

نوروتوکسین های بوتولینوم، یک تهدید واقعی از بیوتروریسم: یک مطالعه مروری کلاسیک

سیاوش حمزه پور^۱، مریم نجفی^۲

۱- بخش میکروب شناسی مواد غذایی، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. نویسنده مسئول. ۲- مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.

اطلاعات مقاله	چکیده
<p>نوع مقاله مروری</p> <p>تاریخچه مقاله دریافت: ۹۵/۱۰/۱۱ پذیرش: ۹۶/۱/۲۱</p> <p>کلید واژگان نوروتوکسین های بوتولینوم، بوتولینوم، بیوتروریسم</p> <p>نویسنده مسئول Email: hseavash@yahoo.com</p>	<p>مقدمه: بوتولینوم نوعی مسمومیت غذایی بسیار خطرناک است که در اثر ورود نوروتوکسین های بوتولینوم به داخل خون و نهایتاً به درون سلولهای عصبی ایجاد می شود. از این سو پتانسیل بسیار بالای کشندگی این نوروتوکسین ها باعث شده است که به عنوان یک عامل بیوتروریستی و نظامی مد نظر قرار گیرند.</p> <p>روش کار: مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی می باشد که در آن از منابع معتبر انگلیسی و فارسی و گزارش ها و داده های مربوط استفاده شده است. اطلاعات جمع آوری شده از منابع اینترنتی و تحقیقات منتشر شده طی سالهای ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۶ مرتبط با موضوع در پایگاه های SID.Scopus.PubMed و GoogleScholar با استفاده از کلمات کلیدی "Bioterrorism"، "Biological weapon" و "Botulism" مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.</p> <p>یافته ها: در حال حاضر نوروتوکسین های بوتولینوم یکی از قوی ترین سموم شناخته شده در جهان می باشند. این توکسین ها دارای ساختار پلی پپتیدی بوده و از دو زنجیره سنگین و سبک که بواسطه یک پیوند دی سولفیدی به هم وصل شده اند، تشکیل شده است. زنجیره سبک یک متالواندوپپتیداز می باشد که بواسطه زنجیره سنگین وارد پایانه های عصبی شده و با تجزیه و شکست پروتئین های موسوم به مجموعه SNARE مانع ترشح میانجی های عصبی به خصوص استیل کولین می شود. بدین ترتیب موجب فلج شده و در نهایت منجر به مرگ می شود.</p> <p>نتیجه گیری: نوروتوکسین های بوتولینوم موارد تلفات و مرگ زیادی را به بار می آورد و اثرات ناگواری بر بهداشت عمومی دارد. لذا جهت جبران لطمات بهداشتی ناشی از آن به تلاش های گسترده ای برای آماده سازی مجدد بهداشت عمومی نیاز است.</p>

مقدمه

امروزه خطر بیوتروریسم و تروریسم شیمیایی بصورت یک حالت اورژانس برای خیلی از کشورها مطرح است و باتوجه به سهولت تهیه و خصوصیات فیزیکی و شیمیایی این مواد شیمیایی، گروه های تروریستی از آن ها بعنوان سلاحهای کشتار جمعی استفاده می کنند (۱-۵). به طور کلی تعریف بیوتروریسم عبارت است از: منتشر کردن عوامل بیولوژیکی یا سمی با هدف کشتن یا آسیب رساندن به انسان ها، حیوانات و گیاهان با قصد و نیت قبلی و به منظور وحشت آفرینی، تهدید و وادار ساختن یک دولت یا گروهی از مردم به انجام عملی یا برآورده کردن خواست های سیاسی یا اجتماعی (۶-۱۰). بنابراین تعریف بیوتروریسم و پتانسیل مرگ دسته جمعی آن به عنوان تهدیدی در طی تاریخ به ویژه در قرون گذشته علیه انسان ها مطرح بوده است و متأسفانه به رغم منع قانونی استفاده از میکروارگانیسم ها برای اهداف غیر انسانی برحسب قطعنامه های مصوب سازمان ملل متحد، امروزه ابعاد تازه ای به خود گرفته است (۱۱-۱۳). به

علاوه استفاده از عوامل بیولوژیک از مدت ها پیش از میلاد مسیح رواج داشته است. به طوری که آشوری ها جریان آب مورد استفاده دشمنان خود را با نوعی قارچ غلات معروف به ارگوت (Ergot) آلوده می کردند. این قارچ تا سال ها بعد تنها جنگ افزار بیولوژیک به حساب می آمد (۱۴). استفاده وسیع تر از جنگ افزارهای بیولوژیک در سال ۱۳۴۶ پس از میلاد آغاز شد. در این سال تاتارها گروهی از تجار ایتالیایی را در قلعه ای واقع در کریمه محاصره کردند و اجساد قربانیان طاعون را به داخل قلعه پرتاب نمودند و موجب پاندمی طاعون شدند (۱۵). هم چنین در سال ۱۷۶۳، فرمانده نیروهای بریتانیایی در آمریکای شمالی استفاده عمدی از آبله را برای کاهش جمعیت سرخ پوستان بومی مخالف حضور بریتانیایی های وفادار به فرانسه پیشنهاد کرد (۱۶-۱۸). در جنگ جهانی اول و دوم نیز موارد متعددی از استفاده از سلاح های بیولوژیک توسط کشورهای درگیر بر علیه یکدیگر گزارش شده است (۹-۲۱). از آن زمان تا کنون، همراه با پیشرفت علوم جدید پزشکی و

میکروبیولوژی، گسترش سلاح های بیولوژیک هم ادامه یافته است (۲۲-۲۵). در سالهای اخیر نیز مواردی از کاربرد این عوامل توسط گروه های تروریستی و سرویس های اطلاعاتی مخفی مشاهده شده است (۲۶-۳۰).

