



امروز کوکسی های گرم منفی یا همان خانواده نیسریا (*Neisseriaceae*) را بررسی می کنیم که از ۴ جنس تشکیل شده است:

۱- نیسریا: دیپلوکوک هایی شبیه دانه لوبیا یا قهوه که از طرف مقعر به هم چسبیده اند و دو تیره هستند: ۱- پاتوزن (شامل دو باکتری *Neisseria gonorrhoea* یا گنوکوک که عامل بیماری سوزاک است. (می دانیم سوزاک یک بیماری STD (sexually transmitted disease) است.) و *Neisseria meningitidis* یا مننگوکوک که عامل مننژیت است. مننژیت ۲ فرم دارد: ۱- سپتیک یا باکتریال یا حاد که کشنده و life-threatening هستند. ۲- آسپتیک یا viral یا غیر چرکی: علائم خفیف تر و درمان راحت تر. ۲- غیر پاتوزن. نیسریای پاتوزن با نیسریای غیر پاتوزن تفاوت دارد: نیسریای پاتوزن هرگز در محیط های معمولی آزمایشگاه مثل *nutrient agar* رشد نمی کنند ولی غیر بیماریزاها رشد می کنند. نیسریای پاتوزن به درجه حرارت هم بسیار حساسند: حدود ۳۵,۵-۳۶,۵. اما غیر پاتوزن ها در دمای اتاق هم رشد می کنند. کلنی های آنها هم با هم فرق دارند: غیر پاتوزن ها سریع رشد می کنند و بالا می آید و بعد باد آن می خوابد و چروک می شود. نیسریاهای پاتوزن در حیوانات بیماری زا نیستند. البته توانسته اند در نوعی شپانزه یک بیماری شبیه سوزاک ایجاد کنند. تمام نیسریاهای غیر بیماریزا در دهان، بخش فوقانی دستگاه تنفس، حلق، نازوفارنکس و... زندگی می کنند. در دهان حیواناتی مانند سگ و گربه و... هم به خاطر ارتباطات آنها با انسان زندگی می کنند. البته با بار میکروبی کمتر. اهمیت حضور نیسریا های غیر بیماری زا در دهان و حلق در این است که غیر پاتوزن ها اکثر گیرنده های سلول های اپی تلیال برای نیسریاها را می پوشانند. به خاطر شباهت بین ساختار دیواره و آنتی ژن های سطحی پاتوزن ها و غیر پاتوزن ها! مننگوکوک در نازوفارنکس کلونیزه می شود. گنوکوک در مجاری تناسلی زندگی می کنند. البته در دنیای امروز در دهان، حلق و رکتوم هم پیدا می شوند. و عامل عفونت های شدید در رکتوم (بیشتر در افراد *homosexual*). فارنژیت ایجاد شده هم بسیار خطرناک است.

۲- مراکسلا (*Moraxella*): شکل خاصی دارند نه کوکسی هستند نه باسیل نه کوکوباسیل! محل زندگی آنها شبیه نیسریاهای غیر پاتوزن است. یک *subgenus* دارد به نام *moraxella* (خودش) و یک *subgenus* دیگر به نام *branhamella*. در دهان و حلق زندگی می کنند. این دو باکتری به همراه نیسریاهای غیر بیماریزا عامل تشدید کننده سرماخوردگی های ویروسی هستند. سرماخوردگی ها در فصل سرما به دلیل ضعف سیستم ایمنی و فعال شدن ویروس ها ایجاد می شوند. اما این سرماخوردگی می تواند با استراحت، ... خوب شود ولی اگر این کار انجام نشود، سرماخوردگی مزمن می شود که مربوط است به فلور نرمال یعنی نیسریای غیر پاتوزن و مراکسیلا. در سرماخوردگی ویروسی سرفه ها خشک، کوتاه و *non-productive* هستند یعنی خلط ندارند. ترشحات رقیق و بیرنگ هستند. اگر باکتری به سرماخوردگی اضافه شود به تدریج خلط اضافه می شود، ترشحات بیشتر و غلیظ تر می شود و رنگ آنها تیره تر و سبز تر می شود. این علائم به همراه سرفه های طولانی نشان دهنده نقش باکتری در عفونت است. متأسفانه پزشک در همان ابتدا که نیاز به آنتی بیوتیک نیست به بیمار آنتی بیوتیک های وسیع الطیفی مثل کوآموکسی کلاو می دهد. بیشتر نیسریاها به بتالاکتام ها حساسند و هنوز هم مننگوکوک ها شاید به پنی سیلین و بعضی سفالوسپورین ها جواب بدهند اما گنوکوک به بسیاری از آنتی بیوتیک ها مقاوم است.

