

سالمونلا، شیگلا:

ادامه ی بحث انتروباکتریاسه : جلسه ی قبل تا حدی باکتری های گرم منفی را معرفی کردیم . در بین باکتری های گرم منفی روده ای سه جنس باکتری، پاتوزن محسوب می شوند و به طور معمول، جزئی از میکرو فلور دستگاه گوارش نیستند : (1 جنس شیگلا، 2 جنس سالمونلا، 3 جنس یرسینیا. امروز در مورد جنس شیگلا و سالمونلا صحبت می کنیم.

شیگلا: این باکتری بر خلاف خیلی از باکتری های گرم منفی که بطور مشترک بین انسان و حیوان عفونت ایجاد می کنند، مخزن آلودگی یا *reservoir* آن انسان می باشد و تاکنون بین حیوانات این بیماری مطرح نبوده و نیست . البته در برخی رفرنس ها اشاره شده که به ندرت در سگ و پریمات ها شایع است، اما خیلی نادر است (در کل به ندرت ممکن است در سگ و پریمات ها دیده شود) بنابراین ما مخزن آلودگی را انسان می دانیم و می گوئیم انسان مخزن بیماری شیگلوز یا دیسنتری باسیلار است . نام شیگلا به افتخار باکتری شناسی به نام شیگا که فردی ژاپنی بود انتخاب شد . شیگلا به دلیل شباهت ژنتیکی زیادی که با *E.coli* دارد در کتاب های *taxonomy* یا *classification* ها معتقدند که اصلا جنسی به نام شیگلا وجود ندارد و آنچه ما امروزه به عنوان جنس شیگلا معرفی می کنیم، *subtype* ای از *E.coli* است. جلسه ی قبل که سوبه های *enteropathogenic* ای کلای را معرفی کردیم، سوبه ای مطرح شد به نام *enteroinvasive E.coli* که قدرت تهاجمی داشت و آنجا عرض کردیم که این باکتری خیلی شبیه شیگلا عمل می کند و باعث تهاجم به سلول های مخاطی روده ی بزرگ می شود . بنابراین بسیاری از تاکسونومیست ها و کسانی که روی مسائل ژنتیکی و مولکولی کار می کنند معتقدند که جنسی به نام جنس شیگلا وجود ندارد. اما به دلیل اختلاف در علایم بالینی و بخصوص *reservoir* یا مخزن عفونت مطرح است. هنوز هم پزشکان و کسانی که در آزمایشگاه کار می کنند این دو باکتری را جدا از هم مطرح می کنند . جنس شیگلا به 4 گونه یا گروه تقسیم می شود: (علت اینکه ما لفظ گروه را هم به کار میبریم این است که مبنای طبقه بندی در اینجا آنتی ژن O است و بر اساس اختلافاتی که در این آنتی ژن دارند تقسیم بندی شده اند به همین دلیل به آنها گروه یا گونه می گوئیم . البته مستحضرید که نام گونه بر اساس تقسیم بندی سرولوژیک نیست در حالی که تقسیم بندی بر اساس آنتی ژن O، تقسیم بندی سرولوژیک است. پس در بعضی کتاب ها به اشتباه شیگلا را به 4 گونه تقسیم می کنند در حالی که 4 گروه سرمی هستند چون مبنای طبقه بندی، آنتی ژن O است.)

1. *Shigella dysenteriae* بسیار پاتوزن است و بیماری زایی آن از بقیه بیشتر است.

2. *Shigella flexneri*

3. *Shigella boydii*

4. *Shigella sonnei*

این ها 4 گروه از شیگلا هستند که هر 4 گروه پاتوزن محسوب می شوند. از آن جا که در کشور ما بیماری شیگلوز یا دیسنتری باسیلار خیلی شایع است، خوب است اشاره کنیم که *Shigella flexneri* در عفونت های کشور ما بیشترین نقش دارد. در کشوره ای اروپایی و غربی *S. sonnei* نقش بیشتری دارد. هر کدام از این گروه های شیگلایی، خود از چند سروتیپ تشکیل شده اند . جنس شیگلا در مجموع حدود 45 سروتیپ دارد که بین این 4 گروه تقسیم شده، منتهی *Shigella sonnei* فقط یک سروتیپ دارد. از لحاظ خصوصیات بیوشیمیایی، شیگلا بسیار خنثی است (بر خلاف سایر باکتری های گرم - که اغلب کربوهیدرات ها را تخمیر می کنند یا در محیط KIA(Kligler Iron Agar) بسیاری از آنها گاز تولید می کردند ، H_2S تولید می کردند، قند لاکتوز را تخمیر می کردند، اما این باکتری بسیار خنثی است .) تنها کاری که این باکتری انجام می دهد تخمیر گلوکز است به همین دلیل است که تشخیص آن بسیار ساده است چراکه خصوصیات بیوشیمیایی متنوعی ندارد و بین باکتری های گرم - روده ای، تنها باکتری ای است که فقط گلوکز را تخمیر می کند و H_2S و گاز تولید نمی کند و لاکتوز را هم تخمیر نمی کند. این موضوع، در کشت اولیه ی نمونه ای که از مریض می گیریم خیلی مهم است. برای مثال در محیط کشت *MacConkey Agar* که محیطی *selective* برای باکتری های گرم - است، حتی اگر یک کلنی (پرگنه) نمونه ی مریض را ببینیم که لاکتوزش - است، می تواند شیگلا باشد و این موضوع خیلی ارزش مند است. باید اقدامات بعدی را انجام دهیم تا تعیین هویت شود. برای تعیین این 4 گونه در شیگلا حتما باید از روش های سرولوژیک استفاده شود . به عبارتی روش های بیوشیمیایی به ما کمک نمی کند که مثلا *Shigella flexneri* را از *Shigella sonnei* جدا کنیم.

از لحاظ خصوصیات آنتی ژنی: این باکتری یک باسیل گرم - است پس قطعا آنتی ژن O را دارد و همانطور که گفته شد، مبنای گروه بندی باکتری ها بر اساس آنتی ژن O است. این باکتری آنتی ژن K هم دارد که به عنوان *virulence factor* آن مطرح است اما در سروتایپینگ باکتوی نقشی ندارد. (برخلاف *E.coli* که در آن آنتی ژن K در سروتایپینگ استفاده می شود؛ مثلا سروتیپ $O_{157}H_7$ که آنتی ژن K اش کاملا مشخص است (احتمالا منظور این است که آنتی ژن K مبنای تقسیم بندی و ایجاد این سروتیپ است) یا سروتیپ K_1 که در مننژیت نوزادان نقش دارد .) آنتی ژن K نه تنها برای سروتیپ استفاده نمی شود بلکه حتی مزاحمی است برای دسترسی به آنتی ژن O. از آنجا که آنتی ژن O زیر آنتی ژن K قرار گرفته، برای سروتایپینگ شیگلا و دسترسی به آنتی ژن O باید آنتی ژن K حذف شود که ایم کار را با روش جوشاندن انجام می دهند. از آنجا که آنتی ژن K به حرارت حساس

است، با جوشاندن سوسپانسیون میکروبی، آنرا (آنتی ژن K) از بین می برند. اما آنتی ژن O که نسبت به حرارت مقاوم است باقی می ماند و می توان به آن دسترسی یافت.

