

A History of Burkholderia-caused Infections in Iran

Arefnejad M¹, Tajzadeh P², Barjesteh A³

Abstract

Purpose: The first report of Burkholderia caused- Infection in Iran dated back to forty years ago which showed this type of infection was limited among animal population. Recently, according to human case reports in Iran, little is reported about this infection and it is not considered in laboratory and clinical domains. Thus, the main aim of this study was to investigate the Burkholderia –caused infections in clinical and diagnostic systems.

Methods: This review-article was performed after searching through NCBI, MEDLINE, SCOPUS, ISI, WHO and CDC data banks and it has been updated until submission date to the journal. The old data was collected through the earlier versions of journals, books and inter-& external related seminars.

Results: The first Burkholderia-caused infection history in Iran was reported among horses from Razi Institute which inoculated with *Burkholderia pseudomallei* for vaccine production in 1970. Later on, one human case with pneumonia was reported in 1977. After a big gap, in 2004, the Iranian *Burkholderia cepacia* complex genomovars was isolated and identified among pneumonia in Cystic Fibrosis patients. At Tehran zoo, Glanders in imported Siberian tigers was reported at 2011 and finally the human isolated *Burkholderia pseudomalleus* in an individual traveler to endemic area was announced in 2012.

Conclusion: According to the recent *Burkholderia* species isolated from human population in Iran, the uncertain prevalence of Burkholderia-caused infection, mis-identification of *Burkholderia* genus in clinical samples and the resistance of some *Burkholderia* to antibiotics, it seems logical that the clinical and para-clinical researches should pay more attention on this bacteria through diagnostic and clinical approaches and determine the real state of this type of infection.

Keywords: Melioidosis, Cystic Fibrosis infection, Glanders, *Burkholderia cepacia* complex, *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei*

دریافت مقاله: ۹۲/۴/۳۰ تایید مقاله: ۹۲/۶/۵

پیشینه عفونتهای بورخولدریایی در ایران

محسن عارف نژاد^۱، پرستو تاج زاده^۲، عاطفه برجسته^۳

هدف: اولین گزارش عفونتهای بورخولدریایی در ایران در حدود بیش از چهل سال پیش نشان می داد که عفونت هایی با عامل بورخولدریا به صورت محدود و صرفاً در جمعیت های حیوانی گزارش می شدند. اما به دنبال اعلام موارد انسانی در سالهای اخیراً در ایران، به نظر می رسد که توجه کافی به این گونه از عفونتها در کشورمان صورت نگرفته و در تشخیص های بالینی و آزمایشگاهی جز موارد خاص مد نظر قرار نمی گیرند. هدف از طراحی این بررسی، اعلام وضعیت موجود عفونت بورخولدریایی در ایران به جهت اهمیت دهی در سیستم های بالینی و تشخیصی می باشد.

روش بررسی: این مقاله، یک بررسی مروری است که پس از جستجو در بانک های اطلاعاتی ISI, SCOPUS, MEDLINE, NCBI, CDC, WHO استفاده شده و تا زمان ارسال برای چاپ، به روز شده است. همچنین برای جمع آوری گزارشات و مقالات مربوط به سال های گذشته، از کتاب های قدیمی، کتابچه های خلاصه مقالات کنگره ها و همایش های مربوطه داخلی و خارجی استفاده شده است.

یافته ها: پیشینه عفونت های بورخولدریایی در ایران به اولین گزارش رسمی جدا سازی عامل بیماری ملوئیدوزیس از اسب- های انستیتو رازی در سال ۱۹۷۰ و بعد از آن، یک مورد پنومونی انسانی در سال ۱۹۷۷ اعلام گردید. بعد از یک فاصله زمانی طولانی، جداسازی و تعیین هویت درحد ژنومواریته باکتری بورخولدریا سپاشیا کمپلکس از پنومونی مبتلایان به سیستم فایبروزیس در سال ۲۰۰۴ انجام شد. موارد بیماری گلاندروز در نزد ببرهای ارسالی به باغ وحش تهران در سال ۲۰۱۱ گزارش گردید و در نهایت در سال ۲۰۱۲ یک مورد بیماری ملوئیدوزیس انسانی در نزد مسافری که به مدت دو هفته به منطقه بومی بیماری سفر کرده بود، اعلام شد.