۳- آسینتوباکتر (*Acinetobacter*): عفونت ها یا عفونت جامعه (*community acquired*) هستند یا بیمارستانی (*hospital-acquired*, *nosocomial*). آسینتوباکتر یکی از باکتری های بیمارستانی است و توان عفونت زایی ضعیفی دارد و *fastidious* است یعنی سخت گیر و مشکل پسند است (از لحاظ مواد غذایی مورد نیاز برای رشد) و در محیط کشت معمولی رشد نمی کند. از لحاظ فیزیولوژیک کل خانواده نیسریاسه بیهوازی اختیاری (*facultative anaerobic*) البته نیسریاها در محیط معمولی که اکسیژن دارد بهتر رشد می کنند. مننگوکوک و مگنوکوک حدوداً بین ۵-۱۰٪ گاز CO_2 لازم دارند. باکتری ها غیر متحرک هستند و به شدت نسبت به عوامل فیزیکی و شیمیایی خارج از بدن حساسند. در نتیجه امکان ندارد گنوکوک یا مننگوکوک از طریق لباس یا ... منتقل شود. گنوکوک هر جای بدن پیدا شود به معنای بیماری است اما در مورد مننگوکوک این



گونه نیست. زیرا ۲۰-۳۰٪ مردم مننگوکوک را در حلق خود دارند. یا خودشان گرفته اند یا نگرفته اند. عفونت منتشره ی گنوکوک ی یا DGI (Disseminated Gonococcal Infection) توسط بعضی از گنوکوک ها ایجاد می شود که می توانند با ویژگی های خاصی که دارند از دستگاه تناسلی خارج شوند و عفونت در مفاصل (Septic Arthritis).... ایجاد کنند. گنوکوک و مننگوکوک تخمیر ندارند. گنوکوک فقط گلوکز را اکسید می کند و مننگوکوک علاوه بر گلوکز، مالتوز را هم اکسید می کند. پس با انجام آزمایش اکسیداتیو بر روی این دو قند می توانیم تشخیص دهیم نیسریای پاتوژن جداشده کدام یک است. آسینتوباکتر Rod شکل هستند(میله ای که دوسرش گرد است).

۴- کینگلا(Kingella): عامل عفونت در گیاهان و حیوانات است بیشتر در گیاهان دیده می شود.

۲ تست برای باکتری ها داریم: کاتالاز برای کوکسی گرم +، اکسیداز برای گرم -. اگر اکسیداز - شد در خانواده ی انتروباکتریاسه قرار می گیرد. در ارتباط با این ۴ جنس داریم:

	Catalase	Oxidase
Neisseria	+	+
Moraxella	+	+
Acinetobacter	+	-
Kingella	-	+

این تست ها در شناسایی بیوشیمیایی باکتری ها اهمیت زیادی دارند.

سوزاک:

ما در بیماری سوزاک چه علائمی داریم؟ لطفا اینارو سریع به من بگین! [کمی مکث] بیماری سوزاک در مردان و زنان با علائم متفاوت بروز می کند. بین ۷۲ ساعت تا یک هفته دوره کمون طول می کشد. در یک مرد سوزش شدید در هنگام ادرار، قطره قطره ادرار کردن که به آن احتباس ادرار میگویند و به دلیل تنگی مجرا رخ می دهد، از علائم هستند. همچنین یک ترشح چرکی تقریباً کهربایی از این شخص دفع می شود که به شدت چسبنده و با ویسکوزیته بالا است. این ترشح کشت داده می شود و لام مستقیم هم از آن گرفته می شود. محیط کشت آن -Thayer-TM (Martin) است که خاص نیسریای بیماری زاست. که الان محیط (MTM(Modified TM) داریم چون به آن دو ماده اضافه شده است: ۱- VCN(Vancomycin, Colistomethane, Nystatin): ونکومایسین برای جلوگیری از رشد گرم +ها، کلیستین برای جلوگیری از رشد گرم -ها و نیستاتین هم برای جلوگیری از رشد کپک و مخمر. گنوکوک به هر ۳ تای این آنتی بیوتیک ها مقاوم است و در حضور آنها رشد می کند. ۲- ایزوویتالکس(Isovitalex): که مجموعه ای از آمینواسید ها و ویتامین هاست که باکتری برای رشد به آن نیاز دارد.(گنوکوک یک باکتری اکسوتروف است[به ترکیبات خاصی برای رشد نیاز دارد.]) بعضی ترکیبات مثل فلزات سنگین و اسیدهای چرب رشد گنوکوک را به شدت محدود می کنند. در لام مستقیم دیپلوکوک های گرم منفی داخل و خارج سلولی اگر دیده شد، سریعاً درمان را شروع می کنیم چون گنوکوک می تواند به دستگاه های بالاتر بزند و باعث عقیمی فرد شود. باکتری خودش را به سه راهی پیشابراه، مثانه و کیسه های منوی می رساند و اگر به آنجا برسد سریعاً به کیسه های منوی(Seminal vesicle) و بعد به بیضه ها می رود و در آنجا با تخریب اسپرماتوسیت ها جلوی اسپرماتوژنز را می گیرد و فرد دچار آزواسپرمی می شود یعنی هیچ اسپرمی در منی وجود ندارد. کلامیدیا هم می تواند باعث عقیمی شود اما قدرت عقیمی آن از گنوکوک کمتر است. گنوکوک ها به خصوص آنهایی که از آسیای جنوب شرقی(تایلند، فیلیپین و ...) می آیند خیلی مقاوم اند. در زنان علائم عفونت سوزاک



