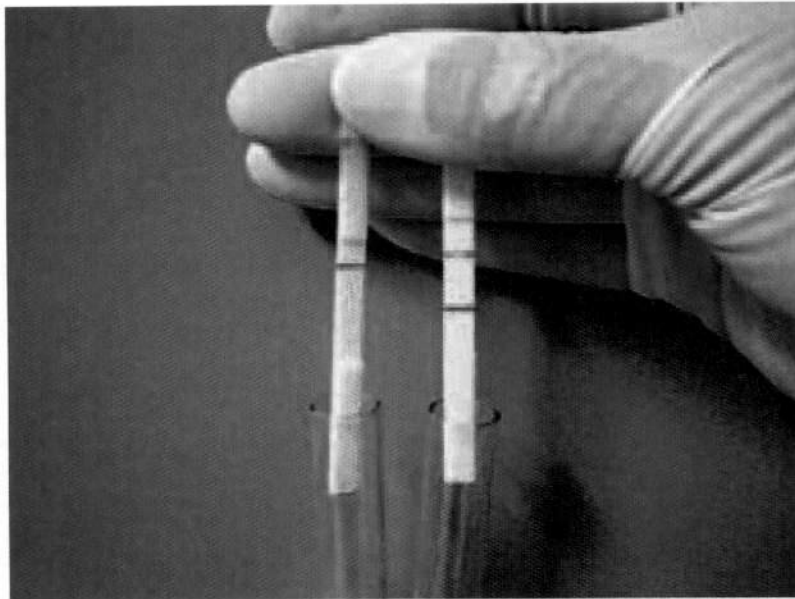
محققان دانشگاه ایالتی کانزاس، از اکسید منیزیم نانوذراتی را تولید کرده‌اند که باکتری‌های متعددی از جمله عوامل بیوتروریستی مانند سیاه‌زخم و /شریشیا کلی را ظرف مدت ۵ دقیقه می‌کشند. کنت جی. کلابوند و تیمش ثابت کرده‌اند که بار الکتریکی این ذرات با بار الکتریکی باکتری‌ها متفاوت است. بارهای الکتریکی متفاوت موجب جذب این ذرات به باکتری‌ها می‌شوند. لبه‌های تیز این ذرات حتی در اندوسپوره‌های باکتری سیاه‌زخم نفوذ می‌کنند. به دلیل قلیایی بودن این ذرات، آن‌ها می‌توانند در دیواره‌های سلولی باکتریایی نفوذ کنند. نانوذرات، جامد هستند و این ویژگی این امکان را فراهم می‌آورد که بتوان آن‌ها را در واحدهای تصفیه هوا یا اسپری پودری قرار داد.

تحقیقات در جهت استفاده از نانوذرات برای کشتن مستقیم میکروب‌ها، ابزاری برای دریافت دارو و شناسایی این میکروب‌های پاتوژن ادامه می‌یابد. ژوفی هوانگ و همکارانش مقاله‌ای را با عنوان «نانوذرات قندی: ابزاری منحصربه‌فرد برای تسریع کشف، ضدعفونی و متمایز کردن سویه پاتوژن» در ژورنال *انجمن شیمی آمریکا* به چاپ رساندند. این مقاله در مورد «نانوذره قندی مغناطیسی (MGNP)» است، ترکیب خاصی که نانوذرات مغناطیسی را با قندها ترکیب کرده است (۷).

نگرانی بسیاری از دانشمندان این است که نانوذرات نقره مضر باشند یا حداقل مردم آن‌ها را همانند قبل بی‌خطر ندانند. نقره سال‌ها برای کشتن میکروب‌ها مورد استفاده قرار گرفته است اما میکروارگانیسم‌ها خوب را نیز همراه میکروارگانیسم‌های بد می‌کشد. هم‌اکنون نانوذرات نقره در بسیاری از تولیدات مصرفی وجود دارد. بسیاری از ذرات نقره با پتانسیل کشتن باکتری‌های مفید در ذخایر آب آشامیدنی وجود دارند. جورج جان، شیمی‌دان کالج شهر نیویورک و نویسنده اصلی تحقیق منتشرشده در مجله *مواد طبیعت* می‌گوید که «نانوذرات بسیار کوچک هستند و با باکتری‌ها برهم‌کنش دارند و دیواره سلولی را تخریب می‌کنند». او توضیح می‌دهد که این تخریب، باکتری‌ها را می‌کشد (۸).

### آزمایشات تشخیصی جدید

توانایی شناسایی سریع باکتری عامل طاعون منجر به کاهش تعداد مرگ‌ومیرها و احتمال انتقال در بین مردم می‌شود. دانشمندان انستیتو پاستور پاریس و انستیتو پاستور ماداگاسکار آزمایش ساده‌ای را با نام آزمایش تشخیص سریع ابداع کردند که در مدت ۱۵ دقیقه نتایج معتبری به دست می‌دهد. آزمایش تشخیص سریع ماده خاصی به نام آنتی‌ژن F1 را که در خون و مایعات آلوده خیارک‌ها یافت می‌شود، شناسایی می‌کند. با تشخیص سریع طاعون ریوی، بیماران بیشتری تحت درمان فوری قرار می‌گیرند. آزمایش تشخیص سریع از سال ۲۰۰۲ به یک تکنیک تشخیصی فوری در سراسر جهان تبدیل شده است.



شکل ۹.۱ آزمایش تشخیصی سریع بر روی طاعون طی مدت ۱۵ دقیقه نتایج معتبری به دست می‌دهد.