بحث و نتیجه گیری: با توجه به اعلام موارد جدید عفونت های بورخولدریایی در جوامع انسانی، در کشور ما معلوم نبودن جایگاه باکتری های جنس بورخولدریا در عفونتهای رایج، مقاوم بودن برخی از عفونتهای بورخولدریایی به آنتی بیوتیک، عدم تشخیص این گونه عفونت ها در بالین و آزمایشگاه، موجه به نظر می رسد که محققان رشته های پزشکی و پیراپزشکی در زمینه شناسائی بالینی و آزمایشگاهی باکتریهای جنس بورخولدریا مطالعات بیشتری انجام داده، لذا جایگاه و اهمیت این دسته از باکتریها را در عفونتهای موجود مشخص نمایند.

کلمات کلیدی: مشمشه، شبه مشمشه، ایران، بورخولدریا مالئی، بورخولدریا سودومالئی، بورخولدریا سپاشیا کمپلکس
نویسنده مسئول: پرستو تاج زاده، tajzadehp2@mums.ac.ir

آدرس: مشهد، آزمایشگاه میکروب شناسی مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی امام رضا(ع). مشهد

۱- دکترای تخصصی میکروب شناسی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۲- دکترای تخصصی میکروب شناسی، آزمایشگاه میکروب شناسی مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی امام رضا(ع) مشهد

۳- کارشناس ارشد میکروب شناسی، مربی هیات علمی دانشگاه آزاد اسلامی اراک

مقدمه

pseudomallei ایجاد می شود که در خاک و آب مناطق بومی مانند آسیای جنوب شرقی و شمال استرالیا باعث ابتلای حیوان و انسان به پنومونی است (۶). بیماری مشمشه (Glanders) که توسط گونه دیگری به نام بورخولدریا مالئی (*Burkholderia mallei*) ایجاد می شود در حیواناتی مانند اسب، الاغ و قاطر ایجاد پنومونی کرده و انسان در اثر تماس با ترشحات حیوان آلوده مبتلا می گردد (۷). عفونت های ریوی حاصل از کلونیزاسیون باکتری بورخولدریا سپاشیا کمپلکس (*Burkholderia cepacia complex*) در نزد بیماران دارای سیستمیک فایبروزیس (Cystic Fibrosis) و نقص سیستم ایمنی از جمله عفونت های رایجی هستند که توسط این گونه از جنس بورخولدریا در انسان ایجاد می شود (۱۸).

کشور ما ایران که در آسیای میانه و در همسایگی کشورهای مانند افغانستان و پاکستان واقع شده است، ناخواسته در مسیر ورود بیماریهای منطقه ای قرار می گیرد (۲). گزارشات اخیر از برخی بیماریهای در کشورهای همسایه از عراق و پاکستان (۱۷ و ۱۶) و از طرف دیگر، افزایش مسافرت ها به مناطق آسیای جنوب

عفونت های بورخولدریایی (*Burkholderia cause infections*) توسط باکتریهای جنس بورخولدریا (*Burkholderia sp.*) که یک باکتری گرم منفی و هوازی است، ایجاد می شود (۶). این جنس که سابقا جز سودوموناس ها (*Pseudomonas sp.*) محسوب می شد، به علت تفاوت در سکانس نوکلئوتیدی ژن *16S rRNA* تفاوت در ساختمان اسید های چرب و لیپید دیواره باکتری، برخی از این گونه ها به جنس جدیدی به نام بورخولدریا منتقل شدند (۱). عفونتهایی که توسط این باکتریها ایجاد می شود، بعضا در نزد انسان و حیوان مشترک بوده (Zoonosis) و به شکل پنومونی و سپتی سمی تظاهر پیدا می کند (۴). بورخولدریا سودومالئی (*Burkholderia pseudomallei*)، بورخولدریا مالئی (*Burkholderia mallei*) و بورخولدریا سپاشیا کمپلکس (*Burkholderia cepacia complex*) از جمله شناخته شده ترین گونه های این جنس هستند. بیماری شبه مشمشه (Meliodosis)، که جز بیماری های مشترک بین انسان و دام است، توسط باکتری به نام بورخولدریا پسودومالئی (*Burkholderia*

بورخولدريها قادرند انسان و حيوان را از راههای تنفسی، گوارشی یا زخم های باز آلوده نمایند. مدت زمان انکوباسيون اين باکتری ساپروفیت از چند روز تا چند ساعت بدون ظهور علائم بالینی، متغیر است. در محیط خارج از میزبان، در pH خنثی تا کمی اسیدی قادر به زندگی اند. در آزمایشگاه به خوبی بر روی محیط-های Blood agar, BC medium, Ashdown, EMB و MacConkey رشد می کنند (۲۲). یکی از ویژگی-های بورخولدريها، داشتن دو کروموزوم در ساختار ژنومی باکتری است که دارای ژن های متعددی جهت سازش و بقا در هر نوع محیط زندگی است. همانگونه که دکتر Holden آنالیزکننده ژنوم باکتری بورخولدريها سودومالئی گفته است این جنس باکتری یکی از نیرومندترین باکتریهای بیماری زا است که می تواند تحت هر شرایطی به بقای خود ادامه دهد (۲۱).

