



- از آنجایی که voice خوبی از این جلسه در دست نبود، جزوه 88 و 86 با جاوتز چک شد و ماحصلش در اختیار شما قرار گرفت!

## Vibrio

بحث امروز را با یکی دیگر از باکتری‌هایی که در ایجاد بیماری گاسترواینستتینال در انسان مطرح است شروع می‌کنیم. بیماری‌هایی که توسط ویبریو ها (گونه‌های مختلف ویبریو) در انسان بروز می‌کند. این جنس از باکتری‌ها قبلاً به نام کوم وباسیلوس یا باکتری‌های کاما شکل معرفی می‌شدند. اشکال خمیده این باکتری‌های گرم منفی عمدتاً در ایجاد عفونت‌های گاسترواینستتینال در انسان مشارکت دارند و چندین گونه دارند.

**Classification:** جنس ویبریو متعلق به خانواده ویبریوناسیه است که چندین جنس دارد که عبارتند از:

1. ویبریو (vibrio)
2. Allomonass
3. Listonella
4. Enhydrobacter

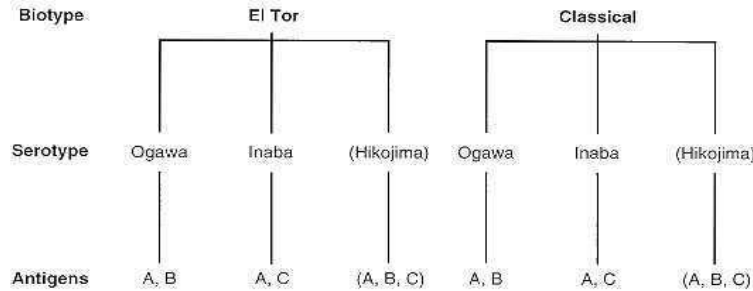
این چهار باکتری اخیراً در طبقه بندی جدید ویبریوناسیه قرار گرفتند. دو جنس دیگر که شامل آئروموناس و پلزیوموناس می‌باشد. اخیراً از این خانواده به دلایل عدم شباهت ژنتیکی جدا شدند.

تنها جنس ویبریو را مورد مطالعه قرار می‌دهیم. بقیه جنس‌ها در انسان بیماری ایجاد نمی‌کنند. آئروموناس از این خانواده جدا شده و در خانواده دیگری به نام آئروموناسیه قرار دارد.

**Vibrio:** از جنس ویبریو تا به حال 76 گونه شناسایی شده نشان می‌دهد. جنس شیوع فراوانی در عفونت انسان و حیوان و طبیعت دارد. بسیاری از vibrio ها در آب و به خصوص آب شور و فاضلاب به وفور یافت می‌شود، ولی چون در انس ان عفونت ایجاد نمی‌کند صحبتی از اینها نمی‌کنیم هرچند ممکن است در بین حیوانات دریایی بیماری‌هایی ایجاد کنند. از بین 76 گونه مهم‌ترین گونه‌هایی که در انسان بیماری ایجاد می‌کنند عبارتند از: 1. ویبریو cholera (عامل وبا) 2. ویبریو پاراهمولیتیکوس (عفونت‌های گوارشی و خارج دستگاه گوارش) (parahaemolyticus) 3. ویبریو ولنیفیکوس (vulnificus)، عمدتاً در افرادی که با دریا سروکار دارند عفونت زخم ایجاد می‌کند، مثلاً صیادان اگر دچار زخمی شوند ممکن است ترومایی که بر سطح پوستشان ایجاد می‌شود ویبریو ولنیفیکوس که در آب دیده می‌شود روی زخم بنشیند و چرک و عفونت و زخم ایجاد کند.

کلرا نام بیماری وبا است و ویبریو کلره عامل بیماری وبا است و ویبریو کلرا اشتباه است.

ویبریو کلره از 140 سرگروپ تشکیل شده (بر مبنای آنتی ژن O)، چون باکتری گرم منفی است دارای ساختار LPS است و آنتی ژن O آن را سروتایپینگ کردند و بر این اساس 140 سرگروپ شناسایی شده است. از بین این 140 سرگروپ فقط 2 تا در انسان سم وبا ایجاد می‌کند که عبارتند از: O<sub>1</sub> و O<sub>139</sub>، مابقی ویبریو کلره‌ها ممکن است بیماری ایجاد کند اما بیماری ملایم است. بحث اصلی ما سرگروپ O<sub>1</sub> است که ژاپنی‌ها بر اساس مطالعه آنتی ژنی آن را به 3 سروتایپ تقسیم کرده اند: 1. Hikojima 2. Inaba 3. Ogawa که این سروتایپینگ در تشخیص ویبریو کلره مهم است. سرگروپ O<sub>1</sub> بر اساس مطالعات بیوتایپینگ به دو بیوتایپ EITor و Classical تقسیم می‌شوند (یعنی بر اساس خصوصیات بیوشیمیایی) که بیوتایپ EITor عامل بیماری شبیه وبا یا همان EITor است و Classical، عامل همان وبا معروف (وبا آسیایی) است که 6 پاندمی از آن در دنیا به وقوع پیوسته، اما وبایی که توسط بیوتایپ EITor و در پاندمی 7 اتفاق افتاد از لحاظ بیماری‌زایی شدت کمتری دارد.



در حال حاضر در پاندمی هفتم قرار داریم، یعنی بیماری های وبا که در جهان اتفاق می افتد ناشی از بیوتیپ El Tor از سرگروپ O<sub>1</sub> ویبریولکله است. روش دیگر طبقه بندی روش Serotyping از این دو بیوتیپ است که این دو بیوتیپ از این نظر شباهت کامل دارند. Ogawa دارای آنتی ژن A و B، Inaba دارای آنتی ژن A و C و Hikojima دارای آنتی ژن A و B و C است یعنی Hikojima دارای یک آنتی ژن پلی والان است ولی Ogawa و Inaba تنها دارای آنتی ژن A مشترک مشابه هستند. آنتی ژن A در همه ی این سروتیپ ها مشترک است. بنابراین یکی از روش های تعیین هویت سرگروپ O<sub>1</sub> در بین بیمارانی که نمونه می گیریم روش serotyping است. ما با روش Biotyping مشخص می کنیم که El Tor یا classic هستند و بعد بر اساس روش های سروتاپیینگ، سروتاپی را هم مشخص می کنیم که آیا Ogawa است یا Inaba.

اما در مورد اتفاقات اپیدمیولوژیک که در طول سالیان اخیر اتفاق افتاده (پاندمی ها):

اولین پاندمی بیماری وبا مربوط به قرن 19، منشا باکتری دلتای رود گنگ هندوستان در جشنواره کالکوتا کمپ : به خاطر کمپ هایی که زدند . سپس تعدادی سرباز انگلیسی دچار بیماری شدند و تعداد تلف شدند؛ متعاقب تبادلات تجاری به ایران، باکو، آستراخان و روسیه انتقال پیدا کرد و کم کم به نقاط دیگر جهان رسید.

پاندمی دوم از بنگلادش شروع شد در قرن نوزده همزمان با انقلاب صنعتی در اروپا و بیماری در انگلستان و بعضی دیگر کشور های اروپایی و حتی امریکا دیده شد.

پاندمی سوم از بنگلادش شروع شد و بعد به کشور های اروپایی رسید . دکتر john snow تشخیص بیماری را می دهد و به صورت گزارش ع لمی در مقاله ای ارائه می دهد و آنالیز بیماری در انگلستان را انجام می دهد یعنی منبع آلودگی را مشخص می کند.

پاندمی چهارم از مصر شروع شد و بعد به کشور های دیگر رسید . علت آن ارتباط بین حجاج هند و مصر و هم چنین به دلیل ارتباط مصر با اروپا به اروپا منتقل شد . روبرت کخ طی مسافرتی که به صحرای سینا می کند این باکتری را در آزمایشگاهی که در خود صحرا ایجاد شده بود، موفق شد از مسلمانان ی که به مصر مهاجرت کرده بودند این باکتری را شناسایی کند.

پاندمی پنجم: از هندوستان شروع می شود، در سال 1883 کخ موفق می شود ویبریولکله را شناسایی کند . بعدا مسائل بهداشتی و کارگاه آموزشی در کشور های اروپایی مورد توجه قرار می گیرد و مردم را آشنا می کنند که چگونه می شود در مقابل وبا اقدامات کنترلی را به عمل آورد.

پاندمی ششم: از آسیا شروع می شود ولی در آمریکا و اروپا مشاهده نمی شود. در پاندمی هفتم باکتری El Tor؛ عامل سببی وبا از جزایر اسپینک(؟؟؟) شروع می شود و به آسیا منتقل می شود . در سال 1993 سرگروپ O<sub>139</sub> از بنگلادش به نام بنگال گزارش می شود .(از چند کشور همسایه هم گزارش می شود ) امروز گرچه در پاندمی هفتم هستیم ولی احتمال داده می شود به خاطر شیوع این سروتیپ O<sub>139</sub> شاهد پاندمی هشتم باشیم.