مشابه مردان است. زنان دچار درد زیر شکم شدید هم می شوند که به دلیل سیستیت (عفونت در مثانه) است. گاهی زنان علائم سوزاک را بروز نمی دهند یعنی حدود ۲۰-۳۰٪ زنانی که سوزاک دارند علائم (سوزش در هنگام ادرار، قطره قطره بودن ادرار و ...) را ندارند. ترشحاتی که در آقایان است رنگ کهربایی دارد ولی در خانم ها این ترشح زیاد است ولی رنگ مشخصی ندارد. بهترین محل نمونه برداری در زنان سرویکس است (به شرطی که حامله نباشد) زیرا اولین مشکلی که در زنان ایجاد می شود سرویسیت (Cervicitis) است. دختر بچه های کوچک ۵-۶ سال (در فرزندان روسپی ها به خاطر ارتباط نزدیک با مادر که بدون علامت است)، دچار vulvovaginitis می شوند و دچار سوزش شدید و ... می شود. در آقایان ابتدا اورتریت (Urethritis) (درگیری خود پیشابراه) دیده می شود بعد پروستات بعد کیسه های منوی و بیضه ها و بعد مثانه. در خانم ها ممکن است BV (Bacterial Vaginosis) دیده شود که عامل اصلی آن Gardnerella است که یک باسیل گرم + است که وقتی در دستگاه تناسلی ایجاد BV می کند بوی بسیار بدی که اصطلاحاً به آن بوی ماهی می گویند ایجاد می کند. اما گنوکوک هم می تواند علائم عفونی شبیه BV در زنان ایجاد کند. اولین محل در زنان سرویکس است بعد به لوله های فالوپ می رود بعد به تخمدان ها. احتمال عقیمی در خانم ها هم وجود دارد ولی سیفلیس بیشتر باعث عقیمی در خانم ها می شود. سوزاک بیشتر باعث عقیمی در مردان می شود. در زنان باکتری ممکن است به جاهای دیگر لگن برود تا اینکه در بعضی افراد که بدون علامت هستند ممکن است دچار پریتونیتیس (peritonitis) بشوند. (۶۰-۷۰٪ که علامت دارند دنبال درمان می روند).

گنوکوک 4-5 Virulence factor دارد. در ایران نمی دانیم چندمین بیماری STD است. بیماری های STD در ایران به دلیل مهاجرت افغان ها زیاد شده است. موارد سیفلیس افغانی ها را زیاد مشاهده کرده ایم. نیسیریا های غیربیماریزا کمی بزرگتر از پاتوژن ها هستند. قبلاً گنوکوک را type بندی می کردند از type 1 تا type 5 و می گفتند type 1,2 دارای پیلی piliated و type 3,4,5 بدون پیلی non-piliated هستند. ۲ ترکیب به عنوان virulence factor در گنوکوک و منگوکوک وجود دارد: ۱- پیلی یا فیمبریا؛ اگر کوتاه تر باشد فیمبریا و اگر طویل تر باشد پیلی است. ۲- LOS: چرا به آن LPS نمی گویند؟ زیرا بخش پلی ساکاریدی یا O-side chain در این باکتری ها بسیار کم است. قندهای موجود در بخش پلی ساکاریدی کم شده است. در نتیجه به آن به جای LipoPoly Saccharide. LipoOligo Saccharide می گوئیم. اهمیت پیلی در گنوکوک و LOS در منگوکوک خیلی بالاست. (البته هر دو هم پیلی دارند هم LOS). می دانید که اندوتوکسین باکتری های گرم - زمانی آزاد می شود که باکتری لیز شود. (در نتیجه به مریضی که دچار عفونت (sepsis) گرم - شده نباید آنتی بیوتیک قوی داد چون باعث آزاد شدن مقادیر زیاد اندوتوکسین می شود.) منگوکوک تنها باکتری گرم منفی است که برای آزاد کردن LOS نیاز به لیز شدن آن نیست.

مننژیت

بیماری مننژیت یک بیماری جمعیت متراکم (crowded) است یعنی در جاهایی تراکم جمعیت داریم احتمال ظهور و بروز مننژیت بیشتر است. (قبل از حج واکسن مننژیت می زنند.) افرادی که به مننژیت دچار می شوند معمولاً نسبت به آن حساس هستند یعنی تیتراژ آنتی بادی ضد کپسول در این افراد کم است. (در واکسن مجموعه کپسول های چند serogroup تزریق می شود. منگوکوک 13 serogroup دارد که 5 تای آن شایع تر است: A, B, C, Y, W135 و ۹۰٪ مننژیت ها را همین 5 serogroup ایجاد می کنند.) این باکتری از طریق عطسه، سرفه، بوسیدن و ... از افراد ناقل منتقل می شود. این باکتری در نازوفارنکس متصل می شود. اتصال اولیه این باکتری با پیلی است که شل است و با عطسه و سرفه جدا می شود. بعد با پروتئین غشای خارجی کلاس ۵ (منگوکوک ۵ کلاس پروتئینی در غشای خارجی خود دارد. در کلاس ۵ دو پروتئین opa, opc وجود