تاریخچه استفاده از نورو توکسین های بوتولینوم در بیوتروریسم به عنوان سلاح زیستی

به دلیل سمیت بسیار بالای توکسین های بوتولینوم، یکی از نخستین عوامل شناخته شده به عنوان سلاح زیستی به شمار می روند. استفاده از نورو توکسین های بوتولینوم توسط کشورهای زیادی مانند ژاپن، آلمان، ایالات متحده آمریکا، روسیه و عراق به عنوان سلاح زیستی افزایش یافته است (۳۱-۴۰). در اوایل دهه ۱۹۳۰، برنامه پژوهش و توسعه تسلیحات بیولوژیک ارتش ژاپن که هسته مرکزی آن یگان ۷۳۱ واقع در Manchuria بود تحقیقات خود را بر روی مجموعه ای از میکروارگانیزم ها که باکتری کلسترییدیوم بوتولینوم (*Clostridium botulinum*) را نیز شامل می شد، انجام داد و این تحقیقات تا پایان جنگ جهانی دوم ادامه داشت (۳۳-۳۴). با توجه به اطلاعات خارج شده از آرشیو دولت بریتانیا، اعتقاد بر این است که راینهارد هایدریش (Reinhard Heydrich) رئیس سرویس اطلاعاتی گشتاپو و امنیت در آلمان، با سم بوتولینوم توسط بریتانیا و با کمک مبارزان چکی ترور شده است (۳۵). در دهه ۱۹۴۰، پژوهشگران ارتش ایالات متحده آمریکا کار بر روی نورو توکسین های بوتولینوم را با نام رمز عامل X، آغاز کردند. در آن زمان نه ترکیب دقیق عامل و نه مکانیسم عمل سم شناخته شده بود. بنابراین هدف اولین پژوهش ها جداسازی و تخلیص سم به منظور تعیین بیماری زا بی آن بود (۳۶). با توجه به کنوانسیون خلع سلاح بیولوژیک ۱۹۷۵ و پیرو دستور ریاست جمهوری وقت ایالات متحده آمریکا (ریچارد نیکسون) همه عوامل زیستی موجود در برنامه زیستی ارتش آمریکا، از جمله نورو توکسین های بوتولینوم منهدم شد (۱۶، ۳۷).

اگرچه اتحاد جماهیر شوروی سابق قطعنامه را پذیرفت اما برنامه سلاح های زیستی آن کشور هم چنان ادامه داشت. بعد از حادثه سوردولفسک، شوروی سلاح های حاوی نورو توکسین های بوتولینوم و اسپوره های آنتراکس خود را به Aralsk-۷ واقع در شهر استپنوگورسک (Stepnogorsk) در قزاقستان انتقال داد (۳۸). در آوریل ۱۹۹۲ رئیس جمهور وقت شوروی Boris Yelstin اعلام کرد که کشورش ساخت گسترده سلاح های بیولوژیک خطرناک که از جمله آنها نورو توکسین های بوتولینوم می باشد را در برنامه های خود داشته و هم چنان ادامه می دهد. در همان سال چندین تن از مقامات عالی رتبه از جمله کلونل Kanatjan Alibekov رئیس سابق

Biopreparat (اُناسی که نقش مدیریت، توسعه و ساخت سلاح های زیستی در سطح کلان بود) به کشورشان خیانت کردند و بیشتر جزئیات برنامه تسلیحات بیولوژیک شوروی برای کشورهای غربی افشا شد (۳۴، ۳۸). عراق نیز که قطعنامه ۱۹۷۵ را پذیرفته بود، برنامه سلاح های زیستی خود را دهه ۱۹۸۰ و در خلال جنگ تحمیلی ایران و عراق گسترش داد. در انتهای جنگ خلیج فارس دولت عراق به کمیسیون ویژه سازمان ملل اعلام کرد که عراق تحقیقات گسترده ای را به منظور استفاده تسلیحاتی از باسیلوس آنتراسیس، کلاستریدیوم پرفرنژنس و توکسین های بوتولینوم در سلمان پک، الحکم و دیگر مکان ها داشته است (۳۴، ۳۹). در گزارشی که این کمیسیون اعلام کرد عراق تا اواخر سال ۱۹۹۰، دارای ۱۰۰ بمب ۴۰۰ پوندی از عامل بوتولینوم و ۱۴ هزار لیتر بوتولینوم که برای پر کردن ۱۳ موشک اسکاد با برد ۶۰۰ کیلومتر استفاده می شد، تولید کرده بود (۴۰). در میانه دهه ۱۹۹۰ مقادیر زیادی از توکسین بوتولینوم که هنوز مورد استفاده قرار نگرفته بود، از یک گروه چپ گرای افراطی به نام فراکسیون ارتش سرخ در پاریس کشف شد (۳۸، ۴۰). پس از حمله گروه تروریستی AumShinrikyo با گاز سارین به مترو توکیو در سال ۱۹۹۵ به رهبری Shoko Asahara اهمیت تهدیدات بیوتروریستی و تروریسم شیمیایی برای بار دیگر جهان را فرا گرفت (۵). شواهد و اعترافات Asahara در دادگاهش نشان می دهد که گروه مذکور بر مشکلات و موانع تکنیکی جداسازی و کشت نورو توکسین های بوتولینوم غالب شده بودند (۳۸، ۴۰-۴۱). در سال ۲۰۰۵، Wein et al. جزئیات چگونگی یک حمله بیوتروریستی با استفاده از توکسین بوتولینوم در ذخایر شیر را تشریح کردند (۴۲) که در صورت یک حمله بیوتروریستی وسیع با توکسین بوتولینوم می تواند سطح سلامت جامعه را با خطر جدی مواجه کند. آن چه که مسلم است این است که علی رغم کنوانسیون منع تسلیحات بیولوژیک:

Biological Weapons Convention (BWC) بسیاری از کشورهای جهان در حال حاضر در برنامه های سلاح های بیولوژیک ارتش خود هم چنان به تحقیق درباره این سم می پردازند.

تاریخچه بیماری بوتولینوم

اولین مورد مستند در مورد بیماری بوتولینوم که در سال ۱۷۳۵ مشاهده شده در آلمان بوده که حدود ۵۰ درصد مرگ و میر به دنبال داشته است که علت آن ناشی از خوردن کنسرو لوبیا سفید و سوسیس آلوده بوده است (۴۳). در اوایل سال ۱۸۰۰، Justinus Kerner بسیاری از موارد بیماری را توصیف نموده بود (۴۳). در سال ۱۸۹۷، Emil van Ermengem نتایج تحقیقاتش را درباره شیوع گسترده بوتولینوم در بلژیک منتشر

کرد و نشان داد که این بیماری بر اثر تولید توکسین محلول توسط یک باکتری بی هوازی ایجاد می گردد و نام آن باکتری را باسیلوس بوتولینوس (*Bacillus botulinus*) نام نهاد که امروزه آن را کلسترییدیوم بوتولینوم (*Clostridium botulinum*) می نامیم (۴۴). در سال ۱۹۰۵ فردی به نام Ticktekin اظهار کرد که فاکتورهای محلول که مسئول بیماری بوتولیسم است یک نوروتوکسین می باشد (۴۵). در سال ۱۹۴۳ عامل بوتولیسم زخم و در سال ۱۹۷۶ عامل بوتولیسم نوزادان شناسایی گردید (۴۶-۴۷).