مورفولوژی: فرم خمیده دارد که به تشخیص خیلی کمک می کند. باکتری گرم منفی دارای فلاژل های مونوترایکوس با لوفوترایکوس است (مهر 86: چند فلاژل در یک قطب) دارای یک یا چند فلاژل قطبی هستند که غلاف دارند. (فلاژل غلاف دار) یکی از دلایل جدا شدن از انتروباکتریاسه همین فلاژل های قطبی است. باکتری بی هوازی اختیاری است (در هر دو حالت رشد دارد) یکی از مزایای این باکتری برای رشد بیش از حد به خصوص در محیط های آبی است. آزمایش اکسیداز مثبت است برخلاف انتروباکتریاسیه.

فیزیولوژی: خوشبختانه روی همه محیط های کشت رشد می کند ولی اگر قصد جداسازی نمونه از بی مار داشته باشیم یا از یک حیوان دریایی قطعاً محی ط کشت اختصاصی مورد نیاز است تا این باکتری را از سایر باکتری هایی که احتمالاً جزیی از میکروفلور دستگاه گوارش هستند جدا کند. در یک محدوده دمایی رشد می کند. از 14+ تا 40 درجه سانتیگراد رشد خوبی دارد. در آب های سطحی در دمای 14 الی 40 زندگی می کند. تمام گونه ها به نمک نیاز دارند و اصولاً ویبریوها در آب شور بیشتر رشد می کنند. در PH بین 6.5 تا 9 رشد اپتیمم دارد. به همین دلیل محیط کشت آن هم همین PH را دارد (با اضافه کردن پپتون واتر) یکی از خصوصیات منحصر به فرد این باکتری، داشتن دو کروموزوم حلقوی است، یکی بزرگتر و یکی کوچکتر، که هر دو کروموزوم در فعالیت های حیاتی و پاتوژنیک باکتری نقش اساسی دارند. قبلاً فکر می کردند فقط در کلره ویبریو، این کروموزوم ها وجود دارد، اما اخیراً در ویبریو پاراهمولیتیکس و ویبریو ولنیفیکوس هم گزارش شده که اینها هم دو کروموزوم دارند. ماده ای شیمیایی به نام O/129 compound روی ویبریو اثر خوبی دارد. (ویبریو به آن حساس است) ولی آئروموناس به آن حساس نیست.

پاتوژنز: فاکتور های ویبرولانس چند فاکتور اساسی است که اصلی ترینش سم وبا است. باکتریوفاژ های CTX سم های CTXA و CTXB را آزاد می کند که اساس تولید سم ولبست. باکتریوفاژی هستند که اختصاصاً به ویبریوکلره تعلق دارند. یک نوع پیلوی خاص به نام toxin co-regulated pilus یا TCP در سطح این باکتری وجود دارد که رسپتوری است برای باکتریوفاژی که می خواهد وارد باکتری شود و حاوی ژن سم وبا است. (مهر 86: در این باکتری نوعی پیلوس به نام toxin co-regulated pilus وجود دارد که ژن آن TCP است. رسپتور باکتریوفاژی که تولید سم را در ویبریوکلره باعث می شود، در سطح این پیلوس قرار دارد و از طریق این پیلوس وارد می شود. اگر این باکتری پیلوی خود را از دست بدهد رسپتور CTX وجود نخواهد داشت و باکتری قادر به تولید سم نخواهد بود.)

اما صرف نظر از ژن هایی که در بالا اشاره کردیم (TCP و CTX) که فراورده شان در بیماری زایی نقش دارند، کروموزوم باکتری هم دارای ویبرولانس فاکتور هایی است که یکی ژنی به نام ACE است که محصولی به نام Accessory cholera entrotoxin تولید می کند، یعنی ویبریوکلره علاوه بر تولید سم وبا یک آنتروتوکسین هم ایجاد می کند که باعث تشدید بیماری و اسهال وبا می شود. البته سایر ویبریوها به جز سروتایپ O<sub>1</sub> که EITor و کلاسیک را شامل می شود، ممکن است این فاکتورهای ویبرولانس را داشته باشد. همان طور که اشاره شد، سایر ویبریو ها به جز سروگروپ O<sub>1</sub> هم ممکن است پاتوژنز باشد ولی بیماری زایی و اسهالی که ایجاد می کنند خیلی ضعیف است و به شدت بیماری وبا نیست. ژن دیگری به نام ZOT (Zonula occludens toxin) از این باکتری گزارش شده که سم بیان شده از آن فضاهای بین سلولی در روده را از یکدیگر جدا کند (در سطح سلول های اپیتلیال روده) بنابراین سمی است برای افزایش permeability (نفوذپذیری) سم وبا که توسط باکتری آزاد می شود و هم چنین مقداری که از سلول به فضای لومن رها می شود. باکتری اصلاً وارد سلول نمی شود و فقط سم آزاد می کند (ویبریو invasive نیست، داخل لومن می ماند) و این سم وقتی تاثیر خودش را می گذارد سبب دفع آب و الکتروولیت می شود. این ZOT فضاهای بین سلولی را از هم جدا می کند و سبب افزایش نفوذپذیری مواد می شود. ژنی به نام CEP (Chemotaxis Protein) به فاکتور ویبرولانس و ویبریو کلره و بعضی دیگر از ویبریوها گزارش شده است، که یک adhesion فاکتور است. و به تشدید بیماری کمک می کند.

بار دیگر فاکتورهای ویبرولانس و ویبریو کلره را مرور می کنیم. سمی به نام کلراتوکسین (سم وبا) که باعث hypersecretion و دفع آب و الکتروولیت ها می شود که مکانیسم آن شبیه سم LT است. (سم حساس به حرارت e.coli که باعث دفع آب و الکتروولیت ها می شود) سم وبا به مراتب اثرش شدیدتر است (خاصیت اسهال زایی بیشتر) پیلوی ای به نام toxin co-regulated pilus که رسپتوری برای باکتریوفاژ است و واسطه ای بین سم و سطوح مخاطی می شود، برای اتصال سم به سطوح مخاطی یک chemotaxias protein (CEP) ازاد می کند که یک adhesion factor است. ACE (accessory cholera entrotoxin) که باعث افزایش ترشح مایعات می شود و بالاخره ZOT که باعث افزایش نفوذپذیری مواد از غشای سلول های مخاطی می شود و آنزیمی به نام neuraminidase.

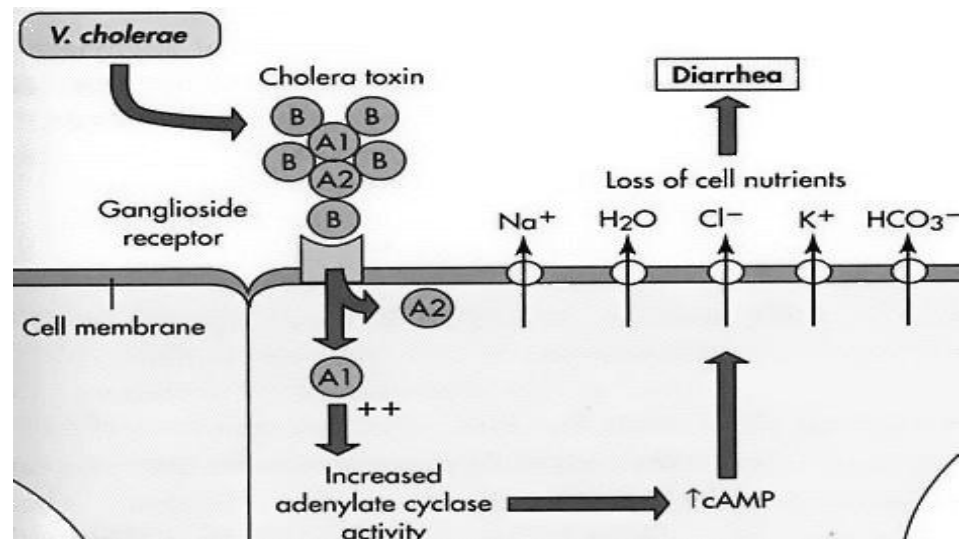


سم وبا مثل سم LT رسپتوری دارد به نام GM1 (گانگلیوزیدی به نام GM1) این نورامینیداز توسط باکتری آزاد می شود تا این GM1 را در معرض سم وبا قرار دهد و به طور غیرمستقیم باعث اتصال بهتر سم به سطوح مخاطی می شود . مهم ترین فاکتور همان سم وبا است که اگر باکتری نتواند آن را آزاد کند بیماری خیلی ضعیف یا حتی asyptomatic (بدون علامت است) (انیمیشنی در این باره در اسلاید های استاد موجود است)

