



پدر و مادری به همراه کودک بیمار خود به اورژانس مراجعه می کنند و در بیان شرح حال کودک خود بیان می کنند که روز قبل حالت سرما خوردگی داشته و دیشب حالش بدتر می شود و در حالی که کاملاً بی اشتها بوده ، بدون اینکه غذا بخورد می خوابد اما با گریه از خواب می پرد و سردرد ، سرگیجه و حالت تهوع داشته و گردنش کاملاً سفت بوده .

با بیان این علائم پزشک به مننژیت مشکوک می شود . از آنجایی که مننژیت یک اورژانس پزشکی است می بایست سریعاً اقدامات درمانی لازم صورت بگیرد . مننژیت میتواند در اثر عوامل متعدد باکتریایی (هموفیلوس آنفولانزا - مننگوکوک - استرپتوکوک نمونیه - پنموکوک - آگالاکتیه - لیستریا - مایکوباکتریوم - سروتیپ های خاصی از E.coli) ، ویروسی و یا حتی قارچ ها و تک یاخته ها به وجود بیاید .

مننژیت را میتوان از نظر بالینی در 2 فرم حاد و مزمن دسته بندی کرد که اکثر باکتری ها مننژیت حاد ایجاد می کنند و باکتری های معدودی مثل مایکوباکتریوم هستند که مننژیت مزمن ایجاد میکنند . صرف نظر از حاد و مزمن بودن مننژیت از آنجایی که در ایجاد مننژیت عوامل متعددی دخیل هستند و از علائم بالینی نمی توان به نوع عامل پی برد ، لازم است که اقدامات درمان هر چه سریع تر صورت بگیرد (در صورت دیر اقدام شدن جهت درمان مننژیت ممکن است بیمار به عوارض سیستم عصبی و کما دچار شود) و پزشک نمی تواند برای شروع درمان منتظر جواب آزمایشگاه باشد و لازم است که پس از LP (lumbar puncture) ، تجویز دارو بر اساس تجربه ی پزشک صورت بگیرد . باید راهکارهای درمانی در نظر گرفته شود که مهمترین عوامل مننژیت را پوشش دهد و از آنتی بیوتیک های باکتریوسیدال استفاده کند (میدانید که آنتی بیوتیک ها ، باکتری سیدال و باکتری استاتیک هستند) . در اینجا 2 عامل وجود دارد که می تواند به پزشک و آزمایشگاه در حدس عامل بیماری تا حدودی کمک کند :

Premature and neonate:	Group B Strep. Agalactiae, E. Coli K1, other Enteric bacilli, Listeria monocytogenes, Enterococcus sp.
2 Weeks – 3 months:	E. Coli K1, Strep. Agalactiae, L. Monocytogenes, Strep. Pneumonia
3 months – 4 years	S. Pneumoniae, N. Meningitidis, H. Influenzae*, other Strep., G(-) Bacilli
5 years – 50 years:	N. Meningitidis, Strep. Pneumoniae, H. Influenzae*, G(-) Bacilli**, Staph. Aureus*, Streptococcus species
>50 years	Strep. Pneumoniae, N. Meningitidis, G(-) bacilli**, S. Aureus, Strep. Agalactiae, L. Monocytogenes***

1 - مشاهده ی مستقیم CSF : به این نحو که اکثر عفونت های باکتریایی و قارچی با کدورت CSF همراه هستند اما در عفونت بر اثر عوامل ویروسی ، مایکوباکتریوم توبرکولوسیس (عامل سل) و لپتوسپیرا ، تغییری در شفافیت CSF ایجاد نمیگردد .

2 - سن بیمار : در سنین مختلف عوامل ایجاد کننده ی مننژیت شیوع متفاوتی دارند .

آزمایشگاه برای زودتر به نتیجه رسیدن سعی میکند سریع ترین روش ها را به کار ببرد و نمونه را بعد از رنگ آمیزی گرم و رنگ آمیزی ساده با متیلن بلو مشاهده می کند و نتیجه را به صورت تلفنی گزارش می دهد اما ممکن است به دلایل زیر این روش به نتیجه نرسد :

1 - تعداد اندک میکروب : حداقل باید تعداد 10^4 میکروب در هر ml وجود داشته تا قابل تشخیص باشد .

2 - پلی مورف بودن (چند شکلی بودن) : شبیه به سلول ها به نظر برسد .