پاتوژنز و تظاهرات کلینیکی

بوتولیسم، یک نوع مسمومیت بسیار خطرناک غذایی است که در اثر ورود نوروتوکسین های بوتولینوم به جریان خون و نهایتاً به درون سلول های عصبی ایجاد می شود. نوروتوکسین های بوتولینوم توسط باکتری های گرم مثبت، اسپوردار و بی هوازی اجباری موسوم به کلسترییدیوم بوتولینوم تولید می شوند و از طریق گوارش به واسطه تغذیه غذاهای آلوده به این نوع توکسین ها که عموماً شرایط بی هوازی در بسته بندی آنها حاکم بوده و موجب رشد و تکثیر باکتری های مولد شده است وارد بدن می شوند. هم چنین به شکل سهوی و عمدی می تواند از طرق تنفس، زخم های عمیق پوستی و فرم دارویی تزریقی نیز ایجاد شود (۴۸-۴۹، ۵). در حال حاضر، این توکسین ها از نوع قوی ترین توکسین های شناخته شده در جهان می باشند. توان کشندگی آنها برای حیوانی مثل موش بین ۱/۰ و تا ۱ نانو گرم بر کیلوگرم وزن آن محاسبه شده است (۵۰-۵۱). این توکسین ها دارای ساختار پلی پپتیدی بوده و از دو زنجیره سنگین و سبک که به واسطه یک پیوند دی سولفیدی به هم وصل شده اند، تشکیل شده است. تحقیقات نشان می دهد که زنجیره سبک این نوروتوکسین ها یک پلی پپتید ۵۰ کیلودالتونی بوده و یک آنزیم متالواندوپپتیداز می باشد که بواسطه یک زنجیره سنگین که ۱۰۰ کیلودالتون وزن دارد وارد پایانه های عصبی شده و با تجزیه و شکست پروتئین هایی موسوم به مجموعه ی SNARE با ماشین ترشحی میانجی های عصبی، خصوصاً استیل کولین درگیر و باعث توقف ترشح آن می شود (۵۲). بدین ترتیب میانجی های عصبی به سلول های گیرنده، به ویژه سلول های ماهیچه ای منتقل نمی شوند و موجب فلج شل می شود. بدین ترتیب، در تداوم این فلج، ریه ها نیز نمی توانند عمل انقباض و انبساط و تهویه را انجام دهند که در نهایت منجر به مرگ می شود (۵۲).

تظاهرات بیماری ۱۸ تا ۲۴ ساعت پس از بلعیدن سم ممکن است ظاهر شود. هر چند ممکن است این دوره چندین روز هم به طول بیانجامد. علائم اولیه شامل: دوبینی، تاری دید، عدم هماهنگی عضلات چشم، عدم توانایی بلع، اختلال در تکلم،

ضعف عمومی و سرگیجه است که با کاهش پیش رونده ضعف در دست و پاها و دیسترس تنفسی ادامه می یابد. در این بیماری تب ایجاد نمی شود. آزمایشات عصب شناسی ضعف و سستی عضلات زبان، حنجره، دستگاه تنفسی و دست و پاها را نشان می دهد. بیمار تا لحظاتی قبل از مرگ بر اثر فلج تنفسی و ایست قلبی، کاملاً هوشیار است. در خون بیمارانی که نجات می یابند، آنتی توکسین موثری یافت نمی شود (۲۳، ۳۶).

انواع بوتولیسم

انواع متفاوتی از بوتولیسم شناسایی شده اند که بر مبنای منشأ مسمومیت و شکل ورود سم به بدن از یکدیگر متمایز می گردند.

۱-۱- بوتولیسم ناشی از غذا (Food-borne Botulism):

مهم ترین و رایج ترین شکل بیماری، بوتولیسم ناشی از غذا است. این شکل از بوتولیسم فقط به دنبال مصرف غذاهای آلوده به سم باکتری ایجاد می گردد سم تولید شده در روده کوچک جذب شده و وارد جریان خون می شود و نهایتاً به سیستم اعصاب دسترسی پیدا می کند (۵۳-۵۴). از علائم مشخص این بیماری در مراحل اولیه، دوبینی و تاری دید و در مراحل پیشرفته، فلج پیشرونده عضلانی و گسترش آن به عضلات تنفسی و نهایتاً مرگ می باشد.

۱-۲- بوتولیسم نوزادان (Infant Botulism):

اگرچه بوتولیسم با منشأ غذایی یک نوع مسمومیت به حساب می آید، اما انواع دیگر این بیماری که به بوتولیسم نوزادان و روده بزرگسالان معروف است یک نوع عفونت محسوب می شود. از آنجا که بوتولیسم نوزادان در سن زیر یک سال بوقوع می پیوندد، عقیده بر این است که به علت عدم توسعه یافتگی کافی فلور طبیعی دستگاه گوارش، رقابت کافی و لازم با کلسترییدیوم بوتولینوم وجود ندارد، لذا باکتری به شکل رویشی در روده بزرگ کلونیزه شده و در نتیجه تولید سم و ایجاد بیماری فراهم می شود. علائم مشخص این بیماری ضعف فراگیر و فلج شل است (۵۵).

۱-۳- بوتولیسم زخم (Wound Botulism):

شکل دیگر این مسمومیت، بوتولیسم زخم است که در اثر آلودگی زخم با اسپورهای کلسترییدیوم بوتولینوم از محیط ایجاد می گردد. که بیشتر در میادین جنگی و عملیات های خرابکارانه و تروریستی (۳۵) و معتادان تزریقی رخ می دهد. این فرم از بوتولیسم نیز یک نوع عفونت به شمار می آید که در مراحل بهبود زخم با ایجاد شرایط بی هوازی، باکتری کلسترییدیوم بوتولینوم امکان تبدیل اسپور را به شکل رویشی پیدا می کند. در نتیجه سم تولید می شود که جذب گردش خون شده و موجب ایجاد مسمومیت می گردد (۵۶-۵۷).