گفتیم ویبریوی دیگری به نام *V. parahaemolyticus* که آنتروتوکسینی (مهر 86: کاناگاواهمولیزین) تولید می کند که خاصیت همولیزین دارد. یعنی اگر ویبریوی را در سطح blood agar کشت دهیم، همولیز ایجاد می کند . این واکنش را Kanagawa می نامند، که این واکنش اختصاصی به این ویبریو دارد و در هیچ باکتری دیگری مشاهده نشده است . این باکتری باعث عفونت

گاسترواینستینال و ایجاد اسهال در افراد می شود . (مهر 86: نام دیگر کاناگاواهمولیزین، TDH (thermostable direct hemolysin) است، که در محیط blood agar نقش همولیز و در بدن نقش آنتروتوکسین را ایفا می کند) و بالاخره *v. vulnificus* که مهمترین فاکتور ویروانس این باکتری کپسول پلی ساکاریدی است یعنی سم تولید نمی کند ولی آنزیم های دیگری مثل

سایتولیزین ها، پروتئاز ها، کلاژناز تولید می کند که باعث تخریب نسجی می شود. کپسول این باکتری خاصیت ضد فاگوسیتی دارد. اساسا کپسول در هر باکتری کپسول دار



مانع از عمل فاگوسیتوز می شود. این باکتری وقتی روی زخم می نشیند در همان محل التهاب ایجاد می کند و باعث گسترش عفونت می شود (در افرادی که مشاغل دریایی دارند) در تعدادی از افراد باکتری وارد خون می شود (ویبریو کلره علی رغم اینکه وارد روده می شود، وارد سلول و لامینا پروپریا نمی شود) ایجاد عفونت زخم می کند ولی ویبریو ولنیفیکوس بعد از آلوده کردن زخم، به دلیل آزاد کردن آنزیم هایش ممکن است وارد جریان خون گردش محیطی شود و ایجاد سیتسمی کند. بنابراین *v. cholera* را از خون بیماران نمی توانیم جدا کنیم، چون اصلا وارد خون نمی شود و چرخه اش fecal-oral است و اگر آن را وارد خون حیوان آزمایشگاهی کنیم هیچ اتفاقی نمی افتد. ولی ولنیفیکوس این توانایی را دارد که وارد گردش خون شود و عفونت های سیستمیک ایجاد کند. ولی عامل گاستروانتریت نیست. در مورد سم وبا، مثل سم LT است، از دو فرگمنت A و B تشکیل شده که هر کدام از چند subunit تشکیل شده اند. در شکل، پنتامر بخش binding سم را مشاهده می کنید و دو تا subunit از A (A1 و A2) و رسپتور GM1 که توضیحش را دادیم. وقتی که سم به رسپتور خودش متصل شود وارد سلول اپتلیال روده شده و باعث افزایش آنزیم آدنیلات سیکلاز می شود که متعاقبش AMP حلقوی افزایش می یابد و افزایش AMP حلقوی همراه است با دفع آب و الکترولیت ها مثل سدیم، آب، کلر، پتاسیم و بی کربنات. این ها از سلول به فضای داخل روده دفع می شوند و این سبب dehydration (کاهش مایعات بدن) می شود و می تواند مقدمه ای شود برای افزایش حرکات پرستالتیک و اسهالی که در بیماران وبایی اتفاق می افتد که یکی از علائم بیماری وبا همین دفع شدید مایعات است. به طور طبیعی  $Na^+$ ،  $H_2O$ ،  $Cl^-$  از فضای لومن به سلول اپی تلیال روده وارد می شوند. ولی وقتی سم به رسپتور می چسبد، عکس این حرکت انجام می شود. شکل سه بعدی سم وبا در شکل دیده می شود. (مهر 86: سم وبا یک سم دو قسمتی است: 1. قسمت binding که از یک پنتامر تشکیل شده و به رسپتور خود (GM1) در سطح سلول های مخاطی روده متصل می شود. 2. قسمت activator که از دو subunit، A1 و A2 تشکیل شده که این دو زیرواحد ابتدا با یک پیوند دی سولفیدی به هم متصل بوده اند . با هم وارد سلول می شوند و بعد از همدیگر جدا می شوند . A1 نقش اصلی را در تغییرات درون سلول میزبان بر عهده دارد . A1 ابتدا به G پروتئین یا regulator protein که در مرکز آدنیلات سیکلاز است وصل می شود . ADP-Ribose را از روی NAD جدا کرده و روی این G protein قرار می دهد . G پروتئین به اصطلاح ADP ریوزیله شده و بی inactivation در آدنیلات سیکلاز متوقف می شود آدنیلات سیکلاز همیشه فعال می ماند . بدین ترتیب cAMP درون سلول بالا می رود و دفع آب، سدیم، کلر و بی کربنات و پتاسیم افزایش می یابد. تجمع آب و الکترولیت ها در لومن باعث افزایش حرکات پرستالتیک می شود))

در مورد پاتوژن *V. parahemolyticus*، آنتروتوکسین آزاد می شود که همولیزین ایجاد می کند (همولیزین kanagawa) این همولیزین که به نام kanagawa شناسیم اسم دیگری هم دارد به نام TDH (thermostable direct hemolysin).



*V. vulnificus* هم که گفتیم کپسولش نقش پاتوژن دارد.

اپیدمیولوژی بیماری وبا:

این بیماری اختصاص به محیط های آبی دارد و در دلتای رودخانه ها و به خصوص آب های شور مشاهده می شود. هر چه مقدار نمک آب بیشتر باشد، آن منطقه آلوده تر است. یعنی آب های شور احتمال آلودگی اش به انواع ویبریو ها خیلی بیشتر است. دلیل آن هم مقاومتی است که این باکتری نسبت به نمک دارد. این باکتری برای حفظ حیات خودش در این آب ها معمولا از نرم تنان استفاده می کند. یعنی می رود در داخل صدف نرم تنان، نرم تنانی مثل *mussels, clams, oyster*، حلزون و ... و برای سالیان مدیدی در داخل صدف اینها لانه گزینی می کند و رشد و تکثیر می کند. بنابراین آلودگی انسان ممکن است از طریق غذاهای دریایی باشد که به خصوص اگر این غذاهای دریایی حاوی  $10^8$  باکتری باشد، احتمال ابتلا بیشتر است. از آنجایی که ویبریو کلره نسبت به اسیدهای معده خیلی حساس است، باید تعداد باکتری خیلی زیاد باشد تا بیماری وبا ایجاد شود. بیماری *fecal-oral* ایت و انتقال از فرد به فرد هم هست ولی امکان کم و نادر است حالا صرف نظر از مواد غذایی خود افراد آلوده هم می توانند این بیماری را انتقال دهند چه از طریق آب، چه از طریق غذا! افرادی که ترشح اسید معده شان پایین است و به یک دلیلی دچار *Achloria* یا *Hypochloria* هستند. بیشتر در معرض ابتلا به بیماری وبا قرار دارند. مطالعه شده کسانی که گروه خونی *O* دارند نسبت به *B* و *B* نسبت به *A* و *A* نسبت به *AB* بروز بیماری بیشتری دارند. دلیل این امر نامشخص است و فقط یک مطالعه اپیدمیولوژیکی انجام شده است:  $O >> B > A > AB$

علائم بالینی: نزدیک به 75٪ افرادی که در مناطق اندمیک زندگی می کنند علام بیماری را نشان نمی دهند. *Asymptomatic* یا *self-limited* هستند. یعنی بیماری به سایرین انتقال داده نمی شود. بعضی افراد بیماری را خیلی شدید نشان می دهند. (2 تا 5٪) پس بیماری وبا در مناطق اندمیک 2 تا 5 درصد تلفات دارد. در این گونه افراد بیماری خیلی شدید بروز می کند و در هر 1 ساعت، 1 لیتر دفع مدفوع دارند که همراه با استفراغ است. از مشخصه های مایع دفع شده، بی بو بودن، بدون پروتئین بودن و به دلیل ذرات موکوزی که در مایعات دفع شده مشاهده می شود، این مدفوع را تشبیه می کنند به *rice-water stool* (مدفوع آب برنجی) که اختصاص به بیماری وبا دارد و یکی از علائم بارزی است که پزشک به راحتی تشخیص بیماری را می دهد.