### فرآوری دارو

نشریه علم و تکنولوژی آزمایشگاه ملی لارنس لیورمور، استفاده از روش جدیدی به نام شتاب‌دهنده طیف‌سنجی جرمی را به تفصیل توضیح داده است. این تکنیک با استفاده از ولتاژهای بسیار بالا، معمولاً در مقیاس مگاولت، در یون‌های منفی شتاب ایجاد می‌کند تا اجزای شیمیایی یک ترکیب یا نمونه را شناسایی کند. یرسینیا پستیس یکی از چهار مدل بیماری است که این آزمایشگاه برای یافتن داروهای ضد عفونت از آنها استفاده کرد. این داروها قادرند عواملی مانند طاعون یا هانتاویروس را که ممکن است اصلاح شده یا مهندسی شده باشند، هدف قرار دهند. دانشمندان می‌توانند بر اساس تحقیق بر روی چهار مدل معین بیماری شامل طاعون، فرانسیسلا تولارنسیس (تولارمی)، بروسلا آبرتوس (تب مالت) و هانتاویروس، هم عوامل خاص و هم عوامل شایع را در واکنش ایمنی - فرایندی خطیر برای مبارزه با عفونت - شناسایی کنند.



آزمایشگاه لارنس لیورمور با یک شرکت بیوتکنولوژی در سن دیگو به نام تریوس تراپوتیک همکاری خواهد کرد؛ این شرکت اخیراً یک قرار داد ۵ ساله به ارزش ۲۸ میلیون دلار با انستیتوی ملی بهداشت ایالات متحده آمریکا (NIH) جهت فراوری آنتی‌بیوتیک‌هایی برای مبارزه با برخی میکروب‌های بی‌تروریستی، منعقد کرده است. این کار در مراحل ابتدایی خود به سر می‌برد. این بودجه از طرف انستیتوی ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی آمریکا (NIAID) که یکی از واحدهای انستیتوی ملی بهداشت ایالات متحده آمریکا می‌باشد اعطا شده است (۹).

فراوری دارو معمولاً مستلزم ۶ تا ۸ سال تحقیقات آزمایشگاهی است که متعاقب آن باید بر روی حیوانات نیز آزمایش شوند. قسمت دشوار آزمایش بر روی حیوانات، یافتن دوزی است که بر روی انسان‌ها اثر داشته باشد. اگر نتایج آزمایش بر روی حیوانات امیدبخش بود، فاز ۱ آزمایشات بالینی آغاز می‌شود. در آزمایش فاز ۱ معمولاً ۱۰ تا ۲۰ سوژه انسانی سالم داوطلب می‌شوند. آن‌ها دوز بالینی داروی جدید را جهت ارزیابی امنیت آن، تعیین دامنه امن دوز و کمک به شناسایی عوارض جانبی احتمالی، دریافت می‌کنند. آزمایشات فاز ۲ و ۳ تعداد بیشتری از سوژه‌های انسانی را دربر می‌گیرند، این سوژه‌ها بیمارانی هستند که بیماری آن‌ها تشخیص داده شده و دانشمندان امیدوارند که دارو به درمان آن‌ها کمک کند. دور از ذهن نیست که این روند در زمان آغاز آزمایشات بالینی فاز ۱ شکست بخورد زیرا تحقیقات به کرات نشان داده که انسان‌ها و حیوانات بسیاری از مواد را به شیوه‌ای متفاوت از یکدیگر متابولیزه می‌کنند (۱۰).

### آزمایشات برای فرآوری واکسن جدید

در حال حاضر در آزمایشات بالینی نوع جدیدی از واکسن برای طاعون وجود دارد. هم‌اکنون واکسنی وجود ندارد که افراد را ۱۰۰ درصد در مقابل اشکال تنفسی طاعون محافظت کند. قطره‌ها و اسپری‌های بینی متشکل از میکروسفرهای (ذرات کروی شکل کوچک) زیست-تجزیه‌پذیر<sup>۱</sup> حاوی زیرواحدهای آنتی‌ژنی F1 و V در مرحله آزمایش بر روی موش‌ها هستند.

<sup>۱</sup> Biodegradable microspheres

به نظر می‌رسد که این روش حیوانات را در مقابل اشکال تنفسی و تزریقی باکتری عامل طاعون محافظت می‌کند. آزمایش بر روی مدل‌های حیوانی بزرگ‌تر و انسان‌ها بعداً انجام خواهد شد. مزیت این نوع واکسن این است که قابل استفاده آسان و سریع توسط تعداد زیادی از مردم است. واکسن دیگر حاوی آنتی‌بادی‌های منوکلونال برای مقابله با آنتی‌ژن‌های F1 و V یرسینیا پستیس است. موش‌ها با دریافت این واکسن به تنهایی یا به صورت ترکیبی، در مقابل طاعون خیارکی و ریوی مصون شدند. آنتی‌بادی‌ها با دریافت آن قبل از عفونت یا ۴۸ ساعت پس از عفونت به خوبی عمل کردند.

در ژوئن ۲۰۰۸، به شرکت واکسن دین‌پورت اطلاع داده شد که می‌تواند فراوری یک نوع واکسن طاعون به نام rFIV را با ترکیبی تازه ادامه دهد. این واکسن در حال حاضر در فاز ۲ آزمایشات بالینی است. اداره مواد غذایی و دارویی آمریکا (FDA) باید مجوز مربوطه فراوری واکسن را صادر کند (۱۱).