۱-۴- بوتولیسم استنشاقی (Inhalation Botulism):

بیشتر در پرسنل و تکنسین های آزمایشگاهی که با سم

بوتولیسم کار می کنند، اتفاق می افتد. و برای اولین بار در سال ۱۹۶۲ در یک آزمایشگاه در آلمان رخ داد. به احتمال زیاد سندرم های پزشکی این نوع بوتولیسم در میداین جنگی و تهاجمات بیولوژیکی و اقدامات بیوتورویستی بیشتر دیده می شود(۵۸).

۱-۴- بوتولیسم با منشأ طبی (Iatrogenic Botulism):

این شکل از بوتولیسم بسیار نادر است. این بیماری در اثر تزریق فرم دارویی نوروتوکسین های بوتولینوم به افراد ایجاد می شود. علت آن را می توان به دلیل یک عارضه جانبی یا دوز اضافی دانست. در حال حاضر دو شکل دارویی از نوروتوکسین های بوتولینوم معروف به Botox و Dysport دارای مجوز مصرف می باشند(۵۹).

سرولوژی

عامل بیماری بوتولیسم، باکتری های بی هوازی اجباری موسوم به کلستریدیوم بوتولینوم می باشند که قادر به تولید نوروتوکسین بوتولینوم هستند. شش گروه باکتری که قادر به تولید نوروتوکسین هستند عبارتند از (۶۰):

۱- کلستریدیوم بوتولینوم گروه I (کلستریدیوم بوتولینوم های پروتئولیتیک).

۲- کلستریدیوم بوتولینوم گروه II (کلستریدیوم بوتولینوم های غیر پروتئولیتیک).

۳- کلستریدیوم بوتولینوم گروه III

۴- کلستریدیوم بوتولینوم گروه IV (کلستریدیوم بوتولینوم آرژانتینی)

۵- کلستریدیوم باراتی تیپ F

۶- کلستریدیوم بوتریکوم تیپ E

جنس کلستریدیوم شامل باسیل های درشت و گرم مثبت می باشد که بی هوازی مطلق یا میکروآئروفیل هستند و اسپور تولید می کنند. شکل اسپورها گرد یا بیضی است و حجم آنها اغلب از عرض باسیل زیادتر می باشد و زیر میکروسکوپ باسیل به صورت برجسته دیده می شود. همه کلستریدیوم بوتولینوم ها سم بوتولینوم تولید می نمایند. این سم دارای انواعی است که از نظر ایمنی شناختی با یکدیگر متفاوت هستند و به هفت تیپ مختلف که با حروف A تا G مشخص می شوند، تقسیم می گردند. که در برخی گزارش ها تیپ C به دو نوع C_۱ و C_۲ نیز تقسیم شده است (۶۱-۶۲). البته گاهی اوقات مشاهده شده که بیش از یک سم توسط برخی از انواع این باکتری تولید می گردد. از بین سوش های بیماری زا برای انسان گروه I، سموم F، B و A و گروه II سموم F، E و B را تولید می کنند؛ در حالی که انواع D و C در حیوانات موجب بیماری می شود. نوع G تا کنون بیماری خاصی را بوجود نیاورده است. در میان سوش های دو گروه I و II که مسئول بوتولیسم انسانی می باشند، تیپ های E، B و A شیوع فراوانی دارند. سوش های این دو گروه کاملاً با یکدیگر متفاوت می باشند (۶۳). ارگانسیم های گروه I بیشتر از منشأ خاک هستند و در اقلیم معتدل وجود دارند؛ در حالی که سوش های گروه II، به ویژه تیپ E، عمدتاً در محیط های آبی نیمکره شمالی یافت می شوند. (جدول ۱ تا ۳).

جدول ۱: مقایسه ویژگی های گروه های I و II کلستریدیوم بوتولینوم که مسئول بوتولیسم انسانی هستند (۵۵، ۴۵)

ویژگی	گروه I	گروه II
تیپ سم	A, AB, B, BF, F	B, E, F
منشأ	خاک	محیط های آبی
تنوع ژنتیکی	کم	زیاد
محدودیت pH	۴/۳-۴/۵	۵-۵/۱
مقاومت گرمایی اسپور	بالا	متوسط
حامل غذایی معمول در بوتولیسم	سبزیجات، گوشت، کنسرو و عسل	ماهی، گوشت و غذاهای بسته بندی شده کمتر فراوری شده
حساسیت آنتی بیوتیکی	اریترومایسین، مترونیدازول، پنی سیلین، تتراسایکلین	اریترومایسین، مترونیدازول، پنی سیلین، تتراسایکلین
مقاومت آنتی بیوتیکی	سولفامتوکسازول، تری متوپریم، جنتامایسین	سولفامتوکسازول، سفالوتین، جنتامایسین

جدول ۲: بعضی از ویژگی های اپیدمیولوژیک توکسین های بوتولینوم

تیپ	حیوانات حساس	وسایل انتقال	انتشار جغرافیایی
A	انسان، جوجه، گاو	سبزی ها، گوشت، ماهی	سراسر جهان
B	انسان، اسب، گاو	سبزی ها، گوشت، ماهی، میوه	سراسر جهان
Ca	ماکیان های محیط آب، پرندگان، سگ	مرداب، سبزی ها	آفریقا، آمریکای شمالی و جنوبی و استرالیا
Cb	گاو، اسب، گوسفند، راسو	علوفه، مردار	انگلستان، ژاپن و ...
D	گاو، گوسفند	مردار	آفریقای جنوبی، استرالیا
E	انسان، ماهی، ماکیان های محیط آبی	ماهی، پستانداران دریایی	سراسر جهان
F	انسان	گوشت	دانمارک، کالیفرنیا
G	نامشخص	نامشخص	آرژانتین، سوئیس

جدول ۳: حداقل دوز کشنده برای سروتیپ های مختلف نوروتوکسین های بوتولینوم (۶۵)

سروتیپ	بر آورد حداقل دوز کشنده از طریق دهان برای میمون
تیپ A - BoNT/A	۱۶ ng/kg
تیپ B - BoNT/B	۷ ng/kg
تیپ C - BoNT/C	۲۳۰ ng/kg
تیپ C و D - BoNT C/D	۱۴ ug/kg
تیپ E - BoNT/E	۵۰ ng/kg
تیپ F - BoNT/F	۸ ug/kg