3 - رنگ پذیری نامناسب

آزمایش دیگری که میتواند بسیار سریع و مناسب باشد ردیابی آنتی ژن های باکتریایی است . عمدتاً باکترهای ایجاد کننده مننژیت دارای کپسول هستند و هنگامی که باکتری تکثیر میشود ، آنتی ژن های کپسولی خود را در CSF رها میسازد و آزمایشگاه با استفاده از آنتی سرم های ویژه هر کدام می تواند عامل را تشخیص دهد اما عوامل ایجاد کننده ی مننژیت بسیار متنوع هستند و این خود باعث طولانی و دشوار شدن تشخیص می شود . در اینجا آزمایشگاه میتواند از سن بیمار استفاده کند و ابتدا از آنتی سرم عوامل شایع در آن سن استفاده کند .



- باید به این نکته هم توجه داشت که ممکن است عاملی غیر شایع باعث ایجاد مننژیت در آن سن شده باشد اما احتمال آن بسیار کم است .
- و اما در صورتی که عامل مننژیت باکتری باشد که آنتی سرم آن را آزمایشگاه نداشته باشد ، در اینجا می توان از تست های بیوشیمیایی و بررسی های سلولی بهره گرفت که در ساده ترین آزمایشگاه ها هم وجود دارد . در این روش میزان قند ، پروتئین و نوع لوکوسیت های موجود در CSF اندازه گیری و گزارش میشود . این اطلاعات حداقل می تواند به پزشک این کمک را بکند که مننژیت باکتریال را با درصد اطمینان بالایی از مننژیت ویرال تشخیص بدهد .
- در مننژیت باکتریال میزان قند CSF نسبت به پلاسما افت میکند زیرا باکتری ها از قند آن استفاده میکنند اما میزان پروتئین CSF افزایش می یابد و این به خاطر التهاب شدید موجود در آن ناحیه است . در این نوع مننژیت درصد PMN لکوسیت ها (Polymorphonuclear Leukocytes) افزایش می یابد .
- در مننژیت های ویروسی قند CSF تغییر نمی کند و پروتئین آن تنها اندکی افزایش می یابد و جمعیت غالب لوکوسیت های آن ، لوکوسیت های تک هسته ای است .
- در مننژیت های سلی (که عامل آن مایکوباکتریوم توبرکلوسیس است) و در مننژیت های ناشی از لپتوسپیرا ، الگوی تغییر این سه ، مانند مننژیت های ویرال است .
- علاوه بر روش های گفته شده، آزمایشگاه از روش های مولکولی و در مواردی حتی کشت هم میتواند بهره ببرد . PCR نوعی روش مولکولی است که در آن بخشی از ژن میکرواورگانیزم را رد یابی می کنند. (در جواب سوال یکی از دوستان : این روش تنها 2-3 ساعت طول میکشد و زمان بر نیست .) در کشت CSF, را بر روی محیط های غنی شده مثل chocolate agar انجام می دهند و رشد را بررسی می کنند و در صورت لزوم تعیین حساسیت می شود .
- هنگامی که عامل توسط آزمایشگاه شناسایی شد ممکن است درمان اختصاصی تر شود و تغییر پیدا کند .
- یکی از عواملی که باعث ایجاد مننژیت می شود هموفیلوس آنفلوانزا است که در اینجا به بحث در مورد آن می پردازیم .
- Haemophilus Influenzae** : هموفیلوس به معنای خون دوست است و به این علت این نام را بر روی آن گذاشته اند که در محیط های ساده رشد نمی کند و لازم است که خون به محیط کشت آن اضافه شود تا رشد کند و برای جدا کردن باکتری از نمونه ی بالینی لازم است که از محیطی استفاده شود که با خون غنی شده باشد .
- هموفیلوس آنفلوانزا گونه های متعددی دارد که همه ی آنها اهمیت بالینی ندارند . برخی از آنها عامل hemocephalus اند و برخی فرصت طلب ، اما برخی از گونه های آن دارای خاصیت بیماریزایی بیشتر هستند و اهمیت بالینی بیشتری برایشان در نظر گرفته می شود .
- چرا آن را **Influenzae** نام گذاری کردند ؟ در گذشته فردی به نام فیفر در اپیدمی آنفلوانزا این باکتری را جداسازی کرد و بیان کرد که عامل آنفلوانزا این باکتری است اما بعداً مشخص گردید که عامل آن ارتومیکروویرس است اما نام این باکتری تغییری پیدا نکرد . پس H.I ارتباطی با بیماری آنفلوانزا ندارد . این باکتری را به نام باسیل فیفر هم می شناسند . به واسطه ی اهمیتی که این باکتری داشت اولین باکتری بود که زونمش به طور کامل تعیین توالی شد .
- زیستگاه : این باکتری فقط در بدن انسان میتواند حیات داشته باشد و تکثیر یابد و اصطلاحاً به H.I انگل اجباری انسان می گویند . می توان آن را در نازوفارنکس برخی افراد سالم که در واقع آنها ناقل بیماری اند رد یابی کرد (اینکه می توان آن را در چند درصد افراد جامعه یافت به وضعیت بهداشتی ، اقتصادی و اجتماعی جامعه بستگی دارد) . برخی از سویه های آن دارای کپسول و برخی از سویه ها ، بدون کپسول هستند که اکثر افراد ناقل نوع بدون کپسول آن هستند .