روش بررسی

این مقاله به صورت مروری از کلمات کلیدی در موتور جستجوگر ISI, SCOPUS, Google scholar, NCBI, CDC, WHO, MEDLINE انجام شد. مقالات بر اساس تاریخچه بیماریها با عامل بورخولدريها در ایران، اپیدمیولوژی، عامل بیماری زا، پاتوژنز، تظاهرات بالینی، پیشگیری و درمان طبقه بندی و بررسی شدند. در مورد مقالاتی که به زبان انگلیسی و فرانسه بودند، خلاصه مقاله مورد مطالعه قرار گرفت. در این مطالعه سعی شد تا آنجا که امکان بررسی وجود داشت از کلیه گزارشاتی که با عامل باکتری بورخولدريها از ایران اعلام شده، جمع آوری گردد.

یافته ها

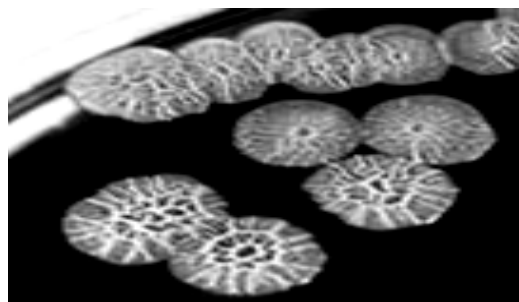
بورخولدريها قادرند عفونت های متعددی ایجاد کنند که از جمله به عفونت های بیمارستانی با عامل *B. cepacia* (۲۳)، پنومونی، سیتی سمی، مننژیت با عامل *B. mallei* and *B. pseudomallei* (۲۲) می توان اشاره کرد. این نوع عفونت ها بدون درمان با آنتی بیوتیک تا ۹۵٪ میزان مرگ و میر را در جوامع انسانی دارند (۲۴). از این رو در برخی مقاصد ضد انسانی از این باکتریها در مبارزات میکروبی استفاده می شود (۱۱). با توجه به اینکه آلودگی های بورخولدريایی به ویژه ملوئیدوزیس و گلاندرز در

شرقی سبب می شود که گاهی برخی از گردشگران مبتلا به بیماریهای بومی آن مناطق شوند (۳) که در ایران گزارش قبلی یا بروزی از آن وجود نداشته است.

در میان این نوع بیماریها، آلودگی هایی با منشا باکتری بورخولدريها (*Burkholderia sp.*) دارای رویکردی متفاوتی است، از طرفی بومی نبودن این نوع بیماریها و عدم تشخیص صحیح آزمایشگاهی و بالینی ویژه عامل ایجاد کننده از سایر باکتریهای مشابه نظیر سودوموناس ها (*Pseudomonase sp.*)، وضعیت اطلاع از بروز و شیوع آلودگی هایی با منشا باکتری بورخولدريها در ایران را دچار ابهام می کند. در ایران به چند دلیل گزارش زیادی در مورد تشخیص بیماریهایی با منشا باکتری بورخولدريها وجود ندارد: شباهت فنوتایپی باکتری بورخولدريها با جنس های وابسته و مجهز نبودن بیشتر آزمایشگاهها به ابزار تشخیص مولکولی برای تشخیص ژنوتایپی باکتریها از همدیگر، باعث ایجاد خطا در تفکیک باکتری می شود (۱۹). از جنبه نظر بالینی، چون عفونتهای بورخولدريایی علائم سایر عفونت های ریوی به ویژه سل ریوی را تقلید می کند امکان اشتباه در تشخیص بالینی بیماری با آن گروه از باکتریها را افزایش می دهد (۲۰). هدف از انجام این بررسی، مطالعه پیشینه باکتری بورخولدريها و اعلام وضعیت فعلی عفونتهای ایجاد شده توسط این گروه از باکتریها بر اساس گزارش های موجود در ایران می باشد.