علائم دیگر شامل از دست رفتن آب بدن، درد عضلات به خصوص شکم، اسیدوز متابولیک، هایپوکالمی، *Hypovolemic shock* (کاهش حجم خون که منجر به شوک می شود)، علائم دیگر شامل آریتمی قلبی و نارسایی های کلیوی است، این ها از علائمی است که در نهایت منجر به مرگ بیمار می شود. چنانچه بیماران تحت درمان قرار نگیرند نزدیک به 60 درصد تلفات دارند. به خصوص در مناطق اندمیک. (یک حالت اندمیک داریم که 2 تا 5 درصد تلف می شوند اما اگر در همان منطقه اپیدمی بیاید نزدیک به 60 درصد تلفات رخ خواهد داد)

علت مرگ: کاهش شدید حجم خون که به دلیل از دست رفتن ما مایعات بدن است، علت دیگر اسیدوز متابولیک است که ناشی از از دست رفتن بی کربنات است، پس دو علامت:

## 2. metabolic acidosis

## 1. Hypovolemic shock

علائم تشخیصی: قطعا در مناطقی که بیماری وجود دارد، فاصله تا آزمایشگاه زیاد است مثلا روستاها. چون این باکتری نسبت به خشکی حساس است و شرایط اسیدی را نیز نمی تواند تحمل کند، بنابراین موقعی که نمونه از مریض ها گرفته شود، حتما باید در یک محیط کشت انتقالی انتقال داده شود. که مناسب ترین محیط کشت انتقالی، محیط کشتی است به نام محیط کشت نیمه جامد کری-بلر (*cary-blair*) که تنها به این باکتری اختصاص ندارد و در مورد بعضی دیگر از باکتری ها هم کاربرد دارد. ولی چون این باکتری نسبت به سایر محیط های انتقالی حساس است از این محیط استفاده می شود. WHO این محیط کشت را توصیه می کند. مواقعی هست که امکان انتقال نمونه به آزمایشگاه وجود ندارد، اگر پزشکی تجربه این کار را داشته باشد، مثل پزشکانی که در هندوستان و بنگلادش به روستاها سفر می کنند، برای پیدا کردن بیماران وبایی یک میکروسکوپ با خود می برند و کافی است یک قطره از نمونه مدفوع یا سوپ رکتال بیمار را روی سرم فیزیولوژیک ق رار دهند روی لام و می گذارند زیر میکروسکوپ و حرکت باکتری را به خوبی دنبال می کنند و یکی از راه های تشخیص، همین مشاهده مورفولوژی باکتری و نوع حرکتی است که دارد. اگر این میکروسکوپ مجهز به کندانسور دارک فیلد (زمینه سیاه) باشد به خوبی حرکات دارت مانند ویبریو کلره را در یک زمینه سیاه می توان دنبال کرد و این در تشخیص ص سریع باکتری و بیماری می تواند خیلی کمک کننده باشد.



مرحله بعد مرحله کشت است به هر حال لامی که گرفته می شود احتمال دارد ویبریوی باشد اگر بخواهیم گونه باکتری را مشخص کنیم آن را حتما باید کشت دهیم. برای کشت این باکتری از محیط اختصاصی یا selective differential به نام محیط TCBS (تیوسولفونات سیترات بایل سوکروز آگار) استفاده می شود. (به خصوص اگر نمونه مدفوع باشد) این محیط برای کشت همه ویبریوها اختصاصی است چرا که bile (صفر) دارد که مانع رشد خیلی از باکتری ها می شود و به دلیل داشتن قند سوکروز می تواند ویبریوکلره را که معمولا سوکروز را تخمیر می کند از مابقی ویبریوها جدا کند و این می تواند در تشخیص اولیه به ما کمک کند. (مهر 86: ویبریو کلره در محیط TCBS کلنی زرد رنگ و سایر ویبریوها (پاراهمولیتیکس و ولنیفیکوس) کلنی سبز رنگ می دهند.) چون این بیماری به همین منطقه ما تعلق دارد. محیط کشت دیگری توسط یک دانشمند مصری به نام منصور ساخته شد که بعد اسمش به تروکولار ژلاتین آگار (TTGA) تغییر پیدا کرد. این محیط هم محیط بسیار مناسبی برای کشت ویبریو است در مواقعی که تعداد باکتری کم است. وقتی که ما نمونه را کشت می دهیم (در محیط TCBS) و باکتری جدا نمی کنیم، توصیه می شود برای افزایش رشد باکتری قبل از قرار دادن باکتری در محیط TCBS، آن را در محیط Alkaline peptone water که pH=8.6 است کشت دهیم تا احتمال رشد باکتری افزایش یابد. این محیط یک محیط غنی است که می تواند در ساعات اولیه کشت به ما کمک کند تا احتمال

رشد باکتری را افزایش دهیم. در این pH قلیایی خیلی از باکتری ها رشد نمی کنند و در ساعات اولیه کشت احتمال جداسازی ویبریو کلره افزایش می یابد. روش های دیگر مانند biotyping برای جداسازی هم هست (ال تور از کلاسیک). با استفاده از روش های شیمیایی مثل محیط VP و استفاده از فازی به نام فایز موکرجی که اختصاصی است، می توانیم بیوتیپ ال تور و کلاسیک را از هم افتراق دهیم. همچنین آگلوتیناسیون گلبول های قرمز پرندگان قابل استفاده است و با این آزمایش می توانیم بیوتیپ ElTor را از Classic جدا کنیم.

مناسب ترین دارویی که امروز برای درمان بیماران وبایی توصیه شده آزیترومایسین است که البته تجویز آب و الکترولیت ها مقدم است بر تجویز آنتی بیوتیک. همچنین رعایت مسائل بهداشتی و کنترل عفونت هم موثر است. واکسن خوراکی هم که یک ویبریو کلره inactivated هست که با B subunit جفت شده است. یعنی بخشی از سم که همان بخش binding سم باشد را با یک ویبریوکلره inactivated جفت کرده و از آن به عنوان واکسن خوراکی در مناطق اندمیک استفاده می کنند. واکسن دیگری هم اخیرا تهیه شده که واکسن attenuated (تخفیف حدت داده شده) هست که آن هم در حال بررسی است که بجای واکسن غیر فعال از آن استفاده کنند.

جنس دیگری از این باکتری **آئروموناس (Aeromonas)** که یک باکتری گرم منفی facultative است (خیلی وارد جزئیات نمی شویم) مهمترین گونه های آن hydrophila, caviae, veronii است. این ارگانیزم در آب های شور وجود دارد که در انسان به عنوان مصرف غذاهای دریایی بیماری ایجاد می کند که شامل: اسهال، زخم، عفونت زخم و یکسری عفونت های فرصت طلب ناشی از آن است. البته درصد اسهال ناشی از آئروموناس خصوصا در کشور ما، خیلی پایین است. زیرا معمولا غذاهای دریایی را می پزیم، اما در بعضی کشورهای شرق و جنوب شرق آسیا، چون بعضی از غذا های دریایی را به صورت نیم پز مصرف می کنند، آلودگی ناشی از این بیماری و حتی ویبریو ها، در آن جا بیشتر است. (مهر 86: مهمترین آئروموناسی که در انسان ایجاد بیماری می کند آئروموناس هیدروفیلا است که در آب شور به وفور یافت می شود)

## Yersinia

در مورد یرسینیا باید گفت این باکتری جزو باکتری های گرم منفی روده ای محسوب می شود. جزو خانواده ی انتروباکتریاسه است. البته قبلا جزو پاستورلا ها بوده ولی 20 سال پیش این باکتری به لحاظ شباهت ژنتیکی که با خانواده ی انتروباکتریاسه داشت جزو تیره ی یرسینیه و جنس یرسینیا قرار گرفت. در مورد یرسینیا باید گفت که این باکتری 3 گونه اش از اهمیت پزشکی برخوردار است که عبارتند از: Y.pestis – Y. Enterocolitica – Y. pseudotuberculosis

مهمترین بیماری که توسط یرسینیا اتفاق می افتد بیماری پلاگ (plague) یا بیماری طاعون است. طاعون در انسان توسط یرسینیا ای بوجود می آید به نام یرسینیا پستیس در حالی که طاعونی که در حیوانات اتفاق می افتد مثل طاعون اسبی هیچ ربطی به این باکتری ندارد و توسط نوعی ویروس در اسب ایجاد می شود و بیماری زئونوز هم نیست ولی طاعونی که در انسان اتفاق می افتد یک بیماری زئونوز است که مشترک بین انسان و دام می باشد.

خصوصیات یرسینیا پستیس:



از لحاظ تاریخچه اولین پاندمی که از بیماری طاعون اتفاق افتاد به قرن 6 برمی گردد که در آفریقا تلفات زیادی را ایجاد کرد و بالغ بر 100 میلیون نفر در قرن 6 بدلیل ابتلا به بیماری طاعون طی 60 سال کشته شدند. تقریباً 1/4 از جمعیت آن موقع اروپا به دلیل ابتلا به طاعون در پاندمی اول نابود شدند.

پاندمی دوم در قرن 14 اتفاق افتاد و بدلیل تلفات زیادی که داشت این بیماری را مرگ سیاه نامیدند. که ظرف مدت پنج سال نزدیک به 25 میلیون نفر از جمعیت اروپا که حدود 30-40٪ جمعیت آن زمان را تشکیل می داد، نابود کرد.