دانشمندان بسیاری در دانشگاه‌ها و شرکت‌های مناطق مختلف دنیا مشغول تحقیق بر روی فراوری واکسن برای مقابله با طاعون هستند. در ژوئیه ۲۰۰۸، پروفیسور هنری دنیل و تیمش از دانشگاه فلوریدای مرکزی گزارش کردند که واکسنی را فراوری کرده‌اند که نتایج اولیه آن نشان می‌دهد در مقابل طاعون بسیار مؤثر است. این واکسن را می‌توان به صورت خوراکی یا تزریقی استفاده کرد. قرص واکسن را می‌توان سریع‌تر توزیع کرد و نیز نیاز به وجود مهارت‌ها یا سوزن‌های استریل را از بین می‌برد. هنوز آزمایش این واکسن بر روی انسان انجام نشده است اما تحقیقات بر روی حیوانات نشان می‌دهد که بر روی اشکال خیارکی و ریوی طاعون مؤثر بوده است (۱۲).

در اوت ۲۰۰۸، محققان انستیتوی پاستور فرانسه در مجله عفونت و مصونیت گزارش دادند که آن‌ها نیز یک واکسن زنده خوراکی فراوری کرده‌اند. آن‌ها یکی از اجداد یرسینیا پستیس را که وایروانس کمتری داشت و ۹۵ درصد اطلاعات ژنتیکی مشترک با آن داشت برای تولید واکسن خود مورد استفاده قرار دادند (۱۳).

### مراکز منطقه‌ای جدید برای تحقیقات دفاعی زیستی

در سپتامبر ۲۰۰۳، تامی جی. تامسون، وزیر بهداشت، درمان و خدمات انسانی اعلام کرد که بودجه‌ای معادل ۳۵۰ میلیون دلار برای تأسیس هشت مرکز منطقه‌ای با اولویت دفاع زیستی و تحقیقات در زمینه بیماری‌های نوپدید<sup>۱</sup> اختصاص داده شد. این مراکز بخشی از برنامه کشور برای تحقیق در زمینه دفاع زیستی هستند. تامسون اعلام داشت که «ما از زمان حملات تروریستی سال ۲۰۰۱ با سرعت و عزمی بی‌نظیر برای آمادگی در برابر حمله بیوتروریستی یا هر بحران مربوط به سلامت و بهداشت عمومی اقدام کرده‌ایم. اختصاص این بودجه‌های جدید این تلاش را افزایش می‌دهد و نه تنها برای آمادگی ما در برابر حملات بیوتروریستی بهتر است بلکه توانایی ما را در انجام اقدامات لازم در زمان بحران‌های بهداشت و سلامت عمومی مانند سارس و ویروس نیل غربی افزایش می‌دهد».

این بودجه را انستیتوی ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی تأمین کرده و مدیریت برنامه را نیز برعهده خواهد گرفت. آنتونی اس. فوسی، مدیر انستیتوی ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی بیان داشت که «انستیتوی ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی از زمان حملات تروریستی به خاک آمریکا در سال ۲۰۰۱، به سرعت برای ارتقای تحقیقات زیست-پزشکی و گسترش اقدامات متقابل جهت دفاع از ایالات متحده در برابر آزادسازی عمدی عوامل بیوتروریستی و بروز طبیعی بیماری‌های عفونی اقدام کرده است. برنامه جدید مراکز منطقه‌ای با اولویت دفاع زیستی و تحقیقات در زمینه بیماری‌های نوپدید مکانیسم جامع و هماهنگی است که آن دسته از تحقیقات بین رشته‌ای را که منجر به ارتقای درمان‌ها، واکسن‌ها، تشخیص‌های جدید و سایر ابزار حفاظت از شهروندان در برابر تهدید بیوتروریسم و سایر بیماری‌های در حال ظهور و نوپدید می‌شود، حمایت کند» (۱۴).

دستور کار این مراکز به شرح زیر است:

- آموزش محققان و سایر پرسنل برای فعالیت‌های تحقیقاتی دفاع زیستی.

<sup>۱</sup> Regional Centers of Excellence for Biodefense and Emerging Infectious Diseases Research

- ایجاد و حفظ منابع پشتیبانی از جمله تجهیزات علمی و پرسنل پشتیبان آموزش دیده برای استفاده سایر محققان در منطقه.
  - اهمیت دادن به تحقیقاتی که بر فراوری و آزمایش واکسن و مفاهیم تشخیصی و درمانی متمرکز هستند.
  - قرارداد تسهیلات محوری در اختیار محققان تأییدشده از طرف دانشگاه‌ها، دولت، کمپانی‌های بیوتکنولوژی و صنعت داروسازی.
  - فراهم آوردن تسهیلات و پشتیبانی علمی برای اولین داوطلبان فوریت‌های دفاع زیستی ملی.
  - حمایت از محققان مسئول تحقیقات.
- هر مرکز شامل یک نهاد مرکزی و چند نهاد وابسته است که در ابتدا در همان منطقه جغرافیایی واقع می‌شوند. هشت نهادی که بودجه تحقیقات در زمینه بیماری‌های نوپدید را دریافت می‌کنند عبارتند از: دانشگاه دوک، مدرسه پزشکی هاروارد، وزارت بهداشت ایالتی نیویورک، دانشگاه شیکاگو، دانشگاه مریلند (بالتیمور)، شاخه پزشکی دانشگاه تگزاس (گالوستون)، دانشگاه واشنگتن و دانشگاه واشنگتن در سنت لویس.
- تحقیقاتی که در این برنامه انجام می‌شود عبارت است از:
- فراوری واکسن‌های جدید علیه سیاه‌زخم، طاعون، تولارمی، آبله و ابولا.
  - فراوری آنتی‌بیوتیک‌های جدید و سایر استراتژی‌های درمانی.
  - مطالعه فرایندهای بیماری‌های باکتریایی و ویروسی.
  - طراحی روش‌های تشخیصی پیشرفته جدید برای دفاع زیستی و بیماری‌های نوپدید.
  - انجام تحقیقات ایمونولوژی بر روی بیماری‌های ناشی از عوامل بالقوه بیوتروریسم.
  - ایجاد استراتژی‌های جدید ایمنی زایی.
- انستیتوی ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی برای ساخت دو آزمایشگاه ملی میکروبیولوژی<sup>۱</sup> (NBL) و ۱۳ آزمایشگاه منطقه‌ای میکروبیولوژی<sup>۲</sup> (RBL) نیز سرمایه‌گذاری کرده است.