دارد که باعث استحکام اتصال باکتری می شوند. سپس مننگوکوک شروع به تکثیر می کند و ایجاد فارنزیت مننگوکوکی می کند که همراه با گلودرد شدید است. اگر عامل گلودرد استرپتوکوک باشد همانجا می ماند و با penicillin خوب می شود اما مننگوکوک ها هم باید با penicillin خوب می شدند اما بسیاری از آنها مقاوم شده اند. درمان در این مرحله معمولا جواب نمی دهد و مننگوکوک از زیر لایه basal وارد غدد لنفاوی می شود و باعث تورم شدید غدد لنفاوی گردن می شود. در این مرحله پزشک آنتی بیوتیک قوی می دهد ولی باز هم باکتری کاملا از بین نمی رود! بعد از طریق لنف وارد جریان خون می شود و LOS خود را به صورت bleb یا وزیکول آزاد می کند و به دیواره ی عروق و ماکروفاژهای آلوئولار برخورد می کند. ماکروفاژهای آلوئولار غیراختصاصی هستند. در اثر برخورد LOS با این ها! سائتوکاین ها آزاد می شوند. اولین سائتوکاین ها، اینترلوکین ۱ و ۶ هستند که به سرعت در مرکز حرارتی بدن اثر می گذارند و مریض تب می کند. اولین علامت تب بالا است. بعد TNF(Tumor Necrosis Factor) که چندین نوع β ، α و γ و ... دارد آزاد می شود. آزاد شدن TNF خود باعث آزاد شدن مجدد سائتوکاین ها می شود. آزاد شدن همه ی این مدیاتورها(سائتوکاین، پروستاگلاندین...) به شکل آبشار (Cascade) باعث می شود که باکتری بتواند BBB(Blood Brain Barrier) را بشکند و وارد فضای زیرعنبوتیه(Subarachnoid) می شود و باعث تورم مننژها و لپتومنژها می شود. حجم مایع CSF افزایش می یابد(سردرد شدید) و باکتری قند مایع CSF را مصرف می کند و تعداد زیادی لکوسیت(بیشتر گرانولوسیت ها) در مایع مغزی-نخاعی پیدا می شود. همچنین میزان لاکتات نیز بالا می رود. مریض باید سریعا بستری شود و ۲ آنتی بیوتیک آمپی سیلین(وریدی) و جنتامایسین(عضلانی) را با هم به او می دهند. اما سفتریاکسون(یک سفالوسپورین نسل سه) هم خوب است. سفتریاکسون را بیشتر به بچه ها می دهند که حدود ۸۰٪ مبتلایان هم بچه هستند. ۱۲ساله borderline است. بالای ۱۲ با آمپی سیلین و جنتامایسین. از بیمار نمونه مایع نخاع می گیریم. مایع نخاع نباید Picture؟؟؟؟ باشد. Picture بودن یعنی یک رگ پاره شود و خون وارد نمونه شود. در این حالت نمی توان تشخیص داد که این سلول ها مربوط به مایع CSF است یا خون. البته فرمولی دارند به این شکل که به ازای هر ۷۰۰ گلبول قرمز، ۱ گلبول سفید کم می کنند تا بفهمند چه تعداد گلبول سفید مربوط به مایع نخاع است. اگر بیش از ۱۰ گلبول سفید در CSF پیدا شود احتمالا فرد مبتلا به مننژیت است. در مننژیت باکتریال تعداد PMN(polymorphonuclear) بالاست(به خصوص نوتروفیل) و ۸۵-۹۵٪ لکوسیت ها را تشکیل می دهند. در مننژیت ویروسی منوسیت و لنفوسیت زیاد می شود و قند CSF تغییر نمی کند.(در فرد سالم قند CSF برابر 2/3 قند خون است(50-80mg/dl) و در عفونت باکتریال به زیر ۴۰ می رسد.) مننگوکوک می تواند ایجاد عفونت تنفسی هم بکند.

Virulence Factors

مننگوکوک	گنوکوک
Pilli +	+
OMP(Outer Membrane Protein)	pro I(Por), pro II(Opa), pro III(Rmp)
Capsule	معمولا خارج از بدن کپسول ندارد اما گفته می شود در بدن کپسول گذرا دارد.
IgA1 protease	+
سیدروفور	+ مهم تر

معمولا گنوکوک کپسول ندارد و در کتاب مورای هم که منبع شماسه حرفی از آن زده نشده.(در عین حال روی تخته جدول مقابل را کشیدند.) اما مننگوکوک ۱۳ نوع کپسول دارد که همه پلی ساکارییدی هستند و ۵ نوع آن A,B,C,Y,W135 شایع تر هستند. سرگروپ B در کپسول خود ماده ای به نام سیانوزید گلیکوپتید دارد که در سلول های مغزی بدن در گانگلیوزید های GM₃ و GD₃ نیز وجود دارد این ماده مقادیر زیادی اسید سیالیک دارد در نتیجه بدن وقتی با مننگوکوک



سروگروپ B مواجه می شود آن را خودی تلقی می کند و علیه آن آنتی بادی نمی سازد یا کم می سازد. بنابراین مننگوکوک های Serogroup B قدرت تهاجم و کشندگی بالایی دارند.