مورفولوژی : گرم منفی است و عمدتاً آن را باسیلی شکل یاد می کنند اما می تواند به صورت کوکوباسیل تا فیلامینتوس باشد (پلی مورف Polymorph) و چند شکلی است) و به همین خاطر هنگامی که فرد کم تجربه ای به لام رنگ آمیزی شده ی H.a نگاه می کند فکر می کند چندین گونه ی مختلف باکتری است (بر اساس سن ، تغذیه ، و واکنش هایی که H.a با محیط دارد اشکال آن متفاوت خواهند بود). سویه های این باکتری از نظر داشتن کپسول و پیلی متفاوت اند اما تمام سویه های آن فاقد فلاژل و بی حرکت هستند .

متابولیسم : هوازی - بی هوازی اختیاری است (هوازی اختیاری است) و هم در حضور اکسیژن و هم در نبود آن رشد می یابد . H.a باکتری فوق العاده حساسی است و سرما ، گرما و عوامل ضد عفونی کننده به راحتی این باکتری را از بین می برد (مانند پنوموکوک). در کشت های کهنه ، باکتری اتولیز می شود و خودش ، خودش را به وسیله ی رها سازی آنزیم هایی از بین می برد . کاتالاز + است .

مقاومت دارویی : مقاومت دارویی خاصی برای این باکتری گزارش نشده .

بیماری زایی : به طور کلی الگوی بیماریزایی H.a شبیه پنوموکوک است. همان طور که گفته شد H.a در نازوفارنکس بعضی افراد وجود دارد و برخی سویه های آن Cap + و برخی دیگر Cap - هستند . در اینجا روند بیماری زایی و علائم بالینی آن را بر اساس دارا بودن یا نبودن کپسول بررسی می کنیم

- Cap - : اگر فردی ناقل سویه ی بدون کپسول باشد تنها یک مکالمه ی عادی در یک محیط بسته کافی است تا مخاطب از طریق ذرات تنفسی مبتلا شود. مشکلاتی بالینی که سویه های Cap - ایجاد می کنند شامل :

1 - Otitis Media : عفونت گوش میانی (این علامت بالینی در پنوموکوک هم وجود دارد و در واقع عامل اصلی عفونت گوش میانی پنوموکوک است)

2 - Sinusitis (پنوموکوک هم میتواند عامل آن باشد)

3 - Pneumonia, bronchitis : درگیر شدن بخش انتهایی دستگاه تنفس متعاقب ورود ذرات تنفسی

- Cap + : آنها نیز از طریق ذرات تنفسی منتقل می شوند . H.a های کپسول دار بر اساس ساختار کپسول و ماهیت شیمیایی آن تیپ بندی می شوند (a - f) که در 95٪ موارد Type b عامل بیماری است (به این نکته توجه کنید که گفته شد در اکثر موارد، افراد ، ناقل سویه های بدون کپسول هستند و در اینجا بیان شد که اکثر موارد بیماری بر اثر Type b است) . مشکلات بالینی که سویه های Cap + ایجاد می کنند شامل :

1 - Conjunctivitis : التهاب ملتحمه ی چشم (پنوموکوک هم می تواند عامل آن باشد)

2 - Cellulitis : در صورت وجود زخمی بر روی صورت یا گردن و به تبع آلوده شدن آن به وجود می آید (پنوموکوک و استرپتوبیژن هم میتواند عامل آن باشد) .

3 - Epiglottitis : التهاب اپیگلوت. در صورت وجود آن نباید به هیچ وجه اقدام به نمونه گیری شود زیرا که اپیگلوت در این حالت بسیار تحریک پذیر است و در صورتی که شبئی با آن تماس پیدا کند میتواند منجر به خفگی شود .

4 - Arthritis : ورود باکتری به خون و درگیر شدن مفاصل به دنبال آن .