<sup>۱</sup> National Biocontainment Laboratories (NBLs)

<sup>۲</sup> Regional Biocontainment Laboratories (RBLs)

حملات تروریستی ۱۱ سپتامبر ۲۰۰۱ اهمیت ارتقا و افزایش تسهیلات ملی مراقبت بهداشتی و درمانی را بیشتر نشان داد. طاعون تنها یکی از بیماری‌های کشنده‌ای است که با وقوع ۱۱ سپتامبر مورد توجه عموم قرار گرفت. با تأسیس یک اداره جدید در واشنگتن، دانشمندان امیدوارند که حفاظت در برابر طاعون همچنان در اولویت باقی بماند. دانشمندان امیدوارند که آگاهی و تحقیقات بیشتر به ریشه کن کردن همیشگی طاعون کمک کند.



## واژه نامه

بی‌هوازی

آنتی‌بیوتیک

میکروارگانسمی که برای بقا به اکسیژن نیاز ندارد. یک ماده شیمیایی که به وسیله یک میکروارگانسم مانند باکتری یا یک قارچ مانند کپک ساخته می‌شود و برای درمان عفونت‌های باکتریایی مورد استفاده قرار می‌گیرد. آنتی‌بیوتیک‌ها برای مقابله با ویروس‌ها مفید نیستند. در حال حاضر برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها کاملاً به صورت مصنوعی تولید می‌شوند.

مقاومت در برابر

آنتی‌بیوتیک

که به آن مقاومت دارویی نیز می‌گویند؛ شرایطی که در آن یک آنتی‌بیوتیک دیگر نمی‌تواند ارگانسم‌هایی چون باکتری‌ها را بکشد یا مانع از آن‌ها شود؛ متضاد حساس به آنتی‌بیوتیک.

آنتی‌بادی

(پادتن)

پروتئین ایمنی یا ایمونوگلوبولین. این پروتئین‌ها توسط سلول‌های سفید خون به نام لنفوسیت‌ها ساخته می‌شوند. وقتی لنفوسیت‌ها توسط پروتئین، ماده شیمیایی یا بخش خارجی یک پاتوژن تحریک می‌شوند به عوامل تولیدکننده پروتئین (آنتی‌بادی) تبدیل می‌شوند.

آنتی‌ژن

(پادگن)

یک مولکول، گروهی از مولکول‌ها یا بخشی از یک سلول که سلول‌های ایمنی میزبان آن را به عنوان یک ماده غیرخودی یا خارجی شناسایی می‌کنند. آنتی‌ژن‌ها موجب تولید آنتی‌بادی‌ها می‌شوند.

ضدبیگانه‌خواری

(آنتی‌فاگوسیتی)

رنگ آمیزی

دوقطبی

عدم توانایی انجام عمل بیگانه‌خواری. تکنیک رنگ آمیزی که بر اساس آن مولکول‌های رنگی در دو انتها یا دو قطب سلول‌ها متمرکز می‌شوند و ظاهر یک سنجاق قفلی را به خود

- می گیرند، ویژگی گونه‌های یرسینیا و فرانسیسلا.  
 تورم غدد لنفاوی. صفت آن خیارکی است.
- خيارک**
- ارزیابی علمی دقیق یک فرایند، دستگاه یا دارو برای پیشگیری، تشخیص یا درمان یک بیماری. معمولاً برای اخذ تأییدیه اداره مواد غذایی و دارویی (FDA) باید سه فاز (فاز ۱، ۲، ۳) طی شود:
- کارآزمایی بالینی**
- فاز ۱:** ارزیابی فارماکولوژی بالینی، با مشارکت داوطلبان؛ آزمایش ایمنی.
- فاز ۲:** روی گروه کوچکی از بیماران انجام می‌شود؛ آزمایش برای تعیین دوز و اثر کلی مطلوب بالینی.
- فاز ۳:** مطالعه جامع و گسترده با مشارکت بیماران برای دستیابی به فایده بالینی بدون ابهام؛ گروه‌های کنترل با استفاده از دارونماها یا مقایسه با فرایندهای کنونی یا قبلی.
- کوکسی**
- اشاره دارد به شکل یک سلول باکتریایی که مانند کره یا دایره است. استافیلوکوکسی و استرپتوکوکسی، آرایش‌های رایج گروه خاصی از کوکسی‌ها هستند که موجب بیماری می‌شوند.
- اندمیک**
- اشاره دارد به فراوانی موارد بیماری در یک منطقه جغرافیایی کاملاً مشخص؛ فراوانی کم است اما موارد همیشه وجود دارند.
- اندوتوکسین**
- محصول متابولیکی که در زمان مرگ باکتری‌های گرم منفی از دیواره سلولی آزاد می‌شود. اندوتوکسین‌ها مرکب از لیپیدها، پلی‌ساکاریدها و پپتیدها هستند. معمولاً برای سلول‌ها سمی‌اند و ممکن است موجب واکنش التهابی شوند.
- مخزن‌های اندمیک حیوانی<sup>۱</sup> آنزیم**
- جمعیت‌هایی که ارگانسیم‌های پاتوژنیک در سطوح پایین در آن‌ها باقی می‌مانند و میزان مرگ و میر حاصل از بیماری‌ها در آن‌ها کم است.
- پروتئینی که به عنوان یک کاتالیزور آلی عمل می‌کند و سرعت واکنش