سومین پاندمی از چین و به خصوص کشور هنگ کنگ آغاز شد در قرن 19. سپس به آفریقا و اروپا و آمریکا سرایت کرد. در حال حاضر این بیماری به صورت case report از برخی از کشور های آمریکا و اروپا گزارش می شود. تعداد caseهایی که از خود کشور آمریکا گزارش می وود سالیانه 10 مورد است. البته در بعضی از کشورهای دنیا مثل ماداگاسکار این بیماری به صورت اندمیک وجود دارد. ( در ماداگاسکار یک بیماری بازپدید یا re-emergence محسوب می شود)

بحث بیو تروریسم که از 11 سپتامبر شروع شد موضوعی بود که در محافل سیاسی و علمی نقش یرسینیا پستیس نقش بارزی شد و در کنار باسیلوس آنتراسیس این بلکتری قرار دارد و معتقد بودند که این برخوردهای تروریستی که در دنیا در آینده اتفاق خواهد افتاد یکی از عواملش یرسینیا پستیس می تواند باشد و حتی در بعضی از پاکت های پستی که برای رجال سیاسی فرستاده می شد توانستند یرسینیا پستیس پیدا کنند. برای اولین بار در قرن 19، توسط شخصی به نام الکساندر یرسین که یک باکتریولوژیست فرانسوی بود این باکتری شناسایی شد. در گذشته نام این باکتری را به افتخار پاستور، پاستورلا پستیس گذاشته بودند که بعداً اسمش را به یرسینیا پستیس تغییر دادند. یرسینیا پستیس یک باکتری غیر متحرک است و اسپور هم تولید نمی کند. در محیط های کشت پلی مورف است ولی در نمونه هایی که از بیماران گرفته می شود معمولاً اشکال کوکوباسیلی - که تقریباً هم اندازه ی هم هستند- مشاهده می شوند. ( در تصویر در یک مجموعه ای از پلی موزفونوکلترها، اشکالی را مشاهده می کنید که به صورت دو قطبی رنگ گرفته اند که تشبیه می شوند به سنجاق قفلی. بین دو سوی باکتری مقداری متورم است، در انتها کاملاً گرد است و در دو قطبش بیشتر رنگ می گیرد که به آن Bipolar staining می گویند. این که این باکتری رنگ آمیزی دوقطبی دارد خیلی در تشخیص ائلهی باکتری کمک کننده است.)

#### Virulence Factor های یرسینیا پستیس:

1. دارای 3 نوع پلازمید است که در پاتوژن آن نقش کلیدی دارد. یک پلازمید 9.6 کیلوبازی به نام Pst plasmid که فاکتوری را کد می کند به نام plasminogen activator یا pla که یک پروتئاز است. این pla باعث تخریب فیبرین می شود همچنین اجزایی از کمپلمان مثل C3b و C5a که نقش اساسی در immunization دارند را نیز تخریب می کند. هم چنین این پلازمید یک پروتئین را بیان می کند به نام pectinase که یک iron uptaker است که باعث جذب آهن از محیط می شود.

2. پلازمید دوم: پلازمیدی است به نام Fra. این پلازمید، پلازمید بسیار بزرگی است. (kbp110) این پلازمید آنزیمی را کد می کند به نام فسفولیپاز D که در گذشته به آن murin toxin (سم موشی) می گفتند. علاوه بر این سم پروتئین دیگری را نیز بیان می کند به نام F1 capsular، یعنی Y. Pestis. کپسولی تولید می کند از جنس پروتئین نه از جنس پلی ساکارید! کپسول پروتئینی در خاصیت ضد فاگوسیتی باکتری نقش کلیدی دارد، معنی مانع عمل فاگوسیتوز می شود.

3. سومین پلازمید: پلازمیدی است به نام Lcr (low calcium respond) که 70kbp وزن دارد. در شرایطی که در محیط اطراف باکتری مقدار کلسیم کاهش یابد این ژن فعال می شود، یعنی Lcr زمانی فرآورده اش کد می شود که مقدار کلسیم کاهش یابد. پروتئین هایی را که کد می کند فوق العاده در پاتوژن Y. Pestis نقش دارد. یکی آنتی ژن به نام V و یک سری پروتئین های سطحی به نام YOPS (Yersinia Outer membrane Proteins) که تنوع خیلی زیادی دارد.

PST plasmid: { تخریب فیبرین و c5a, c3b (plasminogen activator): pla  
pectinase: iron uptaker



Fra plasmid: { *phospholipase D (murin toxin)*  
*F1 capsular protein*: خاصیت ممانعت از فاگوسیتوز

Lcr plasmid: { *V antigen*  
*YOPS*

YOPS ها شامل: 1. ژن *yop H* توسط Lcr بیان می شود و پروتئینی را فعال می کند به نام *yop H* که خاصیت dephosphorylation دارد، یعنی پروتئین هایی را که فسفریله شده اند دفسفریله می کند که در فاگوسیتوز نقش مهمی را ایفا می کند.

2. ژن *yop E* که این نیز پروتئین *yop E* را تولید می کند و این پروتئین اکتین را تخریب می کند و فیلامان های اکتین سلول را تخریب می کند.

3. ژن *yop J/P* که این هم پروتئینی ایجاد می کند که باعث مرگ ماکرو فاژها می شود.

4. و بالاخره سایتو کاین های دیگری که *suppress* کننده هستند تولید می کند که مانع از فرایند فعال شدن سیستم ایمنی می شود، یعنی باعث کاهش التهاب و آماس می شود و سیستم ایمنی را *suppress* می کند.

بیماری طاعون سه میزبان کلیدی دارد:

1. پستانداران 2. انسان 3. جوندگان

حشره ای که نقش وکتور را ایفا می کند یک بندپا (*arthropod*) است به نام *Xenopsylla cheopsis* (یک کک) که در واقع میزبان واسط بیماری طاعون در انسان محسوب می شود.

علائم بیماری طاعون سه حالت کلیدی و مهم دارد :

1. طاعون غددی یا خیارکی یا *Bubonic*: (شایعترین) در این بیماری در کشاله ران و زیر بغل غدد لنفاوی متورم می شود.

2. طاعون *septicemic*: باکتری وارد گردش خون می شود. نزدیک 90-100٪ بیمارانی که دچار طاعون سپتیمی هستند تلف می شوند. خون ریزی های زیر جلدی به صورت اکیموز و پتشی که در زیر ناخن ها مشاهده می شود از علائم سپتیمی است. معمولاً انتهای بدن مثل انگشتان پا یا دست علائم سپتیمی را به صورت خون ریزی از نوع اکیموز یا پتشی نشان می دهد.

3. طاعون پنومونیک یا ریوی

این سه علامت کاملاً از یکدیگر جدا هستند. این طور نیست که هر فردی که مبتلا شد، به هر سه علامت مبتلا شود. هر کدام جداگانه باید مورد مطالعه قرار گیرد.

نحوه انتقال عفونت:

این بیماری یک بیماری زئونوز است، یا بهتر است بگوییم یک اپی زئوسی ابتدا بین خود حیوانات اتفاق می افتد، به خصوص در بین جوندگان (توسط همان کک). کک خون حیوان را که حاوی باکتری است می مکد و آن را به حیوان حساس انتقال می دهد که به آن چرخه وحشی یا روستایی (*wild or rural*) می گویند. (کک و جوندگان وحشی) چرخه دیگری هم هست که به آن *domestic* چرخه اهلی یا شهری می گویند و باز هم کک ها میزبان واسط اند. البته درست است که جونده ای به نام *rat* نقش اصلی را ایفا می کند، ولی از سایر حیوانات اهلی مثل گربه، بعضی نشخوارکنندگان و شتر نیز این باکتری گزارش شده است. ممکن است در برخی موارد کک نقش نداشته باشد.





جایگاه انسان در چرخه:

انسان ممکن است به صورت تصادفی مورد گزش همان کک هایی قرار گیرد که میزبان واسط این بیماری هستند، کک خون حیوان بیمار را می مکد و این خون را وارد پرووانتریکول خود می کند. در دستگاه گوارش بند پا ناحیه ای به نام پرو وانتریکول وجود دارد که در آن توسط آنزیم کوآگولاز که توسط خود باکتری آزاد می شود، خون منعقد می شود و باکتری داخل این لخته تکثیر پیدا می کند، یعنی در دستگاه گوارش کک تکثیر آغاز می شود. یک مرحله از سیر تکاملی بیماری در خود بدن کک اتفاق می افتد و آن همان تکثیر است. وقتی که کک دچار انسداد شود واز آن لخته و خون نتواند مواد غذایی خود را بدست آورد، حالت گرسنگی شدید به کک دست می دهد و به میزبان غیر معمول که یکی از آن ها انسان است حمله ور می شود با مکیدن خون انسان، آن باکتری هایی که درون لخته قرار گرفته اند را با همان پلاسمینوزن که گفته شد حل می کند و باکتری وارد جریان خون محیطی انسان می شود. اولین شکل بیماری که همان bubonic باشد را ایجاد می کند. (باکتری در غدد لنفاوی و کشاله ران کلونیزه می شود، چون با کتری وارد جریکن خون می شود علائمی از تب و بیماری سیستمیک مشاهده می شود).