روش های تشخیصی

فعالیت بیولوژیک نوروتوکسین های بوتولینوم را می توان از طرق مختلف سنجید. این طرق بر اساس سنجش اثرات فیزیولوژیک سم بر روی حیوان و سلول است یا براساس واکنش زنجیره پلیمرز واکنش آنتی ژن-آنتی بادی یا واکنش آنزیمی آن بر روی سوبستراهای اختصاصی می باشد (۶۶-۸۰). اولین روشی که برای ردیابی سم بوتولینوم به کار گرفته شد، خوردن یا تزریق عصاره ی غذای آلوده به حیوانات بود. سپس، این حیوانات از نظر بروز علائم بوتولینوم و مرگ مورد مشاهده قرار می گرفتند. در سال ۱۹۲۷ یک روش بسیار دقیق جهت اندازه گیری میزان کشندگی سموم ابداع شد و آن را LD₅₀ نام نهادند. که این روش واحدی به صورت غیر رسمی به عنوان استاندارد طلایی فعالیت سم بوتولینوم پذیرفته شده است و به طور وسیع از آن به عنوان اندازه گیری فعالیت سم بوتولینوم استفاده می شود (۶۶). در اغلب موارد، توکسین در سرم بیمار یافت می شود. علاوه بر این در غذای آلوده نیز ممکن است مشاهده شود. موش هایی که از راه پریوتون توکسین را دریافت می کنند بلافاصله می میرند. تیپ آنتی ژنی توکسین به روش خنثی سازی (نوترالیزاسیون) در موش که با استفاده از آنتی توکسین اختصاصی حاصل می شود، شناسایی می گردد (۶۷-۶۸). کلستریدیوم بوتولینوم ممکن است در کشت از غذای آلوده رشد

کرده و از نظر تولید توکسین ارزیابی شود. اما این روش به ندرت انجام می شود و ارزش انجام آن مورد بحث است. در بوتولینوم شیرخواران، کلستریدیوم بوتولینوم و توکسین آن در محتویات روده قابل مشاهده هستند اما در سرم یافت نمی شوند. توکسین ممکن است در روش همآگلوتیناسیون غیرفعال، رادیوایمونواسی، واکنش زنجیره پلیمرز و الیزا قابل مشاهده باشد (۶۷، ۶۹-۸۰).

انواع روش های تشخیصی بوتولینوم در یک نگاه (۶۶-۸۰)

- ۱- میزان مرگ و میر حیوان (LD₅₀, MLD)
- ۲- روش پایین افتادگی شکم در موش (Abdominal Ptosis)
- ۳- اندازه گیری فعالیت سم با استفاده از کشت سلول
- ۴- روش سنجش با همآگلوتیناسیون تسهیل شده
- ۵- فلوکولاسیون ذرات بنتونیت
- ۶- رادیوایمونواسی
- ۷- ایمونودیفوزیون در لوله موئین
- ۸- الیزا (ELISA)
- ۹- واکنش زنجیره پلیمرز (PCR)
- ۱۰- سنسور - فیبر اپتیک

درمان و پیشگیری

بوتولیسم یک بیماری واگیردار محسوب نمی شود و با وجود کشنده بودن هرگز اپیدمی های گسترده ای از آن گزارش نشده است و سهم آن از مرگ و میر در جوامع مختلف قابل توجه نیست. مرگ و میر ناشی از بوتولیسم را می توان با درمان مناسب کاهش داد. مبنای درمان بیماران بوتولیسمی، مراقبت های بهداشتی، حمایتی و پشتیبانی و ایمونیزاسیون غیرفعال با آنتی توکسین اسبی است. اقدامات حمایتی شامل تغذیه از طریق سوند معده یا تغذیه وریدی، تنفس مکانیکی و درمان عفونت های ثانویه می باشد. در نوزادان و شیرخواران که نارسایی تنفسی پیدا کرده اند وضعیت ترندلنبرگ معکوس نسبت به سطح زمین با زاویه ۲۵-۲۰ درجه ممکن است مفید واقع شود (۶۴-۸۱). تزریق زود هنگام و به موقع آنتی توکسین ها از شدت بیماری جلوگیری می کند. اما نمی تواند فلج ایجاد شده را احیا نمود. هنگام درمان بوتولیسم، پزشک نباید منتظر تشخیص تیپ سم یا باکتری باشد. در روند تشخیص اگر مشاهده شود که مریض از حداکثر فلج، روبه کاهش فلج و بهبودی است می توان تزریق آنتی توکسین را قطع کرد. در آمریکا، آنتی توکسین بوتولینوم توسط CDC در دسترس قرار می گیرد. آنتی توکسین تری والان (Anti-A, B, E) در آمریکا دارای مجوز مصرف می باشد. این سه تیپ همانطور که قبلا گفته شد رایج ترین تیپ های بوتولینوم است که در انسان ایجاد بوتولیسم می کند. اگر مسمومیت به دلیل سایر تیپ های بوتولینوم باشد، بیمار باید تحت مداوای آنتی توکسین هفت ظرفیتی (Anti-A, B, C, D, E, F, G) که در اختیار ارتش ایالات متحده آمریکا است و دارای کاربرد تحقیقاتی است، قرار گیرد. در حال حاضر دوز مجاز آنتی توکسین، یک ویال ۱۰ میلی لیتری برای هر فرد مسموم می باشد که باید به میزان ۱ به ۱۰ در محلول نمکی ۰.۹ درصد رقیق و از طریق رگ انفوزیون شود (۴۶، ۸۲). شایان ذکر است که در مورد آنتی توکسین های موجود مضرات و عوارض جانبی نظیر کهیر،

التهاب و قرمزی همراه با خارش، بیماری سرمی و حساسیت بیش از اندازه گزارش شده است (۸۲). با این اوصاف و با در نظر گرفتن مضرات و خطرات جانبی، برخی از جمعیت های محدود مثل سربازان ارتش آمریکا (برای مقابله با حملات بیوتروریستی) و پرسنل آزمایشگاه هایی که با توکسین های بوتولینوم سروکار دارند، اجباراً از این آنتیتوکسین ها به منظور پروفیلاکسی استفاده می کنند. توان بالای کشندگی نورو توکسین های بوتولینوم و نرخ بالای موارد منجر به مرگ نسبت به موارد ابتلا از یک سو و از سوی دیگر تهیه نسبتاً راحت این نورو توکسین ها که آن را به عنوان یک سلاح بیولوژیک مطرح کرده است، اهمیت تهیه واکسن علیه این نورو توکسین ها را مطرح می کند. در حال حاضر تحقیقات بسیار گسترده ای در دنیا برای دست یابی به واکسن های مناسب برای توکسین بوتولیسم انجام می گیرد که شامل انواع واکسن های توکسوئیدی، واکسن های اسید نوکلئیک و واکسن های نو ترکیب می باشد (۸۳-۹۰).