<sup>1</sup> Enzootic reservoirs



<p>بیوشیمیایی را افزایش می‌دهد. کلیه واکنش‌های بیوشیمیایی درون سیستم‌های زنده توسط آنزیم‌ها کنترل و تنظیم می‌شوند.</p>	اپیدمی
<p>افزایش چشمگیر تعداد افرادی که در یک منطقه مشخص و در طول یک دوره مشخص، دارای علائم یک بیماری هستند.</p>	
<p>جمعیت‌هایی که به شدت حساس به پاتوژن‌هایی مانند <i>یرسینیا پستیس</i> هستند، که منجر به مرگ و میر فراوان در آن‌ها می‌شود.</p>	مخزن‌های
<p>یکی از انواع سازماندهی سلولی که در آن یک ارگانسیم متشکل از یک هسته و یک یا چند سلول با یک هسته و سایر اجزای پیشرفته به نام اندامک‌ها است. این اندامک‌ها متشکل از غشاها هستند یا توسط غشاها محدود شده‌اند.</p>	اپیزوتیک حیوانی <sup>۱</sup> یوکاریوت
<p>ارگانسمی که می‌تواند با وجود و یا عدم وجود اکسیژن رشد و تولید مثل کند.</p>	بی‌هوازی اختیاری
<p>پروتئینی که برای ساختن تاژک‌های باکتری‌های مختلف استفاده می‌شود. یک ساختار دارای دم شلاق‌مانند است که کمک می‌کند باکتری حرکت کند.</p>	فلاژلین <sup>۲</sup> تاژک
<p>محصولات فرعی واکنش‌پذیر متابولیسم؛ رادیکال‌های آزاد تنها یک الکترون در سطح خارجی خود دارند و برای تکمیل آن از سایر مولکول‌ها الکترون برمی‌دارند؛ این سرقت الکترون منجر به وقوع زنجیره‌ای از رویدادهای بیوشیمیایی در سلول‌ها می‌شود و بی‌ثباتی ایجاد می‌کند که می‌تواند سلول را نابود سازد.</p>	اکسیژن رادیکال آزاد
<p>پروتئین‌هایی که آنزیمی (GTPase) را فعال می‌کنند که یک مولکول ذخیره انرژی به نام GTP (تری فسفات گوانین) را تخریب می‌کند، این عمل موجب آزادسازی انرژی برای استفاده در فعالیت‌های سلولی مختلف می‌شود.</p>	پروتئین‌های GAP

<sup>۱</sup> Epizootic reservoirs

<sup>۲</sup> Flagellin

- التهاب معده و روده‌ها، ممکن است منجر به تهوع و استفراغ و یا اسهال شود.
- گاستروآنتریت**
- تغییر در اطلاعات ژنتیکی یک سلول یا ویروس (DNA یا RNA در برخی ویروس‌ها)؛ تغییر در اطلاعات ژنتیکی معمولاً منجر به تولید پروتئین‌های جدید، پروتئین‌های اصلاح‌شده و از دست دادن پروتئین‌ها می‌شود.
- جهش ژنی**
- مجموع همه اطلاعات ژنتیکی در یک سلول یا ویروس.
- ژنوم**
- مطالعه کلیت اطلاعات ژنتیکی یافت‌شده در یک ارگانیسم.
- ژنومیک**
- مولکولی متشکل از قندهای ساده مانند گلوکز (گلیکو) و یک پروتئین؛ معمولاً روی سطح خارجی غشاهای سلولی قرار دارد.
- گلیکوپروتئین**
- اشاره دارد به معرفی که به باکتری‌هایی داده می‌شود که با روش رنگ‌آمیزی گرم، رنگ شده‌اند. باکتری‌های گرم منفی رنگ رنگ‌آمیزی اولیه یا ابتدایی (بنفش بلوری) را از دست می‌دهند و رنگ رنگ‌آمیزی ثانویه یا متضاد را می‌گیرند (نوعی رنگ قرمز).
- گرم منفی**
- اشاره دارد به معرفی که به باکتری‌هایی داده می‌شود که با روش رنگ‌آمیزی گرم، رنگ شده‌اند. باکتری‌های گرم مثبت به دلیل ترکیب دیواره سلولی خود به رنگ بنفش بلوری باقی می‌مانند پس طیف رنگی آن‌ها ارغوانی تا بنفش است. ارگانیسم‌های منجر به طاعون، گرم منفی هستند.
- گرم مثبت**
- مجموعه‌ای از واکنش‌ها شامل قرمزی، افزایش حرارت در آن ناحیه، تورم و درد؛ این عارضه با بهبودی ناحیه ملتهب همراه است و یکی از قسمت‌های سیستم‌های دفاعی بدن است.
- التهاب**
- پروتئین موجود روی غشای خارجی باکتری‌هایی مانند *یرسینسیا پستیس*، که باکتری‌ها را قادر می‌سازد به غشای سلولی سلول‌های انسان متصل شوند.
- اینوازین<sup>۱</sup>**
- آنزیم دخیل در انتقال گروه‌های فسفات در مولکول‌ها.
- کیناز**