عوامل بیماری زا

باکتریهای جنس بورخولدريها که باسیل گرم منفی و هوازی می باشند، به جز بورخولدريها مالئی، همگی متحرک هستند. فنوتایپ کلنی این جنس از باکتری بسته به محیط کشت مختلف متفاوت بوده و از نرم و مرطوب (بورخولدريها سپاشیا) تا چروکیده و خشک (بورخولدريها مالئی) تنوع شکل دارد (شکل ۱).



شکل ۱: کلنی چرخ ازابه فرم گونه بورخولدريها سودومالئی

ندارند (۱۰). در سال ۲۰۱۱، اکبرین و همکاران از دانشگاه علوم پزشکی بقیه اله (ع) (۱۱) و مردانی و کمالی (۱۲) در دو مقاله مروری مجزا، در مورد بیماری گلاندروز و ظهور مجدد این بیماری در ایران مطالبی را منتشر کردند. مردانی به نقل از اداره مبارزه با بیماریهای دامی سازمان دامپزشکی کشور اعلام می کند که موارد ابتلا به این بیماری در نزد اسب های ایرانی در سال ۱۹۹۷ از پنج مورد به پنجاه مورد در سال ۲۰۱۰ می رسد و بر این اساس، بازپدید شدن این بیماری مشترک بین انسان و دام را امری نگران کننده می خواند. بعد از آن، تقی پور و همکاران در سال ۲۰۱۰ و خاکی و همکاران در سال ۲۰۱۱ بیماری گلاندروز را در نزد ببرهای سیبریایی ارسالی به باغ وحش تهران را اعلام کردند که طی آن، منجر به مرگ مبتلایان حیوانی و معدوم نمودن سایر ببرها به جهت پیشگیری از انتشار بیماری گردید (۱۴) و علوی و همکاران (۲۰۱۲) یک مورد ملوئیدوزیس در نزد مسافری که از مناطق آسیای جنوب شرقی به ایران مراجعه کرده بود اعلام می کنند که فقط دو هفته در آن مناطق اقامت داشته است (۳).

بحث و نتیجه گیری

عموما مطالعه در کشورهایی که عفونت هایی با منشأ بورخولدریا به عنوان بومی محسوب نمی شوند، مهم تلقی نمی شود. بی اطلاعی از میزان بروز و شیوع این نوع عفونت ها و نیز عدم آگاهی پرسنل تشخیصی و درمانی از نحوه جداسازی و درمان بورخولدریایها، دلیل کمبود آمار-ها و گزارشات مربوط به این جنس از باکتریها است. به دلایل مطرح شده، میزان عفونتهای بورخولدریایی با توجه به اطلاعات کمی که در دسترس است عملا امکان پذیر نمی باشد. با توجه به افزایش تردد به مناطق بومی و شباهت هایی که بین علائم بالینی بیماری با عامل بورخولدریا با سایر عفونت ها نظیر سل ریوی وجود دارد، این گونه پیش بینی می شود که در آینده آمار عفونتهای بورخولدریایی در جمعیت های انسانی رو به رشد خواهد بود.

از آنجائی که عفونتهای بورخولدریایی غالبا مقاوم به درمان هستند و روش های رایج تشخیص و درمانی قادر به شناسائی و تفکیک این دسته از عفونت ها از سایر آلودگی های باکتریایی نیستند، این امکان وجود دارد که

مناطق خاصی نظیر استرالیا، آسیای جنوب شرقی و کانون هایی از اروپا گزارش می شود، مطالعات وسیعی در مورد پتانسیل این نوع عفونت ها در سایر کشورهای دیگر صورت نگرفته و موارد به شکل گزارش پراکنده بیان شده است که کشور ایران نیز از این قایده مستثنی نیست. وجود مشترکات جغرافیایی بخش هایی از کشورمان به آب، هوا و بافت محیطی برخی از کشورهایی بومی این عفونت ها مانند مناطق خزری و شالیزار های موجود در استان های مختلف و نیز جدا سازی سویه های بیماری زای انسانی برخی از باکتریهای جنس بورخولدریا در کشورهای همسایه (۲۵)، لزوم جداسازی سویه های ایرانی، تعیین هویت و الگوهای مقاومت آنتی بیوتیکی آنها را شدت می بخشد.