بحث و نتیجه گیری

بوتولیسم یکی از خطرناکترین و کشنده ترین مسمومیت های شناخته شده می باشد که با توجه به میزان مرگ و میر بالای نورو توکسین های بوتولینوم، خصوصیات فیزیکی و شیمیایی و سهولت تهیه آن مورد توجه بسیاری از گروه های تروریستی جهت اقدامات خرابکارانه، ایجاد رعب و وحشت و صدمه و تخریب شالوده نظام بهداشتی حاکم می باشد. همین ویژگی ها سبب شده است تا این نورو توکسین در گروه A عوامل سببی بیماریزای بیوتروریسم قرار داده شود. لذا اهمیت دارد که نیروهای بهداشت و درمان به خصوص کادر پزشکی و درمانی نیروهای مسلح و پزشکی قانونی با اپیدمیولوژی بالینی و کنترل این بیماری آشنایی کامل داشته باشند تا در صورت هرگونه رخدادی جهت اعاده وضعیت قبلی سریعاً وارد عمل شده و اقدامات لازم را به عمل آورند.

References

- 1-Macintyre AG, Christopher GW, CEitzen E, Jr., Gum R, Weir S, DeAtley C, et al. Weapons of mass destruction events with contaminated casualties: effective planning for health care facilities. *JAMA*. 2000; 283(2):242-9.
- 2-Khateri S, Ghanei M, Keshavarz S, Soroush M, Haines D. Incidence of lung, eye, and skin lesions as late complications in 34,000 Iranians with wartime exposure to mustard agent. *J Occup Environ Med*. 2003; 45(11):1136-43.
- 3-Ghanei M. Delayed haematological complications of mustard gas. *J Appl Toxicol*. 2004; 24(6):493-5.

- 4-Nozaki H, Aikawa N. Sarin poisoning in Tokyo subway. *Lancet*. 1995; 345(8962):1446-7.
- 5-Nadjafi M, Hamzeh pour S. Knowledge and Attitude of Iranian Red Crescent Society Volunteers in Dealing with Chemical Attacks. *Bull Emerg Trauma*. 2017; 5(2):122-128.
- 6-Gershon RR, Qureshi KA, Sepkowitz KA, Gurtman AC, Galea S, Sherman MF. Clinicians, knowledge, attitudes, and concerns regarding bioterrorism after a brief educational program. *J Occup Environ Med*. 2004; 46(1):77-83.
- 7-Anderson PD. Bioterrorism: toxins as weapons. *J Pharm Pract*. 2012; 25(2):121-9.

- 8-Longo DL, Adalja AA, Toner E, Inglesby TV. Clinical Management of Potential Bioterrorism-Related Conditions. *N Engl J Med*. 2015; 372(10):954-62.
- 9-Greub G, Grobusch MP. Bioterrorism: myth or reality? *ClinMicrobiol Infect*. 2014; 20(6):485-487.
- 10-Hamzeh pour S, Khajehnasiri N. Effect of Education on Knowledge and Attitude Regarding Bioterrorism. *Iranian Journal of Emergency Medicine*, 2015; 2(2):82-87[In Persian].
- 11-BahreiniMoghadam SA, Hamzeh Pour S, Toorchi M, SefidiHeris Y. Knowledge and Attitude of Iranian Red Crescent Society Volunteers in Dealing with Bioterrorist attacks. *Emerg (Tehran)*. 2016; 4(1):16-20.
- 12-Kadlec RP, Zelicoff AP, Vrtis AM. Biological weapons control. Prospects and implications for the future. *JAMA*. 1997; 278(5): 351-6.
- 13-United States. Arms Control and Disarmament Agency. Arms control and disarmament agreements: texts and histories of the negotiations. Washington, DC: U.S. Arms Control and Disarmament Agency; 1996.
- 14-Etzel RA. Mycotoxins. *JAMA*. 2002; 287(4):425-427.
- 15-Riedel S. Biological warfare and bioterrorism: a historical review. *ProcBaylUniv Med Cent* 2004; 17: 400-406.
- 16-Christopher, G.W.; Cieslak, T.J.; Plavin, J.A. & Eitzen, E.M. Biological warfare: A historical perspective. *J. Am. Med. Assoc.*, 1997; 278(5): 412-17.
- 17-Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Jahrling PB, et al. Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA*. 1999; 281(22): 2127- 37.
- 18-Sipe CH. The Indian Wars of Pennsylvania. Harrisburg, PA: Telegraph Press; 1929.
- 19-Hugh-Jones M. Wickham Steed and German biological warfare research. *Intelligence and National Security* 1992; 7(4): 379-402.
- 20-Stockholm International Peace Research Institute (SIPRI). The Problem of Chemical and Biological Warfare, Vol 1: The Rise of CB Weapons. New York: Humanities Press, 1971.
- 21-Robertson AG, Robertson LJ. From asps to allegations: Biologic warfare in history. *Mil Med*. 1995; 160(8):369-373.
- 22-Gopalakrishnakone P, Balali-Mood M, Llewellyn L, Singh BR (Eds). *Biological Toxins and Bioterrorism*. New York: Springer; 2015.
- 23-Pourheydari GH, Khatami M. Crisis of Nuclear, Biological and Chemical. Tehran: Iran helal institute press; 2007[Persian].
- 24-Mehrabi A. The use of biological warfare in history. Tehran: Research Center of Health and Nutrition of Military MedicineInstitutte; 2002 [Persian].
- 25-Bacon DR. The history of bioterrorism: An overview. *American Society of Anesthesiologists newsletter*.2002; 66(3):6-16.
- 26-Bravata DM, McDonald KM, Smith WM, et al. Systematic review: surveillance systems for early detection of bioterrorism-related diseases. *Ann Intern Med*. 2004; 140(11):910-22.
- 27-Henderson DA. Bioterrorism as a public health threat. *Emerg Infect Dis*. 1998; 4(3):488-92.
- 28-Osterholm MT, Scheld W, Craig WA, Hughes JM. Bioterrorism: A real modern threat. *Emerg Infect*. 2001:213-22.
- 29-US Army Medical Research Institute for Infectious Diseases. USAMRIID's Medical Management of Biological Casualties Handbook. 4th ed. Frederick, MD: Fort Detrick; 2001.
- 30-Karami M. Disaster epidemiology. Tehran: Mir Book. 2002[Persian].
- 31-Akbarein H et al. Glanders, a New Vision on an Old Biological Weapon. *J Army Univ Med Sci*. 2012; 10 (2): 143-162[Persian].
- 32-Smith LA. Bacterial Protein Toxins as Biological Weapons. In *The Comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins*. 2006, pp. 1019-1030: Academic Press; London.
- 33-Harris SH. Factories of death: Japanese biological warfare, 1932-1945, and the American cover-up. London: Routledge; 1994: 3-164.
- 34-Eitzen EM Jr, Takafuji ET. Historical overview of biological warfare. In: Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR, (Eds). *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*. Washington, DC: Office of the Surgeon General, Borden Institute, Walter Reed Army Medical Center; 1997: 415-423.
- 35-Davis RA. The assassination of Reinhard-Heydrich. *SurgGynecol Obstet*. 1971; 133(2):304-318.
- 36-John L. Botulism toxin. In: Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR (Eds). *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*, Washington, DC: Office of the Surgeon General, Borden Institute, Walter Reed Army Medical Center; 1997: 643-654.
- 37-Hatami H. Clinical epidemiology and control of diseases related to bioterrorism. Tehran: Seda Publication; 2002. [Persian].