5 - Meningitis : به طور کلی برای پیدایش مننژیت با هر عاملی لازم است که یا ارتباط مستقیمی ایجاد شود (مثلا بر اثر تصادف و ضربه به سر ، راهی برای ورود عامل ایجاد شود) و یا شرایطی مهیا شود که عامل بتواند از طریق خون انتقال یابد (مثلا بر اثر ضعف سیستم ایمنی ، بیماری های زمینه ای مثل دیابت ، الکلیسم ، وجود بیماری دیگری همراه با H.a که سیستم تنفسی را درگیر کند مانند بیماری های ویروسی) . پس احتمال ابتلای فرد در معرض عامل مننژیت ، به آن اندک است .

علت بیماری زایی بیشتر H.a نسبت به سایر سروتیپ های H.a چیست ؟

چون در ساختار کپسول آن ترکیبی به نام پلی ریپیتول فسفات (PRP) وجود که در سایر Type ها یافت نمی شود. اگر از جلسات گذشته به یاد داشته باشید یکی از ساختار های اختصاصی در دیواره ی باکتریهای گرم مثبت Theicoic Acid است که پلیمری است از ریپیتول فسفات و یا گلیسرول فسفات و فرم های متفاوتی (Y.Theicoic Acid , Lipotheicoic Acid ,) تیکولونوئیک اسید) دارد . همان طور که می دانید باکتری ها بر اساس دیواره به دو



دسته ی گرم + و - تقسیم می شوند و یک سری ساختارها به دیواره ی G-ها اختصاص دارد مانند LPS و یک سری ساختارها به دیواره ی G+ها اختصاص دارد مثل تیکویک اسید اما در اینجا باکتری گرم منفی داریم که ریپیتول فسفات دارد اما نه در دیواره بلکه در کپسول خود (ریپیتول فسفات یکی از عواملی است که با بیماریزایی بیشتر ، در ارتباط است مثلاً استافیلوکوک اورئوس (طلایی) چون در دیواره ی خود تیکویک اسید از جنس ریپیتول فسفات دارد نسبت به سایر استافیلوکوک ها بیماریزایی بیشتری دارد) و به همین خاطر است که type b از سایر typeها بیماریزا تر است .

امروزه با استفاده از همین ویژگی کپسول H.I.B توانسته اند واکسن هایی علیه آن طراحی کنند . در کشورهایی که این واکسن استفاده می شود شیوع type b از سایر typeها (a & c) کمتر است .

یک نکته : از کلیات به یاد دارید که کپسول عاملی است که می تواند اثرات ضد فاگوسیتوزی داشته باشد و همین عاملی است که باعث می شود H.I.های Cap+ نسبت به Cap- بیماریزاتر باشند .

چون سویه های Cap+ بر اساس ساختار کپسول تیپ بندی شدند به آنها سویه های قابل تیپ بندی می گویند پس می توان در سمت مقابل به سویه های Cap- ، سویه های غیر قابل تیپ بندی گفت .

برخی از سویه های Cap - آنزیمی به نام IgA1 protease را میسازند . IgA1 آنتی بادی ترشحی است که در سطح مخاط یافت می شود و مانع کلنیزاسیون باکتریها می گردد. این سویه های Cap - با ترشح IgA1 Protease آنتی بادی IgA1 موجود در سطح مخاط را از بین می برند و این امر باعث تسهیل کلنیزاسیون آنها می گردد . عامل دیگری که می تواند به بیماریزایی سویه ای Cap- کمک کند وجود پروتئین هایی با وزن مولکولی بالا در غشای خارجی آنهاست . این پروتئین ها به عنوان Adhesion factor عمل می کنند و باعث چسبیدن آنها به سطوح می شود . از این پروتئین ها می توان به عنوان عاملی برای ایجاد واکسن برای سویه های Cap - استفاده کرد .