<sup>1</sup> Invasin

لیپوبلی ساکارید (LPS)	مولکولی متشکل از سلول های چربی و قندها، این مولکول قسمتی از دیواره سلولی باکتری های گرم منفی مانند <i>یرسینیا پستیس</i> را می سازد.
سیستم لنفاوی	شامل غدد لنفاوی، طحال، لوزه، لوزه حلقی، غده تیموس و تکه های پراکنده بافت در قسمت های مختلف بدن مانند روده بند است. سیستم بافت لنفاوی بخشی از سیستم ایمنی بدن است و به تولید سلول هایی می پردازد که به محافظت از بدن در برابر باکتری ها و سایر میکروب ها کمک می کنند.
غدد لنفاوی	اندام های لوبیایی شکل سیستم لنفاوی که دربر گیرنده انواع مختلف سلول های سفید خون است و در صورت عفونت متورم می شوند.
لنفوسیت	یکی از پنج نوع سلول سفید خون که توسط انسان تولید می شود؛ به لنفوسیت B و T تقسیم می شوند که هر دو برای عملکرد مناسب ایمنی لازمند.
ماکروفاژ	نسخه اصلاح شده مونوسیت است، یکی از پنج نوع سلول سفید خون در انسان ها. سلول بزرگی که ذرات و سلول های خارجی را می یابد و از طریق بیگانه خواری می بلعد.
جهش	تغییر در اطلاعات ژنتیکی یک سلول یا ویروس (DNA یا RNA در برخی ویروس ها)؛ تغییر در اطلاعات ژنتیکی معمولاً منجر به تولید پروتئین های جدید، پروتئین های اصلاح شده و از دست دادن پروتئین ها می شود.
اندامک ها	قسمت هایی در سلول های یوکاریوتی که توسط غشاها محدود شده اند و محل عملیات و عملکردهای متابولیک هستند.
پاندمی	اپیدمی جهانی بیماری ها در انسان ها؛ معمولاً ناشی از تماس فرد به فرد میان افرادی است که دارای عامل بیماری هستند ولی در برابر آن مصونیت ندارند.
پلاسمید	یک حلقه کوچک از DNA خارج از کروموزوم باکتریایی که خود تکثیر شونده است. این کروموزوم های مینیاتوری مجموعه محدودی از ژن ها را حمل می کنند که می توانند کپی شوند و از یک باکتری به باکتری

دیگر فرستاده شوند، این عمل تنوع ژنتیکی باکتری گیرنده را افزایش می دهد.

شکلی از طاعون که به بافت های ریه حمله می کند و به شدت مسری است. نوعی سازماندهی سلولی که در آن سلول ها اندامک های درون غشایی مانند هسته ندارند؛ باکتری ها سلول های پروکاریوتی هستند.

آنزیمی که می تواند پروتئین ها را تخریب کند.

اشاره دارد به تعداد بسیار زیاد باکتری ها در عفونت باکتریایی جریان خون؛ گاهی اوقات آن را مسمومیت خونی می نامند.

بخشی از خون که پس از جدا کردن سلول ها، پلاکت ها و پروتئین های خون (عناصر تشکیل دهنده) باقی می ماند.

باکتری ای که فنی شکل یا منحنی شکل است مانند حرف «C».

طاعونی که از ارگانسیم هایی چون سگ های چمنزار و سنجاب هایی که حامل کک های آلوده به ارگانسیم طاعون هستند منتقل می شود و در مناطق طبیعی مانند جنگل ها، چمنزارها یا بیشه ها در حال گردش است.

روشی که باکتری ها تکه های DNA را دریافت می کنند و ویروس ها تکه های DNA را از سلول اهداکننده به سلول گیرنده منتقل می کنند.

تغییر اطلاعات ژنتیکی عادی یک سلول مانند یک باکتری به واسطه وارد شدن DNA اضافه شده از یک منبع خارجی.

طاعونی که از مخازنی چون موش های صحرائی که حامل کک های آلوده به ارگانسیم طاعون هستند منتقل می شود و در مناطق محل سکونت انسان ها گردش می کند.

یک ماده، ارگانسیم، ذره ویروسی یا گروهی از مولکول ها که با تزریق به بدن موجب می شود که سیستم ایمنی به آن عامل معین واکنش ایمنی نشان

طاعون ربوی

پروکاریوت

پروتئاز

سپتی سمی

سرم

اسپریل

طاعون وحشی

فرارسانی<sup>۱</sup>

ترادسی<sup>۲</sup>

طاعون شهری

واکسن

<sup>1</sup> Transduction

<sup>2</sup> Transformation

دهد.

موجوداتی مانند مگس‌ها، کک‌ها و ساس‌ها که حامل ارگانسیم‌های پاتوژنیک هستند و آن‌ها را به دیگر ارگانسیم‌ها منتقل می‌کنند.

قدرت بیماری‌زایی.

ناقلین

واپرو لانس



## منابع

## فصل ١

1. New Mexico Department of Health, "Plague Data in New Mexico," [http:// www.nmhealth.org/epi/plague. html](http://www.nmhealth.org/epi/plague.html) (accessed April 8, 2009).
2. Cameron Walker, "Bubonic Plague Traced to Ancient Egypt," National Geographic News, March 10, 2004, [http://news.nationalgeographic.com/news/2004/03/0310\\_040310\\_blackdeath. html](http://news.nationalgeographic.com/news/2004/03/0310_040310_blackdeath.html) (accessed April 8, 2009).
3. S. N. DeWitte and J. W. Wood, "Selectivity of Black Death Mortality with respect to Preexisting Health," *Proceedings of the National Academy of Sciences (US)* 105: 1436-1441.
4. World Health Organization (WHO), "Human Plague in 2002 and 2003," *Weekly Epidemiological Record*; 79 (33): 301-308, [http://www.who.int/wer/2004/ en/wer7933.pdf](http://www.who.int/wer/2004/en/wer7933.pdf) (accessed April 8, 2009).
5. A. Matteelli and N. Saleri, "Respiratory Diseases," in *Travel Medicine*, eds. J.S. Keystone, P.E. Kozarsky, D.O. Freedman, H.D. Nothdurft, and B.A. Connor (Philadelphia: Elsevier Ltd., 2004); WHO, "Human Plague in 1997," *Weekly Epidemiological Record*; 74 (41): 337-348, <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/1999/wer7441.pdf> (accessed April 8, 2009); WHO, "Plague in Algeria—Update 2," WHO Disease Outbreak News, [http://www.who.int/ csr/don/2003\\_07\\_10/en](http://www.who.int/csr/don/2003_07_10/en) (accessed April 8, 2009).
6. Edward Marriott, *Plague: A Story of Science, Rivalry, and the Scourge That Won't Go Away*. New York: Henry Holt, 2003.