شیگلا ها، سمی به نام Shigatoxin تولید می کنند. بین شیگلا ها، سروتایپ 1 از *Shigella dysenteriae* بیشترین سم را تولید می کند. این باکتری برای ایجاد بیماری فقط به Shigatoxin بسنده نمی کند بلکه پاتوژن شیگلا بیشتر به دلیل وجود پروتئین های ترشحی یا پروتئین های غشای خارجی است. چون شیگا توکسین مکمل بیماری زایی است نه عامل اصلی آن.

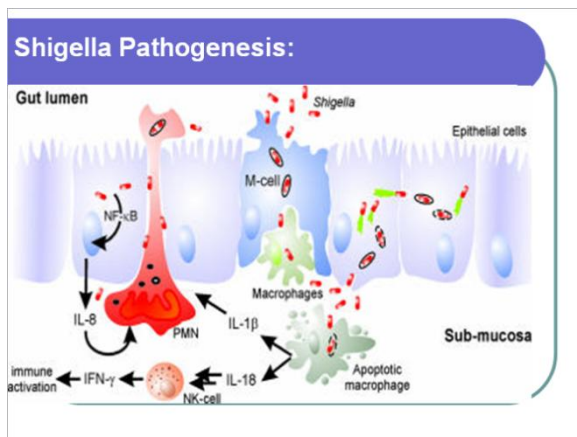
این بیماری هم مثل سایر بیماری های گرم - روده ای معمولا به صورت (مدفوعی-دهانی) fecal-oral منتقل می گردد. این باکتری از طرق مختلف خود را به دهان می رساند و بیماری باید از طریق دهان ایجاد شود. مثلا عفونت زخم شیگلایی نداریم یا باکتری می یا سیتی سمی ناشی از شیگلا نداریم بلکه تنها راه ورود باکتری دهان است. این باکتری infective dose خیلی پایینی دارد، برخلاف سالمونلا که دوز خیلی بالایی برای آلوده کنندگی دارد. پس شیگلا low infective dose است (بین 10-100 عدد یا در برخی دیگر از رفرنس ها 100-200 عدد کافی است که باعث شیگلوز شود). به همین دلیل است که در پاتوژن این باکتری، انتقال از شخص به شخص خیلی مهم است. یعنی به راحتی بین افراد بخصوص بچه ها منتقل می شود. پس از ورود باکتری به دهان، باکتری بخش فوقانی دستگاه گوارش را طی می کند تا به گیرنده ی خود در ناحیه کولون سیگموئید برسد. پس از اتصال اولیه، penetration رخ می دهد. باکتری در فضای لومن روده نمی ماند بلکه حتما باید وارد سلول مخاطی روده شود و حتما باید داخل سلول تکثیر شود تا بتواند عفونت یا التهاب ایجاد کند. بنابراین پس از چسبیدن مرحله ی internalization یا penetration را داریم. مرحله ی internalization یعنی فو رفتن باکتری در غشای سلول میزبان که توسط خود باکتری ایجاد شده (احتمالا منظور این است که باکتری باعث القائات خاصی در غشای سلول میزبان می شود و سپس internalization رخ می دهد). پس از این مرحله وارد فاگوزوم می شود یعنی پس از ورود به سلول توسط فاگوزوم احاطه می شود. شیگلا در داخل فاگوزوم نمی تواند بیماری ایجاد کند. اگر باکتری نتواند غشای فاگوزوم را پاره کند و همچنان در فاگوزوم بماند، بیماری ایجاد شده، بیماری ملایمی است (mild infection). اما برای این بیماری باکتری حتما باج تکثیر شود به همین دلیل غشای فاگوزوم را پاره کرده وارد سیتوپلاسم می شود و پس از ورود به سیتوپلاسم تکثیر آغاز می شود و باکتری عمل actin polymerization انجام می دهد، یعنی نونومر های actin را در اطراف خودش بخصوص در انتهای خلفی اش، پلیمریزه می کند و باکتری غیر متحرک ما (شیگلا فلاژل ندارد) پس از actin polymerization در اطرافش حرکت پیدا می کند و پس از متحرک شدن از سلولی به سلول دیگر می رود و سلول های مجاور را هم مورد تهاجم قرار می دهد بدون اینکه وارد فضای بین سلولی شود در کولن سیگموئید از سلولی به سلولی دیگر می رود و آن ها را آلوده می کند و در این مرحله سم شیگا را فعال می کند. مکانیسم سم شیگا، مکانیسم خاصی است به این ترتیب که روی subunit 60s ریبوزوم قرار می گیرد. در حقیقت روی subunit 28s که زیر مجموعه ی 60s است قرار می گیرد و با یک عمل گلیکوزیدازی، یک باز آندین را از ردیف خاصی از subunit 28s بر می دارد. در نتیجه عمل سنتز پروتئین توسط سلول میزبان متوقف می شود. بنابراین مرگ سلولی فرا می رسد پس یکی از دلایل مرگ سلولی به دلیل سم شیگاست ولی باز هم تاکید می شود پاتوژن اصلی شیگلا فقط به دلیل شیگاتوکسین نیست بلکه به دلیل تهاجم باکتری به سلول میزبان است که این تهاجم صرفا به دلیل وجود پلازمید 220 KD است. ژن های این پلازمید پروتئین های (invasive plasmid antigen) IPA را کد می کند که در بحث E.coli هم به آنها اشاره شد. در شیگلا این IPA ها 4 تا هستند: A B C D. پس این پلازمید 220 KD و چهار IPA را کد می کند و این پروتئین ها هستند که مسئولیت internalization و penetration و ورود و خروج از فاگوزوم را بر عهده می گیرند پس پاتوژن شیگلا به دلیل پلازمید 220 KD ای است در حالی که سم شیگا قدرت هجوم به باکتری نمی دهد بلکه پس از هجوم می تواند فرایند مرگ سلولی را تشدید کند که باعث خون ریزی های میکروسکوپی یا micro hemorrhage می شود (خون ریزی های میکروسکوپی در سطح مخاط روده).