نکته: باسیل ها در غدد لنفاوی هستند و ما تجمعی از فاگوسیت ها، پلی مورفو نوکلوترها و مونو نوکلوترها را در آنجا خواهیم داشت. علی رغم این که این فاگوسیت ها آن جا تجمع می کنند قادر به از بین بردن باکتری نیستند، بلکه به عکس باکتری در داخل خود فاگوسیت ها اعم از پلی مورفونوکلوترها و ماکروفاژها تکثیر پیدا می کنند و آن ها را پاره کرده و بیماری تشدید می شود.

حالت دیگر آن است که در افرادی که دچار طاعون خیارکی یا bubonic شده اند، به ندرت باکتری ممکن است وارد ج ریان خونشان شود و علائم پنومونی را نشان دهند که خیلی نادر است.

بعد از آن که بیماری پیشرفت کرد، علائم پنومونی در درصدی از افرادی که دچار bubonic هستند بروز می کند، منتها بیماری پنومونی ریوی معمولا از طریق فرد به فرد انتقال می یابد، نه از طریق کک.

دقت کنید بنا به تعریفی که برای طاعون ریوی داریم، نقش طاعون خیارکی در ابتلا به طاعون ریوی خیلی کم رنگ تر از نقش انتقال فرد به فرد برای ابتلا به طاعون ریوی است. انتقال فرد به فرد غالبا از طریق استنشاق ذرات آلوده در هواست. (یا به عبارتی آئروسول ها)

اگر از طریق خیارکی به فرم پنومونی مبتلا شود: primary pneumonic plague

اگر از طریق انسان به انسان به فرم پنومونی منتقل شود: secondary pneumonic plague

چه فرد بیماری طاعون bubonic بگیرد و چه پنومونی ممکن است بر اثر شدت بیماری علائم سپتیسیمی را نشان دهد.

در فرم ریوی به دلیل مشکلات تنفسی فرد دچار سیانوز می شود. به همین دلیل مرگ سیاه می گویند. غدد لنفاوی متورم می شوند و باسیل ها در داخل غدد لنفاوی تخریب ایجاد می کنند و structure غدد لنفاوی را تخریب می کنند و در نتیجه باکتری می افتد بعد از باکتری می، انتقال باکتری را به اندام های دور دست غدد لنفاوی خواهیم داشت. همان طور که گفته شد، عفونت های متاستازیکی بعد از این که غدد لنفاوی تخریب شدند اتفاق خواهد افتاد. (مثل مننژیت های طاعوری یا غدد لنفاوی گردن) یکی از راه های انتقال بیماری می تواند تماس با جوندگان تلف شده باشد. محل عفونت در بین این جوندگان به وفور یافت می شود، چون یک اپی زئوسی بین خود جوندگان ممکن است اتفاق بیفتد. برای مثال جوندگانی که به رنگ خاکستری هستند تلف شوند و این کک ها حمله کنند به جوندگانی که به رنگ سیاه هستند و آن ها را آلوده کنند، افرادی که در تماس با این جوندگان هم قرار می گیرند

ممکن است آلوده شوند. شایع ترین عفونت ناشی از طاعون فرم bubonic یا خیارکی است. دوره ی کمون 2 تا 6 روز است. بعد از این که باکتری توسط کک وارد جریان خون شد، تا علائم بروز کند 2 تا 6 روز طول می کشد. بیمار تب بالا و لرز فراوان و سردردهای شدید دارد. بیمار خسته و ضعیف است و درد در ناحیه ی شکم دارد، همچنین اسهال در این بیماران دیده می شود.



اگر انسان از طریق خوراکی باکتری را میل کند ازوفارنژیت محتمل است و بعد از آن علائم گوارشی هم می دهد . غدد لنفاوی کشاله ران ، زیر بغل و تحت فکی مکان مناسبی برای تکثیر باکتری خواهند بود . اما به ندرت در بعضی بیماران منژیت طاعونی داریم که با تب بالا ، سردرد و معمولا با سفتی و سختی عضلات گردن همراه است، بیشترین علتش هم تورم غدد لنفاوی است که در گردن قرار دارد.

یا ممکن است طاعون به صورت فارنژیال یا حلقی باشد که آن هم ناشی از خوردن غذای آلوده به یرسینیا است.

و اما تشخیص:

تشخیص آزمایشگاهی *Y.pestis* بر اساس خصوصیات هماتولوژی مانند لکوسیستوز، ترومبوسیتوپنیا (کاهش تعداد پلاکت ها ) است. اولین اقدامی که در آزمایشگاه میکروب شناسی باید انجام گیرد، اگر بیمار دچار سپتیمی است باید از نمونه ی خون اسمیر تهیه کنیم و اگر دچار پنومونی بود از نمونه خ لظ یا با پونکسیون از همان غده متورم شده اسمیر بدست می آوریم. (کشاله ران یا زیر بغل).

این باکتری در رنگ آمیزی گرم خیلی خوب رنگ نمی گیرد؛ به همین دلیل امروز ، از رنگ آمیزی اختصاصی به نام wayson در مشاهده ی یرسینیا پستیس استفاده می شود و اشکال دو قطبی باکتری کاملا به چشم می خورد. استفاده از رنگ آمیزی گیسما یا متیلن بلو که یک رنگ آمیزی ساده است نیز توصیه شده است.

بعد از تشخیص اولیه باید کشت دهیم که می توان از خون ، خلط ، CSF (در مواردی که مننژیت رخ میدهد) و همچنین از غدد لنفاوی کشت به عمل آوریم . خوشبختانه این باکتری در اغلب محیط های کشت از جمله محیط مک کانگی و محیط blood agar ظرف 18-24 ساعت کلونی ایجاد می کند . یکی از خصوصیات یرسینیا این است که وقتی در لوله های حاوی محیط های مایع، این باکتری را کشت می دهیم، نحوه رشد باکتری را به بارش برف از آسمون تشبیه می کنند ! نحوه قرار گرفتن یا رشد باکتری در محیط مایع شبیه نحوه بارش برف از آسمان است حال اگر مقداری روغن روی این محیط مایع بچکانیم نحوه رشد باکتری را تشبیه می کنند به ستون های استالاکمیت و استالاکتیت که از بالا و پایین در لوله به چشم می خوردند که یکی از راه های تشخیص اولیه باکتری است.

چون باکتری فوق العاده airborne است ممکن است افرادی که در آزمایشگاه کار میکنند خودشان آلوده شوند امروزه روش های سرو لوزی جایگزین شده است خصوصا در آزمایشگاه هایی که مهارت لازم برای کشت این باکتری وجود ندارد توصیه میکنند از روش های direct immune fluorescence یا hemagglutination test برای تشخیص استفاده کنند.

درمان:

برای درمان بیماری طاعون داروی انتخابی streptomycin sulfat است. داروهای دیگری هم مطرح است مثل: داکسی سایکلین ، کلرامفنیکل و جنتاماایسین ، fluoroquinolones, sulfonamide .

برای پیشگیری از بیماری طاعون استفاده از آنتی بیوتیک ها به صورت پروفیلاکتیک (یعنی به عنوان پیشگیری کننده از عفونت) برای افرادی که می خواهند به مناطق اندمیک سفر کنند توصیه شده است.

استفاده از واکسن های attenuated (تخفیف حدت داده شده) در مناطق اچ میک کاربرد دارد که البته safe بودن این واکسن مورد سوال است و جنبه عمومی پیدا نکرده است. بحث بهداشت عمومی

و حذف جوندگان از محیط زندگی انسان به خصوص محیط های شهری از جمله کارهایی است که می توان در کنترل عفونت های یرسینیا پستیس انجام داد. باکتری دیگر باکتری *Y. Enterocolitica* است. این باکتری به دنبال مسمومیت غذایی با محصولات دامی آلوده وارد بدن می شود. یرسینیا اتروکولیتیکا بر خلاف یرسینیا پستیس، فقط در دستگاه گوارش انسان ایجاد گاستروانتریت می کند. و چون با تورم غدد مزانتر همراه است گاهی بیماری ناشی از یرسینیا اتروکولیتیکا با اپاندیسیت اشتباه می شود. بنابراین در مواقعی که پزشک مشکوک اپاندیسیت است، کشت مدفوع می تواند کمک کند. چرا که یرسینیا اتروکولیتیکا در تشخیص اولیه بسیار کمک کننده است. البته اسهال ناشی از یرسینیا اتروکولیتیکا معمولا به صورت مزمن است. به خصوص در مواردی که گاهی تا یک ماه بیماری در بچه ها به طول



می انجامد. در چنین مواقعی حتما باید کشت اختصاصی برای یرسینیا انتروکولیتیکا انجام شود تا اطمینان پیدا کنیم که این بیماری عاری از اینگونه باکتری است. برای کشت این باکتری هم، به دلیل اینکه باکتری در دمای 28 درجه رشد اپتیمم دارد از روش cold enrichment استفاده می کنند. می توانند نمونه بیمار (این نمونه می تواند بیوپسی بلشد یا نمونه ی سواپ رکتال) برای مدتی در یخچال قرار دهند در دمای 4 درجه یخچال برای چند روز که بگذرد شدتش حالت نرمال پیدا میکند و از این روش یعنی استفاده از سرما (دمای +4 درجه) برای ایجاد شرایط مناسب برای کشت باکتری استفاده می شود.