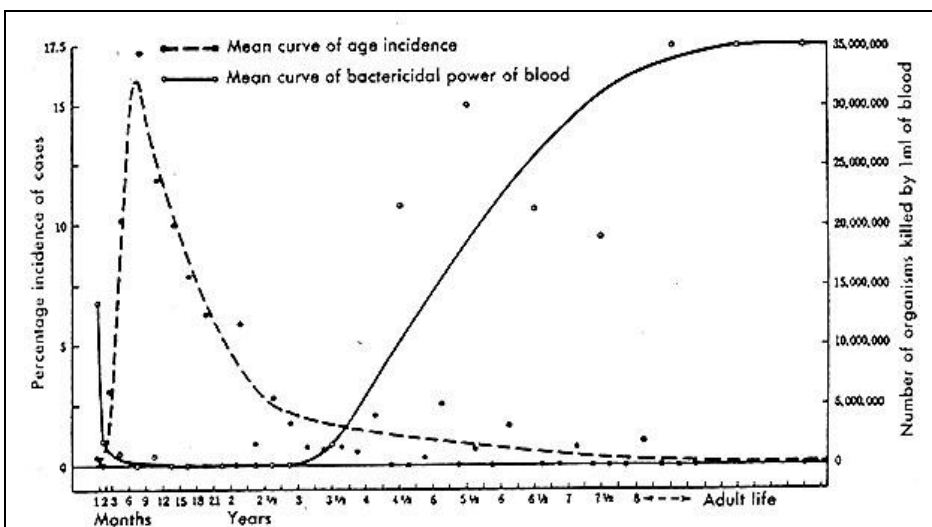
تشخیص : بر اساس تابلوی بالینی و بیماری ایجاد شده نمونه ای که باید گرفته شود متفاوت است . در مننژیت CSF ، در سینوزیت ترشحات سینوس و در پنومونی ترشحات دستگاه تنفسی ، شست و شوی برنش و یا خلط میتواند مناسب باشد . در ابتدای جلسه روش های مختلفی که آزمایشگاه می تواند از آن بهره برد ذکر شد . برای تشخیص H.I. به وسیله ی مشاهده مستقیم بزرگترین مشکل پلی مورف بودن آن است و در کشت ، مشکل عمده مشکل پسند بودن و جداسازی دشوار آن در آزمایشگاه است و بعلاوه ، این دو روش حساسیت پایینی دارند پس بیشتر سعی می شود برای تشخیص H.I. از روش هایی مانند PCR استفاده کنند که روش نسبتاً سریعی نیز هست . (PCR در حدود سه ساعت زمان می برد در حالی که روشی مانند کشت و جدا سازی 48-72 ساعت .)

برای کشت H.I. به فاکتورهایی به نام X و V نیاز است که در خون وجود دارد و لازم است که برای رشد H.I. به محیط ساده اضافه شود . فاکتور V ، NAD است که در متابولیسم نقش دارد و فاکتور X ، Hemin است و برای ساخت آنزیم های هم دار باکتری مثل کاتالاز مورد نیاز است . هر دو فاکتور برای رشد هوازی مورد نیاز هستند اما نیاز باکتری به فاکتور X در شرایط بی هوازی به حداقل می رسد . (یکی از راه های تشخیص گونه های مختلف *Haemophilus* بر اساس نیاز آنها به این فاکتورها است و در اینجا *Haemophilus influenzae* اهمیت بیشتری دارد و برای رشد خود به هر دو فاکتور نیازمند است اما مثلاً *H. ducreyi* فقط به فاکتور X و *H. Parainfluenzae* فقط به فاکتور V نیاز دارد .)

H.I. می تواند در chocolate agar رشد کند اما در blood agar فاکتور V وجود ندارد زیرا NADase خون ، آن را تجزیه می کند پس برای رشد آن در این محیط باید استافیلوکوک طلایی هم حضور داشته باشد تا RBC را لیز کند و NAD موجود در آن را آزاد کند . در محیط کشت استافیلوکوک طلایی به صورت یک خط کشت داده میشود و H.I. در اطراف آن به شکل کلنی های ریزی دیده می شود که به این پدیده ، پدیده ی اقماری می گویند . چنین ارتباطی بین استرپتوکوک ها با استافیلوکوک طلایی وجود دارد که در آنجا به آن (Nutrition Variant Streptococ) NVS می گویند که در این حالت استرپتوکوک متغیر از نظر تغذیه است و میتواند در اطراف استافیلوکوک طلایی رشد کند .

درمان : در عفونت های ناشی از H.I.B از Ceftriaxone و برای گونه های بدون کپسول از کوآموکسی کلاو و برای H.ducreyi از اریترومايسين استفاده می شد .