پس از مرگ سلولی و التهاب، زخم ایجاد می شود. پزشک می تواند از طریق رکتوسکوپی، وجود این زخم و لایه ای که بر اثر این زخم در کولون سیگموئید تشکیل شده، به خوبی ببیند و این یکی از راه های تشخیص بالینی شیگلوز یا دیسنتری باسیلار است. پس از ایجاد زخم فرایند جذب مایعات در روده مختل می شود و discharge مخاط، خون و چرک رخ می دهد یعنی آنچه در مدفوع وجود دارد تنها جرک مخاط و خون است به همین دلیل است که لام مستقیم افراد مبتلا به شهگلوز خیلی ارزش مند است برخلاف خیلی از گاستروآنتریت ها که در آن ها لام مستقیم (سواپ رکتال) از بچه ها خیلی کمک کننده نیست در اینجا خیلی مهم و با ارزش است چون در مشاهده ی لام مستقیم شیگلا، RBC را می توانیم زیر میکروسکوپ ببینیم و همچنین چرک (PMN) و این در تشخیص اولیه ی بیماری خیلی مهم است. البته نا گفته نماند که تشخیص این باکتری تا حدی با مشکل روبروست چرا که باکتری نسبت به خشکی بسیار حساس است. اگر سواپ رکتالی که از مریض تهیه کرده ایم و می خواهیم به آزمایشگاه منتقل کنیم، در لوله ی بدون بافر قرار گیرد، باکتری از بین می رود. بنابراین حتما باید یک محیط transport (انتقالی) برای انتقال به آزمایشگاه در مطب پزشک یا هر جای دیگر که نمونه برداری به عمل می آید، وجود داشته باشد تا باکتری از بین نرود چون به خشکی بسیار حساس است. پس از انتقال به آزمایشگاه باکتری را در محیط MacConkey کشت می دهند و به صورت باکتری های لاکتوز - ظاهر می شود یا در محیط KIA فقط گلوکز را تخمیر می کند که در تشخیص اولیه خیلی می تواند به ما کمک کند. در مورد محیط انتقالی: این محیط ها غالبا موادی دارند که اجازه ی رشد به باکتری نمی دهد. موادی مثل قند یا

1

سایر مواد مغذی را هم ندارند چرا که ما نمی‌خواهیم باکتری پاتوژن ما رشد کند. به این علت که ممکن است باکتری‌های مزاحم دیگری در نمونه باشند که آنها هم رشد کنند و مانع از رشد باکتری پاتوژن ما در آزمایشگاه شوند. بنابراین محیط انتقالی صرفاً انتقالی است و هیچ ماده‌ی مغذی در آن تعبیه نشده است.

مسیر را از روی اسلاید بررسی می‌کنیم: سلول اپی تلیال و M cell ها را داریم. برای ورود ابتدایی، باکتری در ابتدا از طریق سلول‌های M عمل می‌کند (در ناحیه‌ی کولون سیگموئید) بعد از اتصال، internalization و penetration، باکتری وارد فاگوزوم می‌شود. در داخل فاگوزوم هیچ تکثیری انجام می‌شود پس باکتری از طریق فاگوزوم خود را به ناحیه‌ی basolateral سلول می‌رساند. به عبارتی باکتری به روش ترنسیتوز (transcytosis)، از ناحیه‌ی apical و لومن روده پس از فاگوسیت شدن به ناحیه‌ی basolateral می‌رسد یعنی سلول‌های M تنها کاری که می‌کنند این است که باکتری را به روش ترنسیتوز انتقال داده و فاگوزوم حاوی باکتری را در ناحیه‌ی basolateral در اختیار سلول ماکروفاژ قرار دهند. ماکروفاژهایی که در ناحیه‌ی laminar propria هستند، پذیرنده‌ی این باکتری خواهند بود پس در سلول‌های ماکروفاژ پدیده‌ی آپوپتوز رخ می‌دهد بنابراین ماکروفاژها نه تنها قادر به از بین بردن باکتری نیستند بلکه باکتری ماکروفاژ را پاره می‌کند و مجدداً از ناحیه‌ی basolateral سلول‌های اپی تلیال وارد آنها می‌شود به عبارتی در مرحله‌ی اول رسپتور باکتری در ناحیه‌ی apical سلول‌های M است بنابراین از طریق آن‌ها وارد می‌شود، فرایند ترنسیتوز رخ می‌دهد و باکتری وارد فاگوزوم ماکروفاژ می‌شود، پس ماکروفاژ را پاره می‌کند و از ناحیه‌ی basolateral وارد سلول‌های اپی تلیال می‌شود. در سلول‌های اپی تلیال باکتری وارد فاگوزوم می‌شود، غشای فاگوزوم را پاره می‌کند پس از خروج از غشای فاگوزوم، تکثیر آغاز می‌شود. (رشته‌های سبز رنگی که در اسلاید 72 در انتهای باکتری قرار گرفته پلیمرهای اکتین هستند). Actin polymerization صورت می‌گیرد و باکتری بدون اینکه وارد فضا‌های بین سلولی شود به سلول‌های مجاور هم تهاجم می‌کند.



از طرفی همان طور که در اسلاید مشخص است پس از آزاد شدن باکتری از ماکروفاژ یک سری مدیاتور ترشح می‌کند (مدیاتورهای پیش التهابی) و نیز سایتوکین‌هایی را آزاد می‌کند که مثل این ترلوکین β ($IL\ 1\beta$) و $IL\ 18$ اینترلوکین 18. اینترلوکین β در recruitment یا بسیج پلی مرفونکلوتر (PMN) ها به این فضا، نقش اساسی دارد. در واقع اینترلوکین β مقدمات فراخوانی گلبول‌های سفید بویژه PMN ها را به این ناحیه فراهم می‌کند. PMN ها به این ناحیه

هجوم می‌آورند و همین موضوع به سست شدن فضا‌های بین سلولی کمک می‌کند. PMN ها خود را به ناحیه‌ی لومن و فضای داخلی روده می‌رسانند. دلیل وجود خون و گلبول‌های سفید در مدفوع بیمار هم همین است (آزاد شدن اینترلوکین β و بسیج پلی مرفونکلوترها به فضا‌های بین سلولی و سطح سلول‌های اپی تلیال در روده).

در عین حال باکتری شیگلا سلول اپی تلیال را وادار به آزاد کردن یک سری effector protein (مثل nuclear factor kappa B) می‌کند. nuclear factor kappa B، پروتئینی است که باعث تحریک نسخه برداری از ژنوم سلول اپی تلیال می‌شود و آن را وادار به آزاد سازی پروتئینی می‌کند به نام اینترلوکین 8. اینترلوکین 8 هم دقیقاً همان عمل اینترلوکین β را انجام می‌دهد و باعث تشدید بسیج PMN ها به فضای بین سلولی می‌شود. به این ترتیب ما شاهد مقدار زیادی چرک در سطح مخاط روده هستیم. اینترلوکین 18 هم که یک ایمنی پایدار و مداوم را آغاز می‌کند و باعث تحریک natural killer cells می‌شود، NK cells، اینترلوکین 18 را آزاد می‌کنند و اینترفرون گاما باعث ایمنی می‌شود به عبارتی زمینه‌ی ایمنی میزبان اینترلوکین 18 و آزاد شدن اینترفرون گاما است.

✓ در پاسخ به سوال یکی از بچه‌ها: فاکتوری آزاد می‌شود به نام NOD_1 که زمینه‌ی آزاد شدن nuclear factor kappa B از سلول میزبان است.