پیشینه جدا سازی سویه های عامل بیماری گلاندروز از ایران به سالهای ۱۹۵۰ و ۱۹۴۸ باز می گردد (۲۷). اما اولین گزارش رسمی از جداسازی گونه های بورخولدریا از ایران به بیست و یکسال پس از معرفی جنس جدید بورخولدریا توسط میکروب شناسی آمریکایی Edward Burkholder در سال ۱۹۷۰ (۶)، توسط منوچهر بهار صفت و همکارانش در مورد ملوئیدوزیس اسبی (۸) باز می گردد. در این مقاله ظهور علائم بالینی بیماری ملوئیدوزیس در اسب و قاطری که در انستیتو رازی جهت تولید واکسن ضد ملوئیدوزیس حیوانی نگهداری می شدند، به شکل ایجاد آبسه و زخم های جلدی گزارش گردید. متعاقبا آن در سال ۱۹۷۷ اولین مورد ملوئیدوزیس انسانی به شکل پنومونی در ایران توسط پور تقوا و همکاران اعلام گردید (۴). در سال ۲۰۰۴ ارم و همکاران توانستند از نمونه های تنفسی جمع آوری شده از کودکان مبتلا به سیستمیک فایبروزیس باکتری بورخولدریا سپاشیا کمپلکس را جدا و به عنوان عفونت ثانویه در این دسته از بیماران معرفی نمایند (۹). در مطالعه دیگر، ارم و همکاران در سال ۲۰۰۵ ضمن جداسازی بورخولدریا سپاشیا کمپلکس از نمونه بیماران مبتلا به سیستمیک فایبروزیس، توانستند با استفاده از ابزار مولکولی این باکتریها را در حد ژنومواریته تعیین هویت نمایند (۱۵). در سال ۲۰۱۰ شفیقی و همکاران بیان کردند که باکتری بورخولدریا سپاشیا کمپلکس به همراه عفونت های قارچی یکی از عوامل ایجاد آلودگی ثانویه در نزد افراد گیرنده پیوند ریه می باشند که علائم بالینی دال بر وجود عفونت،

سپاسگزاری

در پایان از جناب آقای دکتر عباس برین استاد گروه پاتولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران به جهت همکاری صمیمانه شان برای انجام این پژوهش کمال تشکر و قدردانی را داریم.

در بین عفونتهای مقاوم به درمان، آلودگیهای بورخولدريایی به درستی شناسائی نشده و دارو و مراقبت مورد نیاز نسبت به آن اعمال نشده باشد. با توجه به اینکه دوره کمون این باکتریها نسبتا طولانی بوده و نسبت به ضدعفونی کننده ها پایدار هستند، گمان می رود امکان ابتلای پرسنل درمانی و تشخیصی در حین مواجهه با بیماران مربوط، خطر ابتلای نا آگاهانه این افراد را بالا ببرد. از این جهت، توصیه می شود که محققان رشته های پزشکی و پیراپزشکی در زمینه شناسائی بالینی و آزمایشگاهی باکتریهای جنس بورخولدرياء مطالعات بیشتری انجام داده و اهمیت این دسته از باکتریها در عفونتهای موجود را مشخص نمایند.

منابع

1. Yaboochi E, Kosako Y, Oyaizu H, et al. Proposal of *Burkholderia* gen.nov. and transfer of seven species of the genus *Pseudomonas* homology group II to the new genus, with the type spesies *Burkholderia cepacia* (Palleroni and Holmes 1981) comb.nov. Journal of Microbiology and Immunology 1992; 36: 1251-1275.
2. Near East and the Eastern neighbors of the boundary conditions Affairs. Available from; <http://zahedaneh.ir/?p=15745>. [Persian]
3. Alavi Darazam I, Kiani A, Ghasemi Sh, Sadeghi H, Alavi F, Moosavi M.J, Akhbari A, Shahidi M, Jalili M, Pourfarziani V, Saba H, Nazari Sh, Mohammadi F and Mansouri S.D. Melioidosis: It is not far from here. *Tanaffos* 2011; 10(4): 64-68.
4. Pourtaghva M, Dodin A, Portovi M, Tehrani M and Galimand M. First case of human pulmonary Melioidosis in Iran. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique et de Ses Filiales* 1977; 70 (2): 107-109.
5. Cheng A.C and Currie, B.J. Melioidosis: Epidemiology, Pathophysiology and, Management. *Clinical Microbiology Reviews* 2005; 18(2): 383-416.
6. Currie, BJ. Melioidosis: an important cause of pneumonia in residents of and travelers returned from endemic regions. *European Respiratory Journal* 2003; 22:542-550.
7. Whitlock G.C, Estes M and Torres A.G. Glanders: off to the races with *Burkholderia mallei*. *FEMS Microbiology Letter* 2007; 277(2): 115-122.
8. Baharsefat, M and Amjadi, A.R. 1970. Equine Melioidosis in Iran. *Archives of Institute Razi* 1970; 22: 209-213.
9. Eram S.M, Behzadian Nejad Q, Khatami G-R and Nafisi N. Detection of *Burkholderia cepacia* complex in patient with cystic fibrosis. *Tanaffos* 2004; 3(9): 47-52.
10. Shafigh S, Pour Abdollah M, Tabarsi P, GHorbani F, Makki S.S.M, Khoddami Vishteh H.R, Faeghi J and Najafzadeh K. Concomitant Cryptococcosis and Burkholderia infection in an asymptomatic lung transplant patient with cystic Fibrosis. *Case report. International Journal of Organ Transplantation Medicine* 2010; 1: 184-186.
11. Akbarin H-D, Bahonar AR, Dabbagh Moghaddam A, Bloki Z and Hosseini J. New look glanders, ancient biological weapons. *Journal of Military Medical Sciences, Iran* 1391; 10(2): 143-162. [Persian]
12. Mardani M and Kamali M. Review of glanders disease threat again. *Medical research. Shahid Beheshti University of Medical Sciences.* 1390; 35(3): 174-181. [Persian]