*Y. Pseudotuberculosis* بر خلاف یرسینیا پستیس معمولاً بیماری های سیستمیک ایجاد می کند که با اندوتوکسین (وجود اندوتوکسین در خون بیمار)، تب، لرز، کاهش وزن بدن در نهایت با شوک همراه است. علت اینکه نام یرسینیا سودو توبرکلوزیس برای این باکتری انتخاب شده این است که این باکتری مانند یرسینیا انتروکولیتیکا به غدد لنفاوی هجوم می برد و غدد لنفاوی ناحیه مزانتر را بخصوص متورم میکند و چون شباهت زیادی به شکل گوارشی دارد از این جهت به نام یرسینیا سودو توبرکلوزیس از این باکتری یاد می شود. (اسلاید: یرسینیا سودو توبرکلوزیس معمولاً اسهال ایجاد نمی کند).

## Campylobacter

کمپیلو به معنی خمیده و باکتر به معنی میله است پس کمپیلوباکتر به معنی میله ی خمیده می باشد و این باکتری ها اشکال خمیده ی اسپیرالی دارند این باکتری ها قبلاً جزء خانواده ی ویبریو ها بودند اما اخیراً از آنها جدا شده و در خانواده ی مستقلی به نام کمپیلوباکتریاسه قرار گرفته اند. کمپیلوباکترها بیشتر از طریق پرندگان به انسان سرایت می کند و از طریق مواد غذایی هم انسان را آلوده می کنند. 3 گروه از کمپیلوباکترها بدین شرح است:

1- گرمادوست پاتوژن (**Thermophilic enteropathogenic species**) که مهمترین هایشان

شامل *c. upsaliensis* ، *c. coli* ، *c. jejuni*

دمای اپتیمم = 42-40 . *c. coli* و *c. jejuni* عامل 4-2٪ گاستروانتریت ها هستند.

2- **Animal pathogens and commensals**: شامل *c. fetus*.

این باکتری در حیوانات باعث سقط جنین می شود و هم چنین ناباروری در گاو در انسان باعث سپتیسمی و عفونت های متاستازیک می شود.

3- گروهی که با بیماری های لته در ارتباطند. *c. rectus*.

کمپیلو باکتر ژژونی: این باکتری گرم منفی، خمیده، میکرو آئروفیل (برای کشت آنها باید این را در نظر داشت)، متحرک (باتاژک های قطبی)، بدون اسپور، رشد در دمای 42 درجه و **food-borne** می باشند.

Virulence factors:

**Lipooligosaccharide (LOS)**: مقاوم به سرم، خاصیت چسبندگی و قدرت تهاجم به باکتری می دهد، و مهمتر این که به آنتی ژن های سطحی سلول های غصبی (گانگلیوزید) شباهت دارد.

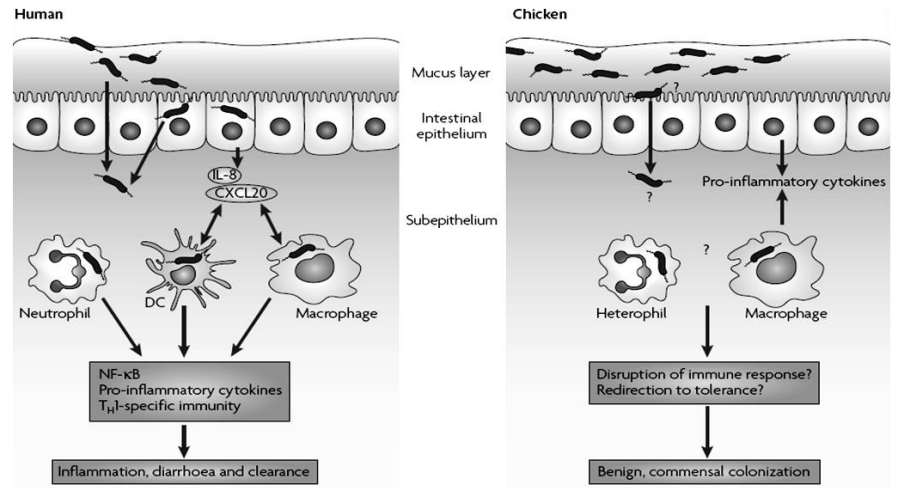
Capsule

Flagella => حرکت دارت مانند

Cytolethal distending toxin

عفونت آن => گاستروانتریت (3-2٪) اسهال ها، ممکن است با آپاندیسیت اشتباه شود. بسیار مهاجم است

در انسان این باکتری بعد از عبور از سلول های روده، مدیاتور های التهابی آزاد می کند و WBC ها را تحریک می کند. در مرغ بعد از عبور از فضای بین سلولی به دلایل ناشناخته قادر به فعال کردن هتروفیل (نوتروفیل) نیست و بدون مشخصات است ← commensal colonization در روده مرغ.



نکته ی مهم: شباهت LOS با آنتی ژن های سطحی سلول های عصبی باعث شده که در سندروم گیلن بایر (GUILLAIN-BARRE) نقش داشته باشد.

سندرم گیلن بایر (GBS) یک بیماری خود ایمنی است که Ab های ایجاد شده در بدن در قبال آن، باعث فلج شل حاد می شود. این سندروم در 1-2 نفر از 1000 نفر ممکن است ایجاد شود و باعث تخریب غلاف میلین می شود. این سندروم مخصوصاً از عفونت با c.jejuni ایجاد می شود.

**GBS can be recognized as several disorders:**

**AIDP:** Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy -

**CIDP:** Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy -

**AMAN:** acute motor axonal neuropathy -

## H. Pylori

قبلاً جزء کمپیلوباکترها بودند اما بعد از این که کشف کردند این دو باهم اختلاف ژنتیکی دارند از جنس کمپیلوباکتر جدا و در جنس هلیکوباکتر قرار گرفتند.

هلیکوباکتر به دو گروه معدی (gastric) و enterohepatic تقسیم می شود که نوع معدی شامل 2 نوع h.pylori و h.helimannii می باشد.

50٪ از افراد جامعه ی ما حاوی این باکتری اند بدون اینکه علائمی نشان دهند. (خانواده هلیکوباکتریاسه، جنس هلیکوباکتر و گونه ای که در انسان شایع است و در انتروم معده می باشد هلیکوباکتریپلوری است.)

راه های انتقال: مدفوعی دهانی، دهانی، وسایل غذایی مشترک، جویدن غذا قبل از دادن به بچه، ناشی از پزشک (iatrogenic) مثل اندوسکوپی، خانوادگی، شغلی.



این باکتری در آنتروم معده کلونیزه می شود بدین ترتیب که با آزاد کردن اوره آز و موسیناز می تواند بافت معده را سوراخ کند همچنین فلاژل باکتری یک حرکت دارت مانند و سریع دارد و به سرعت مخاط معده را سوراخ می کند و خودش را در فضای بین سلولی قرار می دهد. باکتری با آزاد کردن اوره آز اوره ی معده را

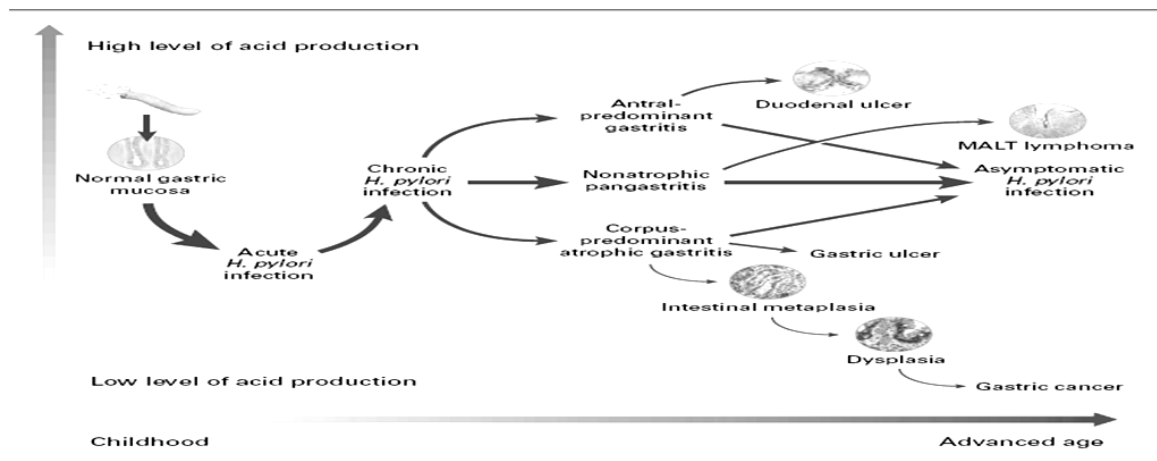
تجزیه و آمونیاک آزاد می کند. این آمونیاک یک هاله ای را در سطح آن ایجاد کرده و مانع نفوذ اسید معده به باکتری می شود و تا چند ساعت از اسید معده محفوظ می ماند. لازم به ذکر است که باکتری به اسید معده حساس است.