سیدروفور ترکیبی است که می تواند از پروتئین های حامل آهن، آهن را جذب کند. میل ترکیبی سیدروفور با آهن از لاکتوفیرین و ... بیشتر است. و در مننگوکوک مهمتر از گنوکوک است. باکتری برای رشد در بدن نیاز به آهن دارد. IgA1 protease: می دانید که IgA در مخاط وجود دارد و IgA1 پروتئاز سبب تخریب IgA1 می شود. مننگوکوک در غشای خارجی خود ۵ کلاس پروتئینی دارد که کلاس ۵ در اتصال نقش دارد. گنوکوک در غشای خارجی خود چند پروتئین دارد:

۱. Protein I یا porin: که پروتئین major است و اجازه ورود و خروج مواد را می دهد و از طریق جلوگیری از ادغام فاگولیزوزوم ها در نوتروفیل ها باعث افزایش بقای داخل سلولی باکتری می شود. این پروتئین تغییرات دارد. (در همه باکتری ها یکسان نیست)

۲. Protein II (2) یا Opa یا پروتئین کدورت (Opacity): که پروتئین minor است و واسطه اتصال محکم باکتری به سلول های یوکاریوت است. این پروتئین هم تغییرات دارد. (به طوری که در باکتری هم می تواند انواع مختلفی Opa داشته باشد)

۳. Protein 3 یا Rmp (Reduction- modifiable proteins) یا پروتئین های قابل تغییر در هنگام احیا: سبب محافظت سایر آنتی ژن های سطحی باکتری در مقابل آنتی بادی ها می شوند. با pro I در سطح باکتری یک اپیتوپ آنتی ژنی ایجاد می کنند. بر روی pro III یک جایگاه آنتی بادی IgG بلوکان وجود دارد که IgG روی آن می نشیند. این IgG ضعیف است و کاری نمی تواند انجام دهد. مثل همان IgG که در تست Coombs وجود دارد. و باکتری را در مقابل سایر آنتی بادی ها محافظت می کند. (IgG بلوکان با IgG معمولی که در جریان خون است فرق دارد. HgG بلوکان یا blocking IgG قدرت آگلوتیناسیون کمی دارد اما به آنتی ژن متصل می شود و آن را می پوشاند ولی آگلوتینه نمی کند. وجود این IgG را با anti IgG یا antihuman می فهمیم) (در مادرانی Rh- که جنین Rh+ دارند گلبول قرمز بچه را می گیریم و روی آن anti IgG می ریزیم. چون گلبول قرمز هم جایگاه اتصال IgG دارد ولی IgG آنها را لیز نمی کند فقط روی آنها می چسبد [مثل IgG که به rmp می چسبد ولی نمی تواند روی باکتری اثر بگذارد]. با ریختن anti IgG گلبول هایی که روی آنها IgG چسبیده بود آگلوتینه می شوند و می گوئیم تست Coombs مثبت است. مثبت بودن تست Coombs به این معناست که این مادر دیگر نباید از این شوهرش! حامله شود) اسلاید:

پروتئین I یا porin، پروتئین اصلی OM است که به عنوان یک porin عمل کرده، اجازه می دهد بعضی مواد diffuse شوند و برای زنده ماندن داخل فاگوسیتها ضروری است.

پروتئین II (یا opa) یک minor پروتئین است، که در اتصال به PMNs شرکت کرده در endocytosis دخالت می کند: این پروتئین نیز دستخوش تغییرات می شود.

پروتئین III (rmp) در تجمع با porin برای باکتری poreها را می سازند. گفته شده است این پروتئین باعث بلوکه شدن اثر باکتریسیدال سرم (توسط IgG) می شود، یعنی نوعی Blocking Ab است

تغییرات پیلی:

متصل شدن پیلی در گنوکوک معمولا به سلول های اپی تلیال استوانه ای است، نه سنگفرشی. پیلی پروتئینی است که به آن پیلین می گویند و هر پروتئین یک بخش N-terminal و یک بخش C-terminal دارد. به بخش N-terminal بخش conserved یا حفظ شده می گویند. اما در



بخش C-terminal دو جایگاه متغیر داریم: جایگاه نیمه متغیر یا *sv*(semi variable) و جایگاه بسیارمتغیر یا *hv*(hyper variable). در این تغییرات باعث می شود که پیلی گنوکوک مرتب تغییر کند و به همین دلیل تا به حال نتوانسته اند علیه گنوکوک واکسن درست کنند. البته پیلی منگوکوک هم تغییر می کند. در پیلی گنوکوک در ناحیه conserved نوترکیبی نداریم. در ناحیه *sv* در هر تقسیم یک کدون عوض می شود. در ناحیه *hv* هم در هر تقسیم حدود ۱ تا ۴ کدون عوض می شود. البته در تحقیقات جدید می گویند احتمالاً یک کدون هم در ناحیه conserved عوض می شود. تغییرات در بدن انسان بیشتر از تغییرات در *plate* آزمایشگاه است.