به این ترتیب شیگلا باعث نکروز و زخم می‌شود. در ابتدا با علائم بالینی: معمولاً پس از 2-3 روز بعد از ورود باکتری به دهان علائم بروز می‌کند. روز اول (پس از بروز علائم)، معمولاً با اسهال عادی همراه است پس از این که این علائم رخ داد سم شیگا آزاد می‌شود و باعث تشدید علائم بیماری می‌شود. پس در روز اول در 50٪ افرادی که علائمی از شیگلوز نشان می‌دهند یک اسهال عادی داریم. این اسهال به خود شیگاتوکسین نسبت داده می‌شود چرا که یکی از خواص شیگاتوکسین، خاصیت آنروتوکسیک بودن آن است یعنی باکتری قبل از آن که وارد ناحیه‌ی کولون سیگموئید شود، در ناحیه‌ی اپی تلیوم سم شیگا را آزاد می‌کند. سم شیگا خاصیت آنروتوکسیک دارد مثل سم LT یا ST در E.coli. سم شیگا هم در روز اول یک خاصیت

1

آنتروتوکسیک دارد. علاوه بر خاصیت آنتروتوکسیک دو خاصیت دیگر را هم برای شینگاتوکسین مطرح می کنند : یکی خاصیت سایتوتوکسیک (پس از اتصال به گیرنده وارد سلول میزبان می شود، اتصال به subunit 28s و عمل گلیکوزیداسیون را انجام می دهد و یک باز آدنین را از ردیف 4324 بر می دارد و سنتز پروتئین متوقف می شود و مرگ سلولی رخ می دهد)، و دیگری خاصیتی که در ادامه می آید: دیده شده در برخی از بچه هایی که دچار اسهال خونی می شوند علایمی از هذیان گویی ه م بروز می کند. معتقدند که سم شینگا می تواند وارد جریان خون شود و reaction پرده ی مننژ ایجاد کند که علایم عصبی را به دنبال دارد. همچنین سم شینگا می تواند وارد خون شود و باعث نارسایی هایی در کلیه ها شود (جلسه ی قبل درباره ی سندرم HUS(hemolytic urinary syndrome) صحبت کردیم که عامل آن entro hemorrhagic E.coli بود. آخرین نامی که برای این E.coli انتخاب شد shigatoxin E.coli بود) در این مثال هم سم شینگا در برخی بیماران می تواند وارد خون شود و آثار سایتوتوکسیک خود را بر گلوبول های کلیه بگذارد که به renal failure منجر می شود.

پس از این وقایع اسهال خونی بروز می کند. اسهال خونی حدودا پس از 20 ساعت از ورود باکتری به سلول میزبان رخ می دهد. علایم اسهال خونی: برخلاف اسهال معمولی حالت abdominal cramp و tenesmus یا زور و پیچ که به بیمار دست می دهد و بیمار احساس اجابت مزاج کاذب می کند و بدون این که ح جم مدفوع افزایش داشته باشد هنگام دفع فقط مقداری موکوس، خون و چرک دفع می شود . خوشبختانه دوره ی ناقلیت این بیماری بسیار کوتاه است و بیماران پس از آنکه اسهال خونی را بروز دادند چه درمان صورت گیرد و چه نه ، دوره ی ناقلیت بیماری بسیار کوتاه است برخلاف سالمونلا که ممکن است ماه ها طول بکشد، در شینگلا معمولا پس از 4-5 هفته (به شرط درمان به موقع)، shedding باکتری از بیماران تقریبا به طور کامل از بین می رود بنابراین می توان مطمئن بود که سلامت شه اند.

در مورد اپیدمیولوژی شینگلا: خوشبختانه در همه ی موارد اتفاق نمی افتد. هر گاه به هر دلیلی رعایت بهداشت فردی در افراد جامعه ای صورت نگیرد، اسهال خونی در آن جامعه بروز می کند. به همین دلیل اسهال خونی در بچه ها بخصوص بچه های زیر 10 سال، که نزدیک به 60٪ اتفاق می افتد، مربوط به مناطقی است که افراد را در زیر camp یا چادر نگه می دارند؛ مثل مواقع سیل و زلزله و ... که مجبورند یک جمعیت را در زیر چادر نگه داری کنند و مسائل بهداشتی آنان در بیابان، دچار مشکل است یا مثلا در جنگ ها (چند مقاله ی نوشته شده درباره ی جنگی که چند سال پیش در جنوب خلیج فارس، آمریکا با کویت داشت ، کربازان آمریکایی هنگام مراجعت از کویت دچار اسهال خونی شده بودند) یا در تیمارستان ها، در مهد کودک ها، یتیم خانه ها که رعایت مسائل بهداشتی به خوبی انجام نمی پذیرد. گزارش هایی از سفر های طولانی با کشتی هم هست.

در پاسخ به سوال یکی از بچه ها: شینگلا می تواند از طریق غذا و آب آلوده، بخصوص غذای آلوده مثلا غذاهای آماده طبخ شده یا کنسرو شده. برای بیماری شینگلوز، 5 تا f وجود دارد: 5 فاکتور هستند که نقش مهمی در انتقال شینگلا ایفا می کنند:

Finger	Food	حشرات، به خصوص مگس ها Flies	مدفوع Feces	اشیا و لوازم Fomites
--------	------	-----------------------------	-------------	----------------------

این 5 تا f بسیار آلوده کننده اند و افراد سالم می توانند از طریق اینها آلوده شوند.

در بحث اپیدمیولوژی باز تاکید می شود که دوز آلود کنندگی این باکتری بسیار کم است . خیلی کم پیش می آید که باکتری با دوز 100-200 بتواند فردی را آلوده کند که شینگلا از جمله ی آنهاست. Low dose infectivity آن خیلی مهم است در انتقال شخص به شخص به همین دلیل است که وقتی آلودگی در جمعیتی بیفتد خیلی ها را درگیر می کند.

مناسب ترین روش تشخیص، سیگموئیدوسکوپی است که طی آن، گاسترولوژیست می تواند زخم ها را در مخاط روده ببیند در غیر صورت، در بچه ها سواب رکتال می تواند خیلی با ارزش باشد ولی حتما باید از طریق محیط transport به آزمایشگاه منتقل شود. شینگلوز خوشبختانه به دارو های گروه کینولون خوب جواب می دهد بخصوص سپیروفلوکساسین که داروی انتخابی برای درمان است. متاسفانه هنوز واکسن ساخته نشده است. کنترل آن هم با رعایت بهداشت فردی در مناطق بلارزه که مستعد بیماری اند ، است. و مدفوع بیماران که در بیابان پخش می شود باید سریعا با آب آهک پوشیده شود.

از آنجا که shedding باکتری بین محیط و افراد دیگر خیلی سریع انجام می شود ضد عفونی مدفوع بیماران در این مناطق باید انجام گیرد . در این مناطق فردی که دچار اسهال خونی شده است باید از بقیه ایزوله شود و پس از اطمینان از این که shedding باکتری از طریق سواب رکتال ندارد فرایند درمان کامل می شود.

سالمونلا

سالمونلا به وفور در طبیعت یافت می شود ، بر خلاف شیگلا که مخزن ، انسان است. سالمونلا در پرندگان، پستانداران و حتی در محیط زیست یافت می شود. باکتری به نسبت مقاومی است. بسیاری از اپیدمی های سالمونلا بعد از ذوب شدن برف ها و یخ ها در جویبار ها و رودخانه ها است که ممکن است باعث اپیدمی شود و مقاومت سالمونلا را نشان می دهد.