پیشگیری : در حال حاضر واکسن H.I.B در دسترس است که نوعی واکسن کنژوگه است . همان طور که در نمودار رو به رو می بینید مننژیت و مشکلات بالینی ناشی از آن از 3 ماهگی به بعد ظهور می کند زیرا آنتی بادی های مادری که از نوع IgG هستند و به کودک منتقل می شوند تنها برای مدتی ایجاد مصونیت می کنند . همان طور که گفته شد کپسول H.I. پلی ساکاریدی است . سیستم ایمنی انسان در زیر دو سالگی قادر به ارائه پاسخ ایمنی مناسبی



Relation of the age incidence of *H. Influenzae* meningitis to bactericidal antibody titers in the blood (similar in meningococcal meningitis)

علیه آنتی ژن های پلی ساکاریدی نیست پس نمی توان با استفاده از کپسول باکتری به تنهایی واکسن مناسبی برای سنین زیر دو سال ساخت . با در نظر گرفتن دو موضوع فوق باید به گونه ای واکسنی طراحی می شد که بتواند از زمانی که کودک مصونیت خود را از دست می دهد تا زمانی که سیستم ایمنی به طور کامل پیشرفت کند ایجاد ایمنی و مصونیت کند پس دانشمندان پلی ساکارید کپسول این باکتری را با واکسن پروتئینی سایر باکتری ها (مانند پروتئین های غشای خارجی مننگوکوک و توکسوئید دیفتیری) همراه کردند تا در این حالت سیستم ایمنی به واسطه ی قسمت پروتئینی تحریک شود و پاسخ ایمنی مناسبی ایجاد

کند و به همین خاطر است که به این نوع واکسن کنژوگه می گویند .

Brucella : این باکتری عامل بیماری Brucellosis است (اسامی دیگر آن تب مالت ، تب مواج (Undulant Fever) ، تب مدیترانه ای و تب روده ای است) و در ایران به صورت اندمیک است . علاوه بر بعد بالینی و بیماریزایی آن در انسان ، از نظر اقتصادی در بعد دامداری نیز حائز اهمیت است .

زیستگاه : بروسلا دارای گونه های متفاوتی است که هر کدام زیستگاه و میزبان متفاوتی دارند و به طور کلی می توان آن را Zoonosis (عاملی که میتواند در بیماریزایی بین حیوان و انسان مشترک باشد) دانست و به طور تصادفی انسان را آلوده می کند .

B. melitensis : عمدتاً در بز و گوسفند و به ندرت در گاو و خوک یافت می شود.

B. suis : عمدتاً در خوک و به ندرت در گاو یافت می شود.

B. abortus : در گاو

B. canis : در سگ

B. neotomae : در جوندگان

از میان گونه های نام برده طی مطالعات صورت گرفته در ایران اغلب موارد بر اثر B.M بوده و Virulence تر از سایر موارد است به گونه ای که 1-10 باکتری میتواند ایجاد بیماری کند .



مورفولوژی : کوکوباسیل گرم منفی است و فلاژل و کپسول ندارد در نتیجه متحرک نیست . (امروزه معتقدند که B.A دارای ژن تولید کننده ی فلاژل است و در دوره ای از زندگی خود فلاژل تولید می کند)

متابولیسم : هوازی است .

مقاومت : مقاومت دارویی خاصی برای آن گزارش نشده .می تواند سرما را تحمل کند اما نسبت به گرما و مواد ضد عفونی کننده حساس است .در دمای 60 درجه پس از 10 دقیقه از بین می رود .در شیر چندین روز و در پنیر تازه ماه ها زنده می ماند.

بیماریابی : دوره ی کمون آن بستگی به وضعیت سیستم ایمنی فرد دارد اما معمولاً 3-1 هفته است و گاهی چند ماه . عمده ترین راه انتقال آن از طریق محصولات لبنی است . می تواند از طریق استنشاق Aerosolها نیز منتقل شود که در واقع انتقال از این طریق را از جمله خطرات شغلی برای دامداران و افرادی که در آزمایشگاه با این باکتری کار می کنند می دانند . جنین های حیوانات آلوده در جفت خود منبع غنی از این میکروارگانیسم هستند و جفت خشک شده ی آنها Aerosolهایی شناور در هوا ایجاد می کنند که فرد میتواند با استنشاق آنها بیمار شود .از طریق آلوده شدن خراش های پوستی ، ملتحمه ی چشم و غشاهای موکوسی نیز میتواند انتقال صورت بگیرد که این نوع انتقال نیز از جمله خطرات شغلی محسوب می گردد .در موارد بسیار نادر گزارش شده که از طریق رفتارهای جنسی ، پیوند و انتقال خون نیز فرد بیمار شده است .

پس از مصرف مواد لبنی آلوده که عمدتاً به روش سنتی تولید شده و استریلیزاسیون صورت نگرفته ، باکتری از سد اسیدی معده می گذرد و در روده از طریق Mcellها وارد جریان خون می شود و به وسیله آن سیستم رتیکولوآندوتلیال (که شامل کبد ، طحال ، مغز استخوان و بافت های لنفاوی و ... می شود) را درگیر می کند و در آنجا درون یا بیرون سلول های رتیکولوآندوتلیال و فاگوسیتز تکثیر می یابد و فعالیت فاگوسیتوزی آنها را مختل می کند .