13. Taghipour A, khaje Nasir Sh.M, Ghaazi Marasshi S.M, Masoodi Zanjani S and Molookpour H. First clinical report of Glanders in Siberian tiger (*Panthera tigris altaica*). Journal of Veterinary Clinical Research 2011; 2 (1):130-134.
14. Khaki P, Mosavari N, Khajeh nasiri S, Emam M, Ahouran M, hashemi S, Mohammad Taheri M, Jahanpeyma D and Nikkhah S. 2012. *Iranian Journal of Microbiology* 2012; 4(1): 3-7.
15. Eram S.M, Behzadian Nejad Q, Nafissi N, Shapoory R, Henry D.A, Shafighinai M and Mohabati Mobarez A. The 4th Regional Biotechnology Congress, Islamic Republic of Iran, Kerman 2005.
16. Hornstra H, Pearson T, Geogrlsa Sh, Liguorl A, Dale J, Price E, O'Neill M, Deshazer D, Muhammad G, Saqib M, Naureen A and Kelm P. 2009. Molecular epidemiology of Glanders, Pakistan. *Emerging Infectious Diseases* 2009; 15(12): 2036- 39.
17. Al-Ani F.K, Al-Rawashdeh O.F, Ali A.H and Hassan F.K. *Veterinarski Arhiv* 1998; 68(5): 155-162.
18. Lipuma JJ. 2005. Update on the *Burkholderia cepacia* complex. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2005;11(6): 528-33.
19. McMenamin J.D, Zaccone T.M, Coenye T, Vandamme P and LiPuma JJ. Misidentification of *Burkholderia cepacia* in US Cystic Fibrosis treatment Centers. *Chest* 117 2000; (6): 1661-65.
20. Chetchotisakd P, Anunnatsiri S, Kiatchoosakum S and Kularbkaew C. Melioidosis pericarditis mimicking tuberculous pericarditis. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(5): 46-49.
21. Holden MT, Titball RW, Peacock SJ, Cerdeño-Tárraga AM, et al. Genomic plasticity of the causative agent of melioidosis, *Burkholderia pseudomallei*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)* 2004; 101(39):14240-50.
22. Coenye T and LiPuma JJ. Molecular Epidemiology of *Burkholderia species*. *Frontiers in Bioscience: a journal and virtual library*. 2003; 1(8): 68-88.
23. Lipowski D, Rzadkiewicz E and Czekalska-lachowicz E. *Burkholderia cepacia*: a new pathogen causing nosocomial infections. *Przegląd Epidemiologiczny* 2008; 62(1): 7-17.
24. Glanders, farcy, Malleus and Dores. The Centre for Food Security & Public Health, Iowa State University 2007.
25. Brettin T. Pakistanian pathogenic *Burkholderia pseudomallei* isolated from human. PATRIC: Pathosystems Resources Integration Center 2010. Provided from <http://patricbrc.vbi.vt.edu/portal/portal/patric/Genome?cType=genome&cId=53205>.
26. Glanders reported in Iran. Provided from <http://www.thehorse.com/articles/20064/glanders-reported-in-Iran>.
27. Thibault F.M, Hernandez E, Vidal D.R, Girardet M and Cavallo J.D. Antibiotic susceptibility of 65 isolates of *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* to 35 antimicrobial agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004; 54(6):1134-8.