حتی در ارزیابی از مواد ضد عفونی کننده که جدید به بازار می آیند از سالمونلا استفاده می کنند چون اسپور ندارد ولی مقاوم است. به خصوص از سروتیپ S.entridis استفاده می کنند.

ضریب فنولی: ماده ی ضد عفونی کننده را با فنول روی سالمونلا بررسی می کنند تا ببینند ضریب فنولی آن چگونه است. این در ارزیابی ماده ی ضد عفونی کننده بسیار مهم است.

از لحاظ مورفولوژی خصوصیات سایر گرم منفی ها را دارد، شامل :

Outer membrane ، آنتی ژن O ، آنتی ژن کپسولی یا Vi آنتی ژن (که در سروتیپ خاصی از سالمونلا به نام سالمونلا تایفی مطرح است) ، فیمبریا (پیلی) که در اتصال باکتری به سلول های مخاطی نقش دارد ، فلاژل (این باکتری در فلاژل دارای خاصیت دی فازیک است یعنی 2 نوع آنتی ژن دارد که ممکن است یک سالمونلا یکی از آن ها و یا هر دوی آن ها را داشته باشد).

از لحاظ بیوشیمیایی:

از لحاظ متابولیسمی بسیار فعال است. گاز H_2S تولید می کند و بسیاری از قند ها را تجزیه می کنند، البته این باکتری تخمیر لاکتوز منفی است و این یک عامل برای شناخت است و حتی اگر یک تک کلونی ببینیم در آزمایشگاه ارزش دارد و باید به دنبال سروتیپ آن برویم.

از لحاظ طبقه بندی:

در سالیان گذشت تغییر کرده است. اولین بار افرادی به نام کاخن و وایت روشی را پیشنهاد دادند که بر اساس آنتی ژن O بود و طبقه بندی کاخن و وایت نام گرفت. بیش از 2600 سروتیپ سالمونلا تا کنون شناخته شده است. این افراد این 2600 سروتیپ را با نام گونه معرفی کردند یعنی این اسامی که ما می گوئیم (سالمونلا تایفی و...) سروتیپ است چون بر اساس آنتی ژن O طبقه بندی شده است ولی این 2 نفر نام گذاری 2600 تا را با گونه نام گذاری کردند (مثلا بر اساس نام بیمار! پزشک ، شهر ، ...).

اوین و همکاران پیشنهاد دادند ما 3 گونه سالمونلا داریم:

1) S.entridis

2) S.choleraesuis (برای اولین بار از خوک جدا شده)

3) S.typhi (برای اولین بار از جوندگان جدا شده)

یعنی بر اساس گونه طبقه بندی کردند و بیشتر آن 2600 تا متعلق به گونه ی S.entridis هستند.

امروزه سالمونلا را به 2 گونه تقسیم بندی کرده اند. بر اساس مهندسی ژنتیک در 2600 تا به این نتیجه رسیدند که 2 گونه داریم:

1) S.enteritica

2) S.bongori

که S.enteritica دارای 7 زیر گونه است. (1/2/3a/3b/4/5/6)

نحوه ی گزارش دهی سالمونلا توسط آزمایشگاه به این صورت است که مثلا *S. enterica* , serovar آن *S. Typhi* است:

دقت کنید که در این گزارش دهی کلمه ی اول *Italic* نوشته می شود ولی کلمه ی دوم ساده است. همچنین حرف اول هر دو بخش کلمه بزرگ است. (*Salmonella Typhi*).

در نوع دیگر گزارش دهی: *S enterica subspecies enterica serotype Typhimurium*

در اینجا کلمه ی اول ایتالیک ولی دوم ساده است و حرف اول هم باید بزرگ باشد.

Virulence Factors

- 1) اندوتوکسین : وقتی وارد گردش خون و مایعات بدن می شود که وقتی باکتری لیز شود، آزاد می شود و اختلالات متفاوتی را ایجاد می کند.
- 2) کپسول : مثل V_i آنتی ژن که در سالمونلا تایفی شناسایی شده است و به دلیل وجود این کپسول از فاگوسیتوز شدن جلوگیری می کند. همچنین این V_i آنتی ژن از کیلینگ! داخل سلولی جلوگیری می کند.
- 3) Fimbrial and non-fimbrial adhesions : ضمائم سطحی باکتری به چسبندگی باکتری به سطوح مخاطی نقش دارند.
- 4) جزایر بیماری زایی (Pathogenicity Island): در مقایسه با سایر باکتریهای گرم منفی این ها بسیار متنوع هستند . 5 جزیره ی بیماری زایی شناسایی شده است. (I / II / III / IV / V)
- از جزوه 86: PAI-1 در تهاجم Invasiveness نقش اساسی دارد و با تحریک ژنهای *actin rearrangement* باعث تغییر شکل سطح *apical* سلول می شود. PAI-2,4,5 در زنده ماندن درون ماکروفاژ اهمیت دارند و نوع 3 در تمام باکتریهای گرم منفی رودهای مشترک است و مربوط به سیستم ترشچی III می شود.
- 5) سیستم ترشچی III که شبیه سرنگ عمل می کند و اغلب جزایر بیماری زایی ژن هایی دارد که می تواند این سیستم 3 ترشچی را کد کند و پروتئین هایی را وارد سلول میزبان کند.
- 6) پروتئین های غشای خارجی: در بیماری زایی نقش دارند.
- 7) Antigen phase variation که در مورد آنتی ژن H این باکتری مطرح است.
- 8) جذب عناصر مفید محیط برای رشد ، مثل Fe^{2+} تحت عنوان فاکتور رشد دارای سیدروفور (Siderophore) است که باعث رشد آهن می شود.
- 9) مقاومت به فاگوسیتوز و Serum Killing
- 10) مقاومت به آنتی بیوتیک ها.

امروزه در مرغداری ها به جهت جلوگیری از بیماری جوجه ها به مواد غذایی آن ها آنتی بیوتیک می دهند و این آنتی بیوتیک در مرغ ذخیره می شود و انسان که مصرف می کند آنتی بیوتیک را دریافت می کند و همین مقاومت به آنتی بیوتیک را در سالمونلا هم باعث می شود. به همین دلیل در گاستروانتریت ناشی از سالمونلا توصیه به عدم مصرف آنتی بیوتیک است چون مواجهه مداوم باکتری با آنتی بیوتیک آن هم در حد Sublethal Dose نه تنها باعث از بین رفتن باکتری نمی شود بلکه باعث مقاومت آن نیز می شود.