- 38-Caudle LC III. The biological warfare threat. In: Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR (eds). *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*. Washington, DC: Office of the Surgeon General, Borden Institute, Walter Reed Army Medical Center; 1997: 451-66.
- 39-Zilinskas RA. Iraq's biological weapons. The past as future? *JAMA*. 1997; 278(5): 418-424.
- 40-Bidaki MZ, Balali Mood M. Bioterrorism and Biological Warfare, from Past to the Present: A classic review. *JBUMS*. 2015; 22(3):182-198.
- 41-Sugishima M. AumShinrikyo and the Japanese law on bioterrorism. *Prehosp Disaster Med*. 2003; 18: 179-183.
- 42-Wein LM, Liu Y. Analyzing a bioterror attack on the food supply: The case of botulism toxin in milk. *PNAS*. 2005; 102(28):9984-9989.
- 43-Erbguth FJ. Historical notes on botulism, *Clostridium botulinum*, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *MovDisord*. 2004; 19: S2-S6.
- 44-van Ermengem E. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. (Originally published as "Uebereinenneuenanaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus" in *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 26: 1-56, 1897.). *Clin Infect Dis*. 1897; 4: 701-719.
- 45-Ebrahimi F et al. *Cellular and Molecular Approach to Botulism*. Tehran: Imam Hossein University. 2012 [Persian].
- 46-Adams MR, Moss MD. *Food Microbiology*. Cambridge, 2nd ed, R.S.C 2002: 200-12.
- 47-Jay MJ. *Modern Food Microbiology*. 2nd Ed, New York, Chapman & Hall, 1996; 281-284: 458-69.
- 48-Thomas P. Bleck. *Clostridium botulinum*. In: MANDELL, DOUGLAS, and BENNETT. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. sixth edition. Churchill Livingstone. 2005: 2543-2548.
- 49-Isturiz RE, Torres J, Besso J, Global distribution of infectious diseases requiring intensive care. *Crit Care Clin*. 2006; 22(3):469-88.
- 50-Gill DM. Bacterial toxins: A table of lethal amounts. *Microbiol Rev*. 1982;46(1):86-94.
- 51-McNally RE, Morrison MB, Berndt JE, et al. Effectiveness of Medical Defense Interventions Against Predicted Battlefield Levels of Botulinum Toxin A. Vol 1. Joppa, Md: Science Applications International Corporation; 1994: 3.
- 52-Habermann E. Clostridial neurotoxins and the central nervous system: Functional studies on isolated preparations. In: Simpson LL, ed. *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*. New York, NY: Academic Press, Inc; 1989: 53-67.
- 53-Cliver DO, Rieman HP. *Foodborne Disease*. 2nd edition, Academic Press, 2002: 249-59.
- 54-Murray PR, Rosental KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. 4th ed, St. Louis, Mosby Inc., 2002: 347-9.
- 55-Arnon SS et al. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Engl J Med*. 2006; 354:462-471.
- 56-Jermann M et al. Drug-dependent patient with multiple cutaneous abscesses and wound botulism. *Schweiz Med Wochenschr*. 1999;129:1467.
- 57-Artin I et al. First case of type E wound botulism diagnosed using real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2007; 45:3589-3594.
- 58-Holzer E. Botulism caused by inhalation. *Med Klin*. 1962; 41:1735-1740.
- 59-Crowner BE et al. Iatrogenic botulism due to therapeutic botulism toxin A injection in a pediatric patient. *Clin Neuropharmacol*. 2007; 30: 310-313.
- 60-Peck MW. Biology and genomic analysis of *Clostridium botulinum*. *Advances in microbial physiology*. 2009; 55: 183-266.
- 61-Mahdizadeh M et al. Review of botulism. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences (JSSU)*. 2008; 16(3):88-96 [Persian].
- 62-Zahraei SM et al. Epidemiological pattern of botulism in Iran. *Iranian JOURNAL OF infectious Diseases and Tropical Medicine*. 2008;13 (41):13-16 [Persian].
- 63-Zahraei SM. Botulism Disease. In: Tabatabaei SM, Zahraei SM. *Principles of Disease Prevention and Control*. Second edition. Tehran, CDC, 1385; 37-40.
- 64-Hamzeh pour S. *Passive Defense (Management Disaster Preparedness of Nuclear, Biological and Chemical)*. Qom: Hoda press. 2012 [Persian].
- 65-Dolman CE, Murakami L. *Clostridium botulinum* type F with recent observation on other types. *J infects Dis* 1961; 109: 107-128.
- 66-Zbinden G, Flury MR. Significance of the LD50-test for the toxicological evaluation of chemical substances. *Biomedical and life science*. 1981; 47(2): 77-99.