## فصل ٢

1. Bob Christie, "Plague Killed Grand Canyon Biologists," Associated Press, Discovery News: Discovery Channel, November 9, 2007, <http://dsc.discovery.com/news/2007/11/09/plague-grandcanyon.html> (accessed April 8, 2009).
2. Traci Angel, "Boy Scout Contracts Plague in Teton Area," *Jackson Hole Daily*, August 28, 2008, [http://www.jacksonholenewsandguide.com/article.php?art\\_id=3517](http://www.jacksonholenewsandguide.com/article.php?art_id=3517) (accessed April 8, 2009); Richard B. Stolley, "The Case of the Coughing Cat: The Plague and its Prevention in New Mexico," SantaFe. com, April 1, 2008, <http://santafe.com/Pages/1021> (accessed April 8, 2009).
3. Ronald E. Viola, Lyudmyla Yerman, Janet M. Fowler, Cindy G. Arvidson, and Robert R. Brubaker, "A Missense Mutation Causes Aspartase Deficiency in *Yersinia pestis* " *Microbiology* 154 (2008): 154: 1271-1280.
4. Alicia P. Gregory, "Countering Bioterror: The New Threat of Plague," *Odyssey*, <http://www.rgs.uky.edu/odyssey/fall02/plague.html> (accessed July 9, 2009).

## فصل ٣

1. *Fictional account.*
2. "Climate Linked to Plague Increase," BBC News, August 22, 2006, <http://news.bbc.co.uk/2/hi/science/nature/5271502.stm> (accessed April 8, 2009).

## فصل ٤

1. M. J. R. Gilchrist, "The Progress, Priorities and Concerns of Public Health Laboratories," presented at the Forum on Infections, Biological Threats and Terrorism, Institute of Medicine, November 28, 2001, <http://www.aphl.org/docs/Advocacy/Testimonies/IOMBioterrorism11-28-01.pdf>
2. D. Niemeyer, "The Laboratory Bioterrorism Response Network," *Journal of Homeland Security* March 2002, <http://www.homelandsecurity.org/journal/Articles/niemeyer.html>; Centers for Disease Control and Protection, "Laboratory Network for Biological Terrorism," <http://www.bt.cdc.gov/lrn/biological.asp> (updated December 6,



2006); Center for Infectious Disease Research & Policy, "Plague: Current, comprehensive information on pathogenesis, microbiology, epidemiology, diagnosis, and treatment," <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/bt/plague/biofacts/plaguefactsheet.html> (updated March 24, 2009); S. A. Morse et. al, "Detecting Biothreat Agents: The Laboratory Response Network," *American Society of Microbiology News* 69, 9 (2003).

### فصل ٥

1. "Non-Toxic Disinfectant Kills Bubonic Plague Bacteria and Anthrax," PR Newswire, September 4, 2003.

### فصل ٦

1. U.S. Geological Survey, "Ouch! Taking a Shot at Plague: Vaccine Offers Hope for Endangered Ferrets in Plague Outbreak," news release, July 16, 2008, <http://www.usgs.gov/newsroom/article.asp?ID=1976> (accessed April 8, 2009).
2. National Park Service, "Wind Cave National Park Dusts to Prevent Spread of Plague," news release, November 13, 2008, <https://www.nps.gov/wica/parknews/pr11132008.htm> (accessed April 8, 2009).
3. "Bubonic Plague Hits San Francisco," <http://www.pbs.org/wgbh/aso/databank/entries/dm00bu.html> (accessed May 6, 2009).
4. "China Intensifies Rat Plague Prevention," *China Daily*, September 5, 2007, [http://www.chinadaily.com.cn/china/2007-09/05/content\\_6083876.htm](http://www.chinadaily.com.cn/china/2007-09/05/content_6083876.htm) (accessed April 8, 2009).

### فصل ٧

1. Infectious Diseases Society of America, "NIAID Resistance Research Agenda, Shortcomings Highlighted in JID," *IDSA News* 18, 3 (March 2008).
2. T. J. Welch, W. F. Fricke, P. F. McDermott, D. G. White, M. L. Rosso, et al., "Multiple Antimicrobial Resistance in Plague: An Emerging Public Health Risk," *PLoS ONE* 2, 3 (March 21, 2007): e309.