تغییرات ۲ نوعند، تفاوت این دو نوع تغییر سوال امتحان ترم پیش بوده)

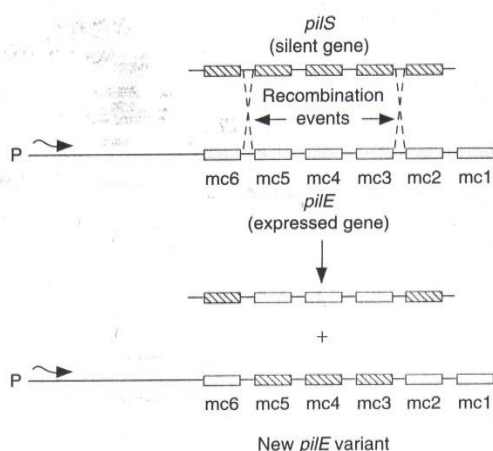
۱. Phase Variation: تغییرات فازیک: ما ال پیلی را بر روی DNA

باکتری داریم این ال می تواند *p+* (فعال) باشد یا *p-* یا خاموش است یعنی باکتری پیلی ندارد. این تغییرات ممکن است در یک باکتری صورت گیرد یعنی اینکه باکتری پیلی دار هست و به بدون پیلی تبدیل شود و یا بدون پیلی است و تبدیل به پیلی دار شود. اسلاید: Pili درپاساژهای متعدد از بین می رود: $p- \rightarrow p+$ و یا $fim- \rightarrow fim+$

۲. Antigenic Variation: تغییرات در درون پروتئین پیلین اتفاق می

افتد. در تغییرات آنتی ژنیک ژن کدکننده پروتئین *PilS* نیست. (*s=silent*) در جایگاه *PilS* ژن خاموش و در *PilE* فعال است.

B Antigenic variation in *PilE*



ژن کد کننده پروتئین *PilE* که پروتئین اصلی پیلی است، دستخوش تغییراتی در سکانس خود می شود. و با ژن *PilS* ایجاد نوترکیبی می کند. این دو ژن ال هم هستند. در درون یک DNA وقتی نوترکیبی صورت می گیرد، این نوترکیبی هترولوگ نیست، همولوگ است. (اگر DNA با پلاسמיד یا فاژ یا یک باکتری دیگر نوترکیبی انجام دهد، هترولوگ است.) در نوترکیبی همولوگ تغییرات پروتئینی بالاست. در شکل رو به رو: *mc=*micro cassette. و این میکروکاست ها هستند که بین *PilE* و *PilS* جابجا می شوند. گفته می شود تا ۱۰۰۰ واریانت ممکن است بوجود بیاید. این تغییرات به قدری صورت می گیرد که یک سویه گنوکوک که فردی را بیمار کرد می تواند مجدداً فرد را بیمار کند. بنابراین واکسن برای گنوکوک نداریم. اوایل دهه ۱۹۹۰ WHO پیلی ها را از سراسر دنیا جمع آوری کرد و مجموعه ی همه ی آنها را که به آن *polypilli* می گفتند به عنوان واکسن معرفی کرد. ۲ الی ۳ ماه بیشتر مصونیت نداشتند. تغییرات در بیان شدن پیلی در طی عفونت به این ترتیب است که: ۱- در پیشابراه مردان ۱۷،۵ کیلو دالتون است. ۲- در مجرای ادراری اولین زنی که مرد آلوده با او تماس می گیرد، ۱۸،۵-۱۹ کیلودالتون، و ۳- در *Cervix* عدد وزن ملکولی پیلی به ۱۷ کیلودالتون میرسد. ۴- در *Cervix* دومین زن تماس گرفته شده این عدد به ۱۸،۳ کیلو دالتون خواهد رسید. این اتفاق در منگوکوک هم می افتد ولی کمتر.

اسلاید: ۲۰٪ پیلی دستخوش تغییر می گردد. به دلیل تغییرات در بخش پیلی است که تا بحال واکسن مطمئنی برای گنوکوک وجود ندارد. بعضی از محققین معتقدند پیلی فقط جهت اتصال نیست بلکه باعث نوعی حرکت برای باکتری می شود: *PilA*. twitching motility. بخش اصلی پیلین است، بخش انتهایی را *PilC* تشکیل می دهد. *PilQ* حالت ترشح شونده دارد تا *PilA* از OM بگذرد. نقش *PilT* نوعی *ATPase* را بازی می کند (Retraction motor). نقش موتور انقباضی (*PilT*)، منقبض، منبسط کردن *PilA* است.