- 67-Jawetz et al. Translated by Rahimi MK. Medical Microbiology. 24th edition. Tehran: Yyzh press. 2008[Persian].
- 68-Smith TJ et al. Botulinum Neurotoxins as Biothreat Agents. *J BioterrBiodef.* 2012; S2:003. doi:10.4172/2157-2526.S2-003
- 69-Hatheway CL. Botulism. In *Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases: Principles and Practice* (Balows A, Hausler WHJ, Ohashi M & Turano A, eds). Springer, New York. 1988.
- 70-AOAC (2001) AOAC official method 977.26. Clostridium botulinum and its toxins in foods. In *Official Methods of Analysis*. AOAC International, Gaithersburg.
- 71-Ferreira JL, Maslanka S, Johnson E, Goodmough M. Detection of botulinum neurotoxins A, B, E, and F by amplified enzyme-linked immunosorbent assay: collaborative study. *J AOAC Int.* 2003; 86: 314-331.
- 72-Akbulut D, Grant KA, McLaughlin J. Improvement in laboratory diagnosis of wound botulism and tetanus among injecting illicit-drug users by use of real-time PCR assays for neurotoxin gene fragments. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 4342-4348.
- 73-Hill BJ, Skerry JC, Smith TJ, Arnon SS, Douek DC. Universal and specific quantitative detection of botulinum neurotoxin genes. *BMC Microbiol.* 2010; 10: 267.
- 74-Fach P, Micheau P, Mazuet C, Perelle S, Popoff M. Development of real-time PCR tests for detecting botulinum neurotoxins A, B, E, F producing Clostridium botulinum, Clostridium baratii and Clostridium butyricum. *J Appl Microbiol.* 2009; 107: 465-473.
- 75-Shin NR, Yoon SY, Shin JH, Kim YJ, Rhie GE, et al. Development of enrichment semi-nested PCR for Clostridium botulinum types A, B, E, and F and its application to Korean environmental samples. *Mol Cells.* 2007; 24: 329-337.
- 76-De Medici D, Anniballi F, Wyatt GM, Lindstrom M, Messelhauser U, et al. Multiplex PCR for detection of botulinum neurotoxin-producing clostridia in clinical, food, and environmental samples. *Appl Environ Microbiol.* 2009; 75: 6457-6461.
- 77-Fenicia L, Fach P, van Rotterdam BJ, Anniballi F, Segerman B, et al. Towards an international standard for detection and typing botulinum neurotoxin-producing Clostridia types A, B, E and F in food, feed and environmental samples: a European ring trial study to evaluate a real-time PCR assay. *Int J Food Microbiol.* 2011; 145: S152-S157.
- 78-Capek P et al. Sensing the Deadliest Toxin: Technologies for Botulinum Neurotoxin Detection. *Toxins.* 2010; 2(2):24-53.
- 79-Doellgast GJ et al. Enzyme-linked immunosorbent assay-enzyme-linked coagulation assay for detection of antibodies to Clostridium botulinum neurotoxins A, B, and E and solution-phase complexes. *J Clin Microbiol.* 1994; 32 (3):851-853.
- 80-Merzbacher CI. Fiber Optic Sensors in Concrete Structures: a Review. *Smart Materials and Structures.* 1996; 59(2):196.
- 81-Holzer E. Botulism caused by inhalation. *Med Klin.* 1962; 41:1735-1740.
- 82-Townes JM, Cieslak PR, Hatheway CL, Solomon HM, Holloway JT, et al. An outbreak of type a botulism associated with a commercial cheese sauce. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 558-563.
- 83-Marks JD. Deciphering antibody properties that lead to potent botulinum neurotoxin neutralization. *Mov Disord.* 2004; 8: S101-S108.
- 84-Siegel LS. Human immune response to botulinum pentavalent (ABCDE) toxoid determined by a neutralization test and by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol.* 1988; 26: 2351-2356.
- 85-Byrne MP, Smith LA. Development of vaccines for prevention of botulism. *Biochimie.* 2000; 82:955-966.
- 86-Jathoul AP et al. DNA vaccines expressing the type O of botulinum toxin Hc fragment using different promoters. *Vaccine.* 2004 ; 22: 3942-3946.
- 87-Smith LA. Development of recombinant vaccines for botulinum neurotoxin. *Toxicon.* 1998; 36: 1539-1548.
- 88-Smith LA. Botulinum neurotoxin vaccines: past, present, and future. *Crit Rev Immunol.* 2007; 27(4):303-18.
- 89-Bennett AM et al. DNA vaccination protects against botulinum neurotoxin type F. *Vaccine.* 2003; 21:3110-3117.
- 90-Dolimbek BZ et al. Immune recognition of botulinum neurotoxin B: antibody-binding region on the heavy chain of the toxin. *Mol Immunol.* 2007; 45(4): 910-24.

Botulinum Neurotoxins, a Real Bioterrorism Threat: A Classic Review

Nadjafi M, Hamzeh pour S*

Abstract

Background: Botulism is very dangerous type of food poisoning caused by botulinum neurotoxins, which are entered into the blood and eventually into nerve cells. Due to the very high military agent.

Methods: In this cross sectional study, the English and Persian sources and reports were searched based on information and data collected from Internet sources and published literature from 1990 to 2016 in the relevant databases such as PubMed, Scopus, SID, Google Scholar and by using the keywords including "Bioterrorism", "Biological weapon", "Botulism".

Results: Botulinum neurotoxins are one of the most powerful known toxins in the world. These toxins have a polypeptide structure and are formed by two heavy and light chains that are connected by a disulfide bond. A light chain of metalloendopeptidase with a molecular weight of 50kDa can enter the nerve terminals by the heavy chain (100kDa) and by the breakdown of proteins called SNARE is involved in secretion of neurotransmitters, especially acetylcholine and can stop the secretion, which can result in flaccid paralysis and death.

Conclusion: Botulinum neurotoxins can cause mass casualties and have an adverse impact on public health. Hence, great efforts need to achieve broad-based public health preparedness. These neurotoxins have also a moderate to high potential for large-scale dissemination. These factors can make botulinum neurotoxins as a primary candidate in bioterrorism and environmental threats.

Keywords: Botulinum neurotoxins, Botulism, Bioterrorism

*Corresponding Author: Division of Food Microbiology, Department of Pathobiology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: hseavash@yahoo.com