## فصل ٨

1. G. Prehna, M. I. Ivanov, J. B. Bliska, and C. E. Stebbins, "Yersinia Virulence Depends on Mimicry of Host Rho-Family Nucleotide Dissociation Inhibitors," *Cell* 126, no. 5 (2006): 869-880.
2. John Whitfield, "Black Death's DNA: The Plague Bacterium Joins the Ranks of Completed Genomes," *Nature*, October 4, 2001, <http://www.nature.com/news/2001/011004/full/news011004-12.html>.
3. Working Group on Civilian Biodefense, "Plague as a Biological Weapon," *Journal of the American Medical Association* 283, no 17 (May 3, 2000), <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/283/17/2281>.
4. Center for Infectious Disease Research and Policy (CIDRAP), "US, UK, Canada to Jointly Test Plague Vaccines," CIDRAP News, April 21, 2005, <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/bt/plague/news/april2105plague2.html> (April 8, 2009).
5. L. Santi and H. Mason, "Protective Plague Vaccine Produced in Tobacco Leaves," Information Systems for Biotechnology News Report, April 2006, <http://www.isb.vt.edu/news/2006/news06.apr.htm#apr0602> (accessed April 8, 2009).
6. "Navy Partners with Ichor Medical Systems to Develop a Vaccine for Anthrax and Plague," NewsRx: TB & Outbreaks Week, August 21, 2007, <http://www.newsrx.com/newsletters/TB-and-Outbreaks-Week/2007-08-21/40082120075TW.html> (accessed April 8, 2009).
7. Kathryn Senior, "Yersinia pestis: A forceto be reckoned with," MD Consult, <http://www.mdconsult.com/das/article/body/114185429-2/jorg=journal&source=&sp=21505360&sid=0/N/670326/1.html?issn=1473-3099> (accessed April 8, 2009).
8. D. M. Morens, G. K. Folkers, and A. S. Fauci, "Emerging Infections: A Perpetual Challenge," *The Lancet Infectious Diseases* 8, 11 (2008): 710-719.

## فصل ٩

1. T. J. Welch, W. F. Fricke, M. Eppinger, M. J. Rosovitz, P. Mcdermott, D. White, G. D. Wiens, J. Ravel, "Distribution of *Yersinia pestis* pIP1202-like Multidrug Resistance Plasmids Among Foodborne Pathogens," May 21, 2007, [http://www.ars.usda.gov/research/publications/Publications.htm?seq\\_no\\_115=207556](http://www.ars.usda.gov/research/publications/Publications.htm?seq_no_115=207556) (accessed April 8, 2009).
2. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of Microbiology and Infectious Diseases, "Deciphering Pathogens: Blueprints for New Medical Tools," (September 2002), [http://cmgm.Stanford.edu/biochem/gfx/images/brown\\_arrayimage.jpg](http://cmgm.Stanford.edu/biochem/gfx/images/brown_arrayimage.jpg).
3. University of California at Santa Barbara, "Breakthrough on Microbial Disease Published in *Science*," press release, May 6, 1999, <http://www.ia.ucsb.edu/pa/display.aspx?pkey=302> (accessed July 9, 2009).
4. James E. Kloeppel, "Scientists Fool Bacteria into Killing Themselves to Survive," news release, News Bureau: University of Illinois at Urbana-Champaign, December 15, 2008, <http://news.illinois.edu/news/08/1215bacteria.html> (accessed April 8, 2009).
5. Comprehensive Microbial Resource, "*Yersinia Pestis* KIM Genome Page," <http://cmr.jcvi.org/tigr-scripts/CMR/GenomePage.cgi?database=ntyp02> (accessed April 8, 2009).
6. X. Wang et al., "*Yersinia* Genome Diversity Disclosed by *Yersinia pestis* Genome-wide DNA Microarray," *Canadian Journal of Microbiology* 53, 11 (2007): 1211-1221; Z. Dongsheng et al., "DNA Microarray Analysis of Genome Dynamics in *Yersinia pestis*: Insights into Bacterial Genome Microevolution and Niche Adaptation," *Journal of Bacteriology* 186, no.15 (2004): 5138-5146.
7. ScienceDaily, "Magnetic Nanoparticles Detect And Remove Harmful Bacteria," news release, November 20, 2007, <http://www.sciencedaily.com/releases/2007/11/071119110910.htm> (accessed April 8, 2009).
8. M. Heger, "A Silver Coating in the Fight Against Microbes," *Scientific American*, May 2, 2008, <http://www.sciam.com/article.cfm?id=silvercoating-fights->

- microbes (accessed April 8, 2009); News-Medical.net, "Silver Nanoparticles May Kill Beneficial Bacteria," April 29, 2008, <http://www.news-medical.net/?id=37887> (accessed April 8, 2009).
9. L. Timmerman, "Trius Therapeutics Wins \$28M Contract From NIH For Bioterror Antibiotics," Xconomy, October 22, 2008, <http://www.xconomy.com/sandiego/2008/10/22/triustherapeutics-wins-28m-contract-from-nih-for-bioterror-antibiotics> (accessed April 8, 2009).
  10. K. Walter, "Developing New Drugs and Personalized Medical Treatment," *Science and Technology Review*, September/October 2008, <https://www.llnl.gov/str/SepOct08/turteltaub.html> (accessed April 8, 2009).
  11. Huliq News, "CSC's Dynport Vaccine Company To Continue Plague Vaccine Development," <http://www.huliq.com/61412/csc039s-dynport-vaccinecompany-continue-plague-vaccinedevelopment> (accessed April 8, 2009).
  12. ScienceDaily, "Vaccine To Protect Against Black Plague Bioterror Attack Being Developed," July 31, 2008, <http://www.sciencedaily.com/releases/2008/07/080730140829.htm> (accessed April 8, 2009).
  13. T. Blisnick, P. Ave, M. Huerre, E. Carniel, C. E. Demeure, "Oral Vaccination against Bubonic Plague Using a Live Avirulent *Yersinia pseudotuberculosis* Strain," *Infection and Immunity* 76, 8 (2008): 3808-3816.
  14. U.S. Department of Health and Human Services, "HHS Announces New Regional Centers for Biodefense Research," news release, September 3, 2003, [http://www3.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2003/hhs\\_rce.htm](http://www3.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2003/hhs_rce.htm) (accessed July 10, 2009).