حالا برای واکسن چه کار کنیم؟ پروتئین ۱ (Por) به ۲ شکل است: low molecular & high molecular (مطمئن نیستیم صدا واضح نبود). یعنی در یک گنوکوک high است و در یکی low. دو پروتئین دیگر (opa, rmp) هم تغییراتی دارند. پروتئین دیگری به نام پروتئین H8 پیدا کرده اند که در همه نیسریاها (بیماریزا و غیر بیماریزا) هست. و الآن دارند تلاش می کنند از آن واکسن درست کنند. البته الکتروفورز پروتئین H8 در نیسریاهای مختلف، متفاوت است. برای به وجود آمدن DGI (Disseminated Gonococcal Infection) شرایطی باید باشد: شرایط میزبان و شرایط باکتری. باکتری باید شرایط زیر را داشته باشد: پروتئین I (یک) آن low molecular باشد. پروتئین II (دو) را نداشته باشد. LOS به قطعات مختلف در گنوکوک تبدیل می شود. برای DGI باید قطعات low باشند. به اثر باکتریسیدال سرم هم باید مقاوم باشند. چون سرم خون افراد یک اثر باکتریسیدال روی گنوکوک دارد. (همین که باکتری low protein I داشته باشد و protein II نداشته باشد تا حد زیادی به اثر باکتریسیدال سرم مقاوم است). باید نسبت به پنی سیلین هم مقاوم باشد. شرایط میزبان: کمپلمان وقتی دارد باز می شود از ۲ طریق باز می شود: alternative و inflammatory disease) در زنان شایع است. در زنانی که دچار سوزاک می شوند و علامت ندارند یا دنبال درمان نمی روند بیشتر اتفاق می افتد و در آن تمام اعضای داخل لگن درگیر می شوند.

چیزی که از شما می خواهیم: ۱- مطالعه ی کتاب مورای بخش نیسریا. نذارید برای شب امتحان. جزوه های غلط غلط را هم نخوانید. ۲- اسلاید ها را هم بررسی کنید.

اسلاید هایی که استاد سر کلاس نشان ندادند، اما کم اهمیت نیستند:

Neisseria meningitidis

- Causes meningitis, septicemia
- Only natural reservoir: human nasopharyngeal mucosa
- ~ 10% average nasal carrier rate
- many isolates may be from clones not associated with invasive meningococcal disease
- rate may be as high as 90% in some populations
- Transferred via direct contact or droplets
- Grouping of N. meningitidis
- Polysaccharide capsule: 13 serogroups
- 20 serotypes, 10 subtypes (OMP antigens), 13 immunotypes [lipooligosaccharide (LOS)]
- Group A: epidemics (~ 10-25/100,000 usually young adults)
- Groups B,C, Y: endemic disease (~ 2/105 usually children < 5 years)
- Groups A, << C important in 3rd world countries

Colonization and Invasion

- Damage to ciliated epithelium increases risk of carriage and invasive disease (smoke, stress, viral infections)
- Adherence mediated by pili, OMPs ("opacity proteins") engulfment by epithelial cells => transcellular traversal (invasion)
- Most important virulence factor: polysaccharide capsule impedes phagocytosis



Clinical Disease

- Subclinical/minimal disease transient meningococemia, short febrile flu-like episode, cleared spontaneously
- Overt disease

Fulminant meningococcal sepsis (FMS)

- Massive and rapid proliferation in bloodstream
- Blood culture positive, usually also involves meningitis
- Rapid clinical deterioration
- Bacterial proliferation in the bloodstream
- Bacterial invasion of meninges, rapid proliferation in csf
- Endotoxin-mediated release of inflammatory mediators (permeability of bbb)
- Influx of pmns by upregulation of adherence molecules
- Release of pmn products contributes to development of meningitis
- Cerebral edema => increased intracranial pressure, decreased perfusion
- Brain stem herniation, intractable, rapidly fatal

Pathogenesis of Septicemic Disease

- Shock and disseminated intravascular coagulation (DIC)
- Shock
- endotoxin causes capillary leakage, poor vascular tone, intravascular microthrombi, myocardial dysfunction
- C3a, C5a, inflammatory mediators cause vasodilatation, capillary leakage
- hypoperfusion => shock

DIC

- endothelial damage => hemorrhages, microthrombi
- endotoxin, cytokines cause vasculitis
- upregulation of adhesion molecules on endothelium
- degranulation of activated neutrophils

Diagnosis

- Early diagnosis of FMS or meningitis difficult, but crucial
- Later stages
- FMS: skin lesions appear after 6 - 12 h, easier to recognize disease
- Meningitis: skin lesions 12 - 18 h after onset, no lesions in 20% of patients
- Bacteriologic diagnosis
- FMS: Gram stain of skin lesion biopsy specimen, buffy coat, CSF
- meningitis: only CSF positive
- prior antibiotic therapy can cause false negative blood, CSF culture, skin biopsy specimens unaffected

Therapy



- Survival little improved during last few decades
- therapy should never be delayed by diagnostic procedures
- antibiotics are the most important part of treatment
- Penicillin, cephalosporins
- Bacteria can remain viable in the nonperfused center of ischemic lesions for many hours