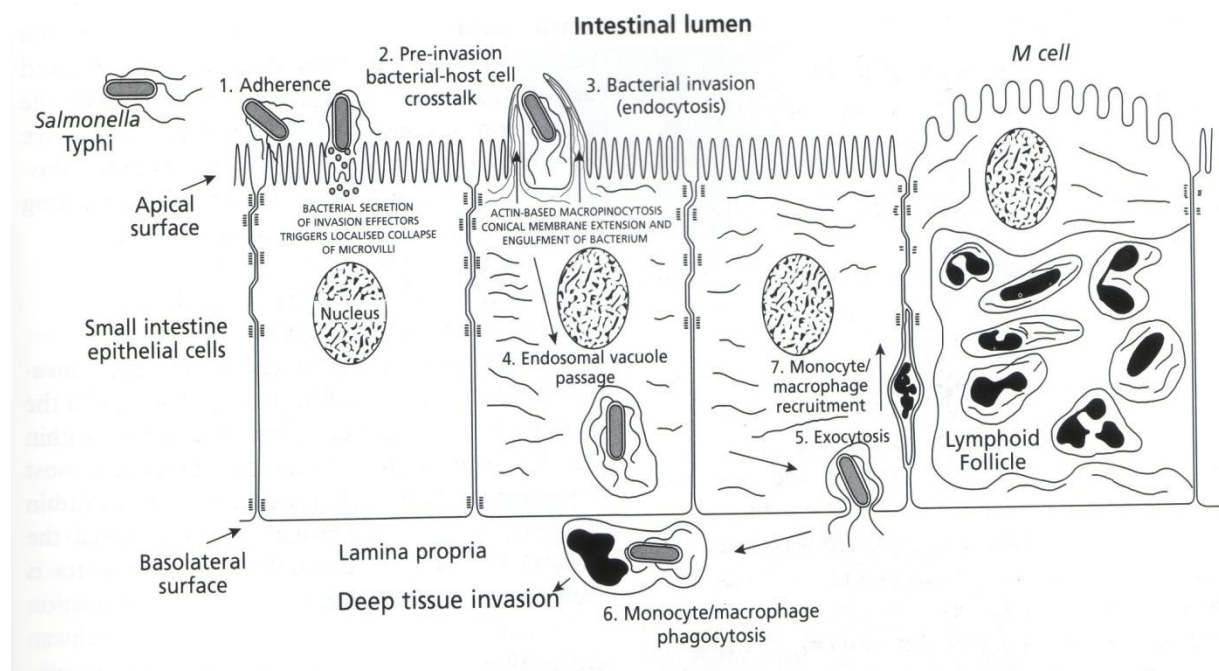
علائم بالینی:

هر سروتیپ عفونت های مختلفی را ایجاد می کند :

- 1 - گاستروانتریت: توسط 2 سروتیپ *S. Typhimurium* و *S. Enteridis* ایجاد می شود. منشأ آلودگی هم از منابع غذایی آلوده (شیر، تخم مرغ و یا گوشت) است.
- 2 - Enteric Fever: که در انسان خیلی شایع است و فقط مخصوص انسان است و تا کنون در حیوانات یافت نشده است. به این بیماری تب تیفوئید یا حصبه هم می گویند. سروتیپ هایی در این بیماری نقش دارند که مهمترین آنها *S. Typhi* است. دیگر سروتیپ ها *S. Schottmuelleri* است که قبلا به آن (*S. Paratyphi B*) می گفتند و *S. Hirschfeldii* که قبلا به آن *S. Paratyphi C* می گفتند. نکته چه! *Paratyphi* به معنای شبیه *Typhi* است که این ها به انسان اختصاص دارند.
- مخزن آلودگی: انسان های آلوده و احتمالا ناقل بیماری هستند ولی این بیماری در حیوانات مطرح نیست.
- 3 - Septicemia که عامل آن یک سروتیپ به نام *S. Choleraesuis* است.
- سالمونلا هایی که در بین حیوانات شایع است را معمولا سالمونلوز می گویند که در حیوانات و همچنین در انسان گاستروانتریت ایجاد می کند. (سالمونلوز معمولا اختصاص به گاستروانتریت های سالمونلایی در حیوانات دارد).
- 4 - مهمترین افراد *Asymptomatic colonization* هستند که ناقل باکتری هستند ولی بدون علامتند. یعنی افرادی که قبلا بیمار شده اند و بهبود یافته اند (ناقلین شفا یافته!) یا اگر مشاغل حساس داشته باشند خطرناک است.

سالمونلا سروتیپ *Typhi* (مکانیسم عمل):

از طریق Fecal-Oral وارد بدن می شود و به روده می رسد. در روده با فاکتور های چسبندگی در ناحیه Apical (از سلول های اپیتلیال) چسبندگی ایجاد می کند و بعد طی فرآیندی، فاکتور های تهاجمی (از جنس پروتئین) آزاد می کند و یک فروفتگی و یا Internalization توسط باکتری اتفاق می افتد. (شماره 2 شکل) در واقع یک گفتگوی 2 طرفه (Cross Talk) بین باکتری و سلول رخ می دهد. در حالت 3 شکل



فرورفتگی باکتری بیشتر می شود. پلی مر های اکتین دور تا دور فضا را پر می کند تا اینکه باکتری در داخل اندوزوم قرار بگیرد. سپس اندوزوم در ناحیه ی Lamina Properia در فضای نزدیک غشا و در اختیار ماکروفاژ قرار می گیرد (پس در اینجا یک آگزوسیتوز رخ می دهد). بعد از این مرحله تهاجم یا بسیج پلی مورفونوکلئور ها را داریم که در فضای بین سلولی قرار می گیرد و یا مونوسیت ها در داخل M cell قرار می گیرد و بعد انتقال باکتری به جریان خون محیطی داریم که در مورد سالمونلا تیفی رخ می دهد. چون این باکتری این بیماری تب های روده را ایجاد می کند یعنی اول تب و بعد عفونت های روده را داریم.

سیستم III (این سیستم شبیه سرنگ است) ترشحی که effector پروتئین هایی را به داخل سلول می فرستد. این پروتئین ها شامل:

فعال کردن G پروتئین ها: SOPE

SSPB } باعث actin rearrangement می شوند →
SSPC }

SPTP: Deactivates G-proteins (غیرفعال شدن G پروتئین ها)

بعد از این مرحله ما اگزوسیتوز باکتری را داریم که توسط ماکروفاژ دریافت می شود. بنابراین سالمونلا تیفی از طریق روده باریک با ایجاد واکوئل دریافت می شود، برخلاف شیگلا که باید فاگوزوم را پاره کند و وارد سیتوپلاسم شود. در این جا این اتفاق نمی افتد بلکه واکوئل در ناحیه ی lamina propria به روش اگزوستوز خارج می شود و توسط ماکروفاژ این باکتری دریافت می شود یعنی سلول باکتری وارد سیتوپلاسم نمی شود چون اگر وارد سیتوپلاسم شود از بین می رود. یک تفاوت دیگر شیگلا و سالمونلا این است که سالمونلا هم از طریق سلول های اپی تلیال و هم M cell ها وارد مخاط می شود و سپس در lamina propria توسط ماکروفاژها بلعیده می شود ولی شیگلا فقط توسط M cell ها وارد مخاط می شود.