(Brucella مانند Legionella و Maicobacterium Tuberculosis درون سلول زی اختیاری است)

اما چگونه Brucella در فاگوسیتزها زنده باقی میماند ؟

- 1 - Brucella می تواند با تولید LMW RNAهایی (RNAهایی با وزن مولکولی اندک) از تشکیل فاگولیزوزوم جلوگیری کند.
- 2 - Brucella می تواند با تولید LMW Nucleotide مثل AMP و GMP ، Oxidative burst (انفجارهای تنفسی) را با Myloperoxidase غیر فعال کند.

Brucella در حیوانات بیماری های مختلفی ایجاد می کند که Bang و Contagious Abortion (سقط جنین های مسری) از آن جمله اند.

چرا Brucella در انسان سقط جنین نمی دهد ؟

معتقدند که در جفت حیوانات قندی به نام اریتریتول وجود دارد که به عنوان یک منبع کربوهیدراتی بسیار مطلوب برای Brucella مطرح است (و حتی باکتری آن را به گلوکز ترجیح می دهد) و این قند در جفت انسان وجود ندارد پس در انسان منجر به سقط جنین نمی شود.

انتشار جغرافیایی : این بیماری در ایران، در شمال ، شمال غرب و غرب وجود دارد .در استرالیا و شمال اروپا این باکتری پاکسازی شده است .

تظاهرات بالینی : پس از ابتلای سیستم رتیکولوآندوتلیال ، هر ارگانی ممکن است درگیر شود (حتی قلب و عروق ، مهره ها و سیستم عصبی) پس علائم بالینی می تواند بسیار متفاوت باشد .ممکن است علائم آن مانند سرماخوردگی و آنفلوانزا (سر درد ، سر گیجه ،درد در ناحیه ی پشت و تعریق) باشد و یا علائمی همچون تورم طحال و کبد (Hepatosplenomegaly) و غدد لنفاوی را شامل شود .ممکن است به علت بی اشتها و تعریق ، فرد دچار کاهش وزن و خیس شدن لباس زیر شود .هیچ کدام از این علائم اختصاصی نیست و سل هم علائمی مشابه آنچه بیان شد دارد؛ پس لازم است که از آزمایشگاه کمک گرفته شود .

یکی از مواردی که نسبتاً اختصاصی تر است و می تواند در تشخیص به پزشک کمک کند ، درگیری مفاصل و استخوان هاست (Osteoarticular Complication) و فرد به واسطه ی مشکلات ناشی از آن نمی تواند مثل سابق تحرک داشته باشد . پس در صورتی که در نواحی اندمیک در ایران با این علامت روبه رو شدیم ، باید بروسلوز هم مد نظر داشته باشیم .

از خاطرات استاد : خانمی بود که به گفته ی پزشک خود 15 سال افسردگی داشت . همکاران ما در بخش میکروب شناسی اقدام به تشخیص Brucellosis کردند و پس از درمان اختصاصی آن ، افسردگی رفع شد .

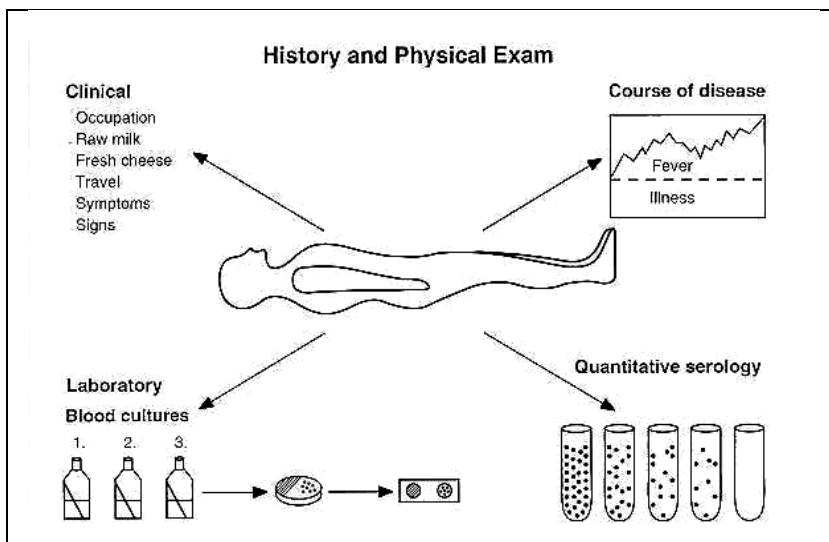
Brucellosis را از نظر حاد و مزمن بودن به صورت زیر تقسیم بندی می کنند:

- تا 6 ماه	حاد	}
- 6 - 12 ماه	تحت حاد	
- بیش از یک سال	مزمن	

اگر فردی بیش از یک سال دچار Brucellosis شده باشد احتمال پیدایش افسردگی مزمن و اختلالات Cardiovascular در وی وجود دارد .