Prevention

- Primary defense in naïve host is complement system
- Most important virulence factor: polysaccharide capsule
- protects against C', impedes phagocytosis
- Specific immune response
- highest incidence at 6 - 24 months (loss of maternal antibodies)
- Polysaccharide vaccines based on group-specific antigens (A, C)
- major drawback: absence of activity against group B
- vaccination should not influence upper respiratory colonization; selection pressure may increase
- immunogenic variability
- Prevent disease in contacts by eradication of carrier state
- close contacts have 1,000X-higher incidence than general population
- prophylaxis for "kissing contacts" with rifampin

N.Gonorrhoeae

- باقیماندهٔ ویرولانسی فاکتورها
- یکی دیگر از ویرولانسی فاکتورهایی مهم باکتری IgA1 است که باعث شکسته شدن IgA مخاطی می شود.
- توانایی جذب آهن سرم (توسط سیدروفور خاصی که باکتری در جریان خون میسازد)

پاتوژنز:

- اتصال با pili و opa و حملهٔ باکتری
- شبیه نمایی با ساختارهای میزبان (Molecular Mimicry)
- آزاد شدن ملکولها و ترکیبات سیستم ایمنی (سلولی و هومورال) و آزاد شدن membrane blebs.
- ممانعت از فعالیت PMNS و فعال شدن کمپلمان از طریق آلترناتیو
- ایجاد انفلاماسیون، فعال شدن TNF ها و دیگر اینترلوکین ها Inflammation نهایی و ایجاد علائم.

Neisseria gonorrhoeae

- Spread and multiplication
- Once attach to non-ciliated cells, multiply rapidly and spread up urethra (male) or through cervix (female)
- Are not motile; aided external mechanisms
- Eddy current in mucus
- Attached to spermatozoa
- Protected from IgA by IgA protease

Invasion

- Once attach, microvilli extend and embrace organisms



- Internalized by endocytosis into “nonprofessional phagocytes” and transported in cell by phagocytic vesicles
- After internalization, transported to base of non-ciliated cells
- Vacuoles fuse with basement membrane and discharge contents into subepithelial connective tissue
- Either cause local damage or enter blood vessels and cause disseminated disease
- Survival in bloodstream
- Most strains killed by antibodies
- Target surface proteins and LPS
- Resistant strains cause disseminated disease

Distinguishing characteristics

- More sensitive to penicillin
- Have specific nutritional requirements
- Attachment sialic acid to CHO portion LOS; blocks complement of activation and binding to other surface proteins

Pathogenesis

Process

- Introduced into vagina or urethral mucosa of penis—attach to surface of epithelial cells and multiply
- Attach to unidentified specific receptors by pili (also prevent phagocytosis)
- Protein II—once cells brought close enough by pili, adherence to cell occurs (also called OPA)

Damage

- Ciliated cells—done by endotoxin and fragments of murein (muramyl monomers, same as Bordetella pertussis)
- Studied most in fallopian organ culture
- Ciliary mechanism important for transporting egg from ovary to uterus and for clearing bacteria from mucosal surface
- After damage, fallopian tube susceptible to bacteria from vaginal flora that ascend through the cervix and uterus
- Submucosal connective tissue, due to inflammatory response
- Male urethra—leads to local symptoms (pain on urination and pus discharge)
- Other diseases cause by other pathogens have some of the same symptoms
- Pain is more intense and urethral discharge is more copious, thicker, and greenish-yellow

Outcome of infection

- Males—symptoms usually subside in several weeks, even without treatment
- Repeated infections, in untreated, can lead to scarring and stricture of urethra
- Relatively unusual, because males usually seek treatment
- Females—local urogenital infection frequently asymptomatic
- Complications yield symptoms
- Sequellae of fallopian tube damage



- Ectopic pregnancy, recurrent PID by other organisms, chronic pelvic pain, and infertility due to blockage or damage to tubes
- Can lead to death of woman and her unborn child
- Prompt treatment for either gender decreases chances of disseminated disease

Epidemiology

- sexual transmission
- Males—20% after intercourse Females—50% after intercourse

Diagnosis

- Gram— intracellular diplococci in vaginal, cervical, or urethral specimens is suggestive; start antibiotic therapy
- Important to culture for confirmation
- Biochemical tests
Oxidase+
Oxidize glucose, not maltose nor sucrose

Treatment

- Used to be massive doses of penicillin
- Now: If β -lactamase resistant (plasmid; same as Haemophilus influenzae); cephalosporin, ceftriaxone-IM
- Resistance to penicillin, tetracycline, aminoglycosides (chromosomal; change in cell surface) susceptibility test
- Single dose oral therapy
- Single dose oral therapy: ciprofloxacin; cefixime
- Resistance increasing If complicated by Chlamydia: doxycycline; azithromycin

تنها با ازموفعیت که قطعاً به آن نیاز دارید، صرف نظر از اینکه کارتان چیست، این است که بیشتر و بهتر از آنچه از شما انتظار می رود کارایی داشته باشید و خدمات عرضه کنید.

آگه ماندینو