بنابراین مراحل به ترتیب:

Ingestion باکتری (خوردن باکتری) است که توسط مواد غذایی که می خوریم وارد می شود. وارد روده باریک می شود برخلاف شیگلا که وارد روده بزرگ می شود. بعد باکتری وارد سلول میزبان می شود (به صورت واکوئل) از سلول بیرون می رود و در قسمت lamina propria به غدد مزانتر می رود (mesenteric lymphnodes) و از طریق مجرای توراسیک وارد گردش خون محیطی می شود هنوز علائم بروز نکرده است و دوره نهفته است. یعنی (incubation period) به همین دلیل دوره ی کمون این بیماری طولانی است. (بین یک تا دو هفته) بعد از ورود باکتری به جریان خون (transient bacteremia (primary) داریم (یعنی باکتری موقت داریم به عبارتی باکتری وارد خون مریض شده است. بدون اینکه بیمار یا پزشک مطلع باشند. ماکروفاژ حامل باکتری را یعنی باکتری وارد خون مریض شده است بدون اینکه بیمار یا پزشک مطلع باشند ماکروفاژ حامل باکتری را (Toxic cabs) گویند. یعنی ماکروفاژ وظیفه حمل باکتری به سیستم رتیکولو آندوتلیال را دارد.

در طحال، کبد و مغز استخوان باکتری در ماکروفاژ تکثیر می یابد یعنی باکتری باید به این اندام ها برسد تا تکثیر یابد و زمانی که انبوهی از باکتری داخل ماکروفاژ ایجاد شد باکتری ماکروفاژ را پاره کرده و از آن بیرون می آید و با ورود مجدد انبوهی از باکتری به داخل خون سپتیمی آغاز می شود و علائم بروز می کند (بعد از دو هفته) این علائم همراه با تب بالا 39-40 درجه چون آندوتوکسین آزاد می شود و تمام اختلالات ناشی از ورود آندوتوکسین بروز پیدا می کند. از این علائم شامل: hypotention است، اسیدوز بافت ها، یبوست، پنومونی، عفونت مجاری ادرار، پیلونفریت (pyelonephritis)، بزرگ شدن طحال و کبد (طحال در palpation قابل لمس است)، راش های جلدی پوست شکم و سینه بیمار است که به آن rose spot گویند. (بثورات جلدی قرمز با قطر چند میلی متر و در اثر فعالیت خود باکتری است و نه واکنش های حساسیت.

بنابراین یکی از راههای تشخیص این باکتری تهیه نمونه از این rash ها است چون گاهی کشت نمونه خونی منفی است و از این rash های جلدی بیوپسی انجام می دهند) این علائم برای یک تا دو هفته ادامه می یابد تا اینکه در این فاصله 2 هفته سیستم ایمنی فعال می شود و Ab آزاد می شود و خون دیگر جای مناسبی برای باکتری نیست. بنابراین باکتری خودش را به جایی می رساند تا از سیستم ایمنی خونی در امان باشد. بنابراین به کیسه صفرا می رود و در انشعابات کیسه ی صفرا خودش را مخفی نگه می دارد و سیستم ایمنی دیگر نمی تواند خوب عمل کند و چون صفرا مامن مناسبی برای این باکتری است و نسبت به صفرا مقاوم است به همین دلیل برای کشت وارد روده می شود و مرحله دوم بیماری آغاز می شود. از این جا به بعد باکتری بسیار مهاجم تر و التهاب و زخم خواهیم داشت. بنابراین در این مرحله ی بیماری (هفته 3 و 4)

1

علائمی از اسهال و سوارخ شدن روده و خونریزی (بسیار خطرناک) و عفونت صفاق را داریم و بیماران حتی ممکن است به این دلیل دچار مرگ شوند.

بنابراین باید بر اساس علائم بیماری باید نوع نمونه برداری تعیین شود یعنی اگر بیمار دارای تب است نمونه برداری باید از خون صورت بگیرد چرا که باکتری هنوز در مدفوع نیست (در هفته اول بیماری 80-85 درصد بیماران اگر ائتی بیوتیک دریافت نکرده باشند کشت خون مثبت می شود و هر چه به هفته 3 و 4 نزدیک می شویم، بروز علائم متفاوت است بنابراین اگر بیماری با علائم گوارشی مراجعه کند درصد کمی از آن ها کشت خون مثبت است. (بین 25-30 درصد) ولی کشت مدفوع تا 85 درصد در این مرحله مثبت است. برخی مواقع به علت موقعیت بیمار که ممکن است دیگران را هم بیمار کند. از مغز استخوان می توان نمونه برداری کرد. برای گرفتن جواب. چون این باکتری پیلونفریت می دهد می توانیم از ادرار را هم کشت دهیم و جواب به دست آوریم و یا اگر بیمار دچار پنومونی است می توان از خلط بیمار نمونه گیری کرد. (این ها در شرایط خاص است).

با این حال در شرایطی هم کشت ممکن است نامنفی باشد و برای تشخیص باید از روش های سرولوژی استفاده کرد. امروزه از روشی به نام widal تست استفاده می کنند. (تست خیلی حساس نیست و cross reaction دارد) ولی برای بررسی افزایش تیترا آنتی بادی در این بیماری می توان استفاده کرد. اما مشکل اصلی بیمار نیست، چون این افراد مراجعه به پزشک دارند و درمان می شوند. مشکل در افرادی است که asymptomatic هستند یعنی علی رغم کلونیزاسیون علائم ندارند. این بیماری بین 1 تا 5 درصد از افراد که سابقه ابتلا به بیماری را دارند بیش از یکسال باکتری را حمل می کنند (بعد از بهبودی ظاهری) و این حمل خطرناک است. به جهت اینکه می تواند منتقل کنند به افراد.

یکی از راه های تشخیص ناقلین این است که به این افراد ملین می دهند تا کیسه صفر منقبض شود (چون باکتری در کیسه صفر مخفی می شود) بعد مدفوع دوم و سوم پس از دادن ملین را کشت می دهند تا ببینند می توانند باکتری را جدا کنند و یا نه و یا به روش سرولوژی به دنبال آنتی ژن Vi می گردند چون ردیابی آنتی ژن های O و H در ناقلین خیلی جواب نمی دهد. (بررسی می کنند آیا تیترا آنتی ژن، آنتی بادی آن ها در مورد Vi افزایش یافته و یا خبر) بیماری مربوط به سالمونلا فقط مربوط به باکتری نیست بلکه میزبان هم می تواند فاکتور هایی داشته باشد که باعث این بیماری شده.

گاستروآنتریت سالمونلایی شایع است و ناشی از S. enteridis و S. typhimorium که از منابع حیوانی منتقل می شود با علائم اسهال و استفراغ همراه است و self.limit است یعنی خیلی به صورت اپیدمی در نمی آید و منحصر به خود فرد است و معمولا توصیه می شود این بیماران تحت درمان آنتی بیوتیک قرار نگیرند و درمان ها به صورت مثلا جایگزین مایعات (تجویز سرم خوراکی یا تزریقی) باشد.

دیگری سپتیمی سالمونلایی است که آن هم از طریق خوردن منابع غذایی آلوده است (از حیوانات منتقل می شود) این باکتری دوره کوتاهی در روده است و بعد علائمی سپتیمی می دهد همراه با آنمی.