این باکتری چه عوارضی را می تواند در انسان ایجاد کند؟

درصدی از افرادی که حاوی این باکتری هستند دچار عارضه ای می شوند به نام *acute h.pylori infection*. یعنی یک التهاب حاد ناشی از هلیکوباکتر (گاستریت حاد) که زمانش بسیار کوتاه است و معمولاً در سنین پایین است. در مرحله ی بعد این عفونت به صورت مزمن در می آید و علایمی از *chronic gastritis* را نشان می دهد که این علائم خیلی نمودارند. بعد از این اتفاقات به دلایلی که یا مربوط به فاکتورهای میزبان یا فاکتورهای محیط یا فاکتورهای باکتری (یعنی 3 فاکتور در سرنوشت این هلیکوباکتر که به فرم مزمن در آمده نقش دارند). است، این روند در اغلب افراد ادامه پیدا می کند یعنی *chronic h.pylori infection* تبدیل می شود به *non-atrophic pangastritis*. یعنی هم ناحیه ی *body* یا کورپوس معده و هم ناحیه ی آنتروم معده دچار *chronic gastritis* هستند بدون اینکه علائمی را نشان بدهند یا آتروفی داشته باشند. که منجر می شود به *Asymptomatic h.pylori infection*. این افراد اغلب همان 50٪ هستند که اشاره شد.

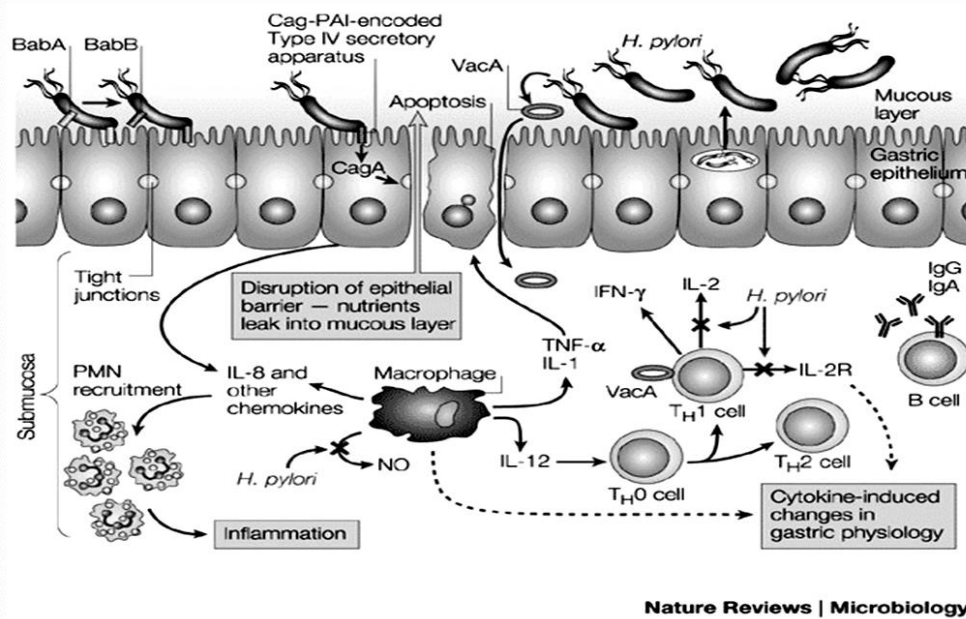
منتهی درصدی از افراد آنتروم معده شان دچار *gastritis* می شود (آنتروم نه کورپوس) که این گاستریت می تواند منجر به زخم شود که زخم دوازده یکی از این علایم است. این افراد معمولاً کمتر دچار زخم معده می شوند بیشتر دچار زخم دوازده می شوند. تشخیص و درمان این زخم بسیار راحت است. گاهی هم علائمی از زخم معده در این افراد دیده می شود. معمولاً از 70-80٪ افرادی که دچار زخم دوازده می شوند می توان هلیکوباکتر را جدا کرد. (از حاشیه ی زخم می توانند با آندوسکوپی بیوپسی تهیه کنند و طی کردن بقیه ی مراحل آزمایشگاهی تا دیدن آن)

اتفاق دیگری که در درصد کمی از افراد می افتد این است که *chronic h.pylori infection* می رود به سمت *corpus-predominant atrophic gastritis* یعنی ناحیه ی کورپوس درگیر یک آتروفی بشود که این آتروفی می تواند منجر به *intestinal metaplasia* شود بدین معنی که بافت روده جای معده را می گیرد و یک *exchange* اتفاق می افتد که این می تواند به *dysplasia* منجر شود و در نهایت *cancer* معده ایجاد شود. (یک ارتباطی که بین *h.pylori* و کانسر معده پیدا کرده اند همین است که باکتری در ناحیه ی کورپوس *colonize* می شود. این اتفاق در افراد بالای 60 سال ممکن است اتفاق افتد). البته این آتروفی کورپوس می تواند به زخم معده منجر شود و بعد کانسر معده یا اینکه بدون ایجاد زخم کانسر معده دهد. متأسفانه مقدمات این کانسر بدون علامت است و آرام آرام پیشرفت می کند و به جایی می رسد که قابل برگشت نیست. البته امروزه با روش های مولکولی خاص تشخیص آن را ممکن ساخته اند.



پاتوزنز:

هلیکوباکتر از طریق یک adhesion مولکولی به نام BabA و BabB به مخاط آنتروم معده اتصال پیدا می کند و بعد از طریق سیستم 4 ترشحی effector pro های را وارد می کند از جمله CagA که یک سابتوتوکسین بسیار مهمی در مورد این باکتری است و متعلق به یک pathogenicity island می باشد. CagA که آزاد شد باعث فعال کردن ماکروفازها می شود همچنین باعث می شود از خود سلول اپیتلیال اینترلوکین 8 آزاد شود و همچنین ماکروفازها را تحریک می کند به آزاد شدن اینترلوکین 8. اینترلوکین 8 یک مدياتور یا واسطه ای است برای استخدام گلبول های سفید در واقع باعث می شود که PMN ها این جا تجمع کنند. ماکروفازها همچنین TNF-alpha و IL-1 و IL-12 آزاد می کنند که آزاد شدن این ها همراه است با آپوپتوز سلولهای اپیتلیال معده و زمینه ی بهتری فراهم می شود برای اینکه سم دیگری به نام VacA وارد ناحیه ی زیرمخاط شود. VacA وقتی وارد زیرمخاط شد روی T helper ها عمل می کند و از آزاد شدن اینترلوکین 2 و همچنین از فعال شدن رسپتور اینترلوکین 2 (IL-2R) جلوگیری می کند. و این ممانعت زمینه می شود که هلیکوباکتر بماند و فرم مزمن به سمت التهاب و عفونت برود. این که بعضی افراد این باکتری را مدت ها به صورت مزمن در معده ی خود دارند و سیستم ایمنی آنها نمی تواند آن را از بین ببرد به خاطر تغییری است که این باکتری در سیستم ایمنی ایجاد می کند تا بتواند یک محیط متعادل برای ماندن خودش فراهم کند.



روش های تشخیص هلیکوباکتر پیلوری:

## Invasive tests

Specimens:

Endoscopy biopsy

Gastric juice

Blood

Liver biopsy

Test:

Microscopy, Histopathology, Culture, Urease, molecular tests



## **Non- Invasive tests**

Serology ( Detection of Antibody from serum. urine, saliva)

UBT (C13 UBT, C14 UBT)

Stool antigen tests (Cultue, PCR, Antigen detection)

درمان:

مهر 86:

در گذشته به بیمار بلوکرهای H.receptor مانند سایمیتیدین و رانی تیدین می دادند که از عود دوباره بیماری جلوگیری نمی کرد. ولی امروزه با double and triple therapy مثل آموکسی سیلین ، امپرازول، دارویی به نام دنول، کلاریتومایسین بیماران به خوبی به درمان جواب می دهند.

بیشترین مقاومت به metronidazole مربوط

می شود.

### **Important issues are still poorly understood:**

Furazolidone در ایران داروی مهمی است.

- **The exact source of *H.pylori* infection**
- **Transmission route of *H.pylori***
- **Preventive vaccination strategies still do not exist**
- **Eradication therapy and novel interventions at the molecular level to prevent the development of gastric cancer**

"نقضع ثمره ی مردانگی و عقل است و آنکه در درون خویش با خدایش انس می گیرد، گمنامیش را به هیچ قیمتی نمی فروشد."

شهید آوینی