و اما فاکتور های مربوط به بیماری زایی این باکتری:

1. ingested dose (دوز آلوده کنندگی باید خیلی بالا باشد.) (10⁵:50٪ بیمار می شوند. 10⁷ به بالا: تقریباً 100٪ افراد بیمار می شوند).

2. host specificity: هر سروتیپ میزبان اختصاصی دارد. مثلا سالمونلا تیفی انسان است در مورد حیوانات این باکتری اگر چه ممکن است گاستروآنتریت بدهد ولی هرگز typhoid fever ایجاد نمی کند.

3. باکتری در ماکروفاژ قرار می گیرد و ماکروفاژ نمی تواند آن را از بین ببرد. این چند دلیل دارد:

الف) باعث macropinocytosis می شود.



1

ب) fusion فاگوزوم و لیزوزوم را به تاخیر می اندازد.

ج) باعث تخفیف acidificasion داخل فاگوزوم می شود، این جلوی کاهش pH را می گیرد.

4. مقاومت باکتری به اسید: اما چرا با این مقاومت به تعداد زیادی باکتری احتیاج است؟ باکتری به تدریج به اسید معده مقاوم می شود (یعنی تحمل می کند) این باکتری پروتئین خاصی آزاد می کند که باعث تحمل اسید می شود. بنابراین باید تعداد زیادی باکتری وارد شود تا به تدریج مقاوم شوند.

5. فاکتورهای داخل روده مثل نفوذ باکتری، حرکت، مقاومت در برابر پروتئین کاتیونی مثل difensins. مقاومت به املاح صفراوی.

6. نفوذ باکتری به داخل سلول روده که این نفوذ چند دلیل دارد:

الف) microfold cell uptake (همان folding که ایجاد می شود تا باکتری نفوذ کند؛ این کمک به invasion باکتری می کند)

ب) آندوسیتوز که وارد سلول شود.

ج) signal transduction که باکتری می تواند سیستم ترشحی را روی سلول میزبان استقرار بخشد.

الف و ب و ج عواملی هستند که به خاصیت invasion باکتری کمک می کنند.

7. سایتو توکسین هایی که آزاد می کند.

8. virulence factor که از طریق پلازمید آزاد می کند.

فاکتور های میزبان:

1. سن بیماران (هم در بچه ها و هم در افراد مسن است. برخلاف شیگلا که 60% در بچه ها بیشتر است. این بیماری در سنین خیلی پایین و بالا یعنی بالای 60 سال رخ می دهد.

2. cell-mediated immunity

هرگاه به هر دلیل سیستم ایمنی در افراد مختل شود (مثلا در افرادی که ایدز دارند یا پیوند عضو انجام دادند و یا افرادی که دچار بیماری lymphoproliferative هستند) بیشتر در معرض سالمونلا هستند.

3. افرادی که سیستم فاگوسیتوز آن ها مختل شده است. (مثلا کسانی که دچار hemoglobinopathy یا دچار CGD (chronic

granulomatosis disease) هستند، بیمارانی که دچار بیماری انگلی هستند. چون باکتری در داخل تک یاخته هایی مثل bartonella.

هیستوپلازما، شیتوزوما، مالاریا مخفی می شود و از تاثیر آنتی بیوتیک جلوگیری کند.

4. gastric acidity افرادی که به دلایلی اسید معده آن ها یا ترشح نمی شود. (achlorhydria) یا کم ترشح می شود مثلا دچار زخم معده است و دارو مصرف می کند یا عمل جراحی روی معده.

5. افرادی که فلور طبیعی دستگاه مخمل می شود مصلا در حال مصرف آنتی بیوتیک است و یا افرادی که عمل جراحی انجام دارند.

6. افرادی که انسجام مخاط روده به هم ریخته است. مثل کسانی که دچار inflammatory bowel disease هستند یا کسانی که دچار

بدخیمی های دستگاه گوارش هستند.



1

و اما در مورد اپیدمیولوژی سالمونلا:

سالمونلاهایی که در انسان ایجاد بیماری می کنند دو دسته هستند.

1. از منابع حیوانی به انسان سرایت می کنند: مثل تخم مرغ، گوشت ها، مواد لبنی، شایع ترین منبع آلوده کننده از این دسته، تخم مرغ است. چون تخم مرغ از کلوآک عبور می کند و آلوده به مدفوع می شود و اگر سالمونلا وجود داشته باشد این آلوده کننده است چون پوسته آهکی تخم مرغ حساس است اگر ترک بردارد یا بشکند سالمونلا وارد تخم مرغ می شود و آلوده کننده است حتی در قصابی ها؛ باکتری می تواند در مغز استخوان لاشه تب دار بماند و اگر تشخیص داده نشود بیماری زا است و حتی بقیه گوشت ها هم آلوده کند از طریق چوب مربوط به ساتور کردن گوشت.

تشخیص بیماری هم از طریق روش های بیوشیمیایی و سرولوژیک است.

درمان: از گروه کینولون ها دارومی دهند.

کنترل و پیشگیری: خوشبختانه واکسنی وجود دارد که بیشتر در مناطق اندمیک توصیه می شود. در مورد *Salmonella Typhi* این یک واکسن تخفیف حدت داده شده (attenuated) است. کنترل بیشتر در افرادی باید صورت بگیرد که دچار بیماری asymptomatic هستند به خصوص اگر این افراد در مشاغل خاص باشند. به خصوص خانم های مسنی که مسئول مراقبت از بچه ها هستند. استاد نمی دانستند که آیا ما داستان Typhoid Mary را شنیدیم یا خیر که یکی از بچه ها گفتند که در اپید گفتند ولی با اصرار! بچه ها استاد گفتند که این Mary شغلش را به خاطر ابتلا به سالمونلا چندین بار تغییر می دهد و خیلی ها را از حیات محروم می کند چند لپو در یک رستوران کار کرده و یا در بیمارستان! دست آخر هم او را cholecystectomy کردند!

استاد دومین دسته ای که در انسان ایجاد بیماری می کند را نگفتند.

فکر نمی کردم آخرش این باشه... آخرش؟ نه، این پایان سفرمون نیست. مرگ تنها یک مسیر دیگه است که همه خواهیم پیمود. وقتی آگاهانه این مسیر را انتخاب می کنی حجاب خودپرستی فروخواهد افتاد. اون وقته که میبینی-چی رو گندالف؟ چی رو میبینم؟ -کرانه های سپید، و فراتر، طلوع گرمابخش خورشید بر دشت های سرسبز بی انتها"

ارباب حلقه ها،

بازگشت پادشاه

Pippin Took: I didn't think it would end this way.

Gandalf the White: End? No, the journey doesn't end here. Death is just another path. One that we all must take. The grey rain-curtain of this world rolls back, and all turns to silver glass... then you see it!

Pippin Took: What? Gandalf? See what?

Gandalf the White: White shores... and beyond. A far green country, under a swift sunrise.

Pippin Took: Well, that isn't so bad.

Gandalf the White: No... no, it isn't.