یکی از مشکلات این بیماری عودهایی است که پس از درمان ناموفق به وجود می آید . از آنجایی که Brucella ، سیستم رتیلولوآندوتلیال را درگیر می کند ، پاکسازی بدن از آن مشکل است و به همین خاطر ممکن است طی یک رژیم دارویی بتوان بیماری را کنترل کرد اما Brucella در بدن باقی بماند و بعد از سال ها هر زمان که سیستم ایمنی افت کرد دوباره علائم بیماری ظاهر شود .

تشخیص : نمونه ی مناسب جهت ارسال به آزمایشگاه می تواند خون باشد و در صورت لزوم ممکن است بیوپسی مغز استخوان ، طحال و یا حتی کبد نیز صورت بگیرد . هنگامی که نمونه به آزمایشگاه ارسال می شود باید ذکر شود که نمونه مشکوک به بروسلوز است چون احتمال آلوده شدن پرسنل



آزمایشگاه از طریق استنشاق وجود دارد . باکتری کند رشد است اما مشکل پسند نیست و 6-8 هفته نمونه را در آزمایشگاه نگه می دارند . در مرحله ی مزمن ، کشت تا 5% موارد مثبت میشود و با این شرایط توصیه میشود که از تست های سرولوژی (رایت) و مولکولی (PCR) استفاده شود . آنتی ژن هایی که در تست رایت ردیابی میشوند M و A است که در B.Canis وجود ندارد اما در B.Abortus (A:M=20:1) ، B.suis (A:M=2:1) ، B.melitensis (A:M=1:20) یافت می شود . آنتی ژن های A و M که جزئی از LPS است با آنتی ژن های V.Cholera ، Y.Enterocolitica و ... شباهت دارد که این باعث می شود که در صورت وجود یکی از این عوامل نتیجه ی آزمایش برای ردیابی Brucella به طور کاذب مثبت نشان داده شود .

درمان : رژیم درمانی که توسط WHO پیشنهاد شده استفاده از Doxycycline و Rifampicin است .

اپیدمیولوژی : اکثر موارد گزارش شده بروسلوز در ایران در فصل بهار بوده . بیشترین شیوع آن در دهه های سنی 30 و 40 می باشد . از نظر بیماری شغلی ، در خانم های خانه دار ، چوپان ها و کشاورزها احتمال ابتلای افراد بیشتر است .



پیشگیری : از آنجایی که اکثر موارد بیماری به خاطر مصرف محصولات لبنی غیر پاستوریزه اتفاق می افتد، پاستوریزاسیون صحیح، این بیماری را کنترل می کند. برای کنترل بیماری در دام ها از واکسن RB51 استفاده میشود که از مزایای این واکسن این است که اگر از تست هایی که برای رد یابی Brucella در دام کاربرد دارد استفاده شود نتیجه را به طور کاذب منفی نشان نخواهد داد و فایده ی دیگر آن این است که در صورتی که واکسن به گونه ای به انسان تلقیح شود (بر اثر تزریق و یا برخورد با سطوح مخاطی بدن) ایجاد بیماری نخواهد کرد .

Quiz : علت بیماری زایی بیشتر H.I.B نسبت به سایر سروتیپ ها چیست ؟ (جواب را در قسمتی که متن در مستطیل است دنبال کنید !)

نکته ی مهم : کوئیز گرفته شده 2\0 از نمره ی پایان ترم را به خود اختصاص می دهد .

مننژیت : اورژانس پزشکی ← شروع درمان قبل از آمدن پاسخ آزمایشگاه

← عوامل ایجاد کننده متنوع ← نیاز به آزمایشگاه ← مشاهده ی مستقیم : حساسیت پایین / نتیجه ندادن در صورت : 1- تعداد اندک 2- پلی مرف بودن 3- رنگ پذیری نامناسب

← روش های سرولوژی : نیاز به داشتن آنتی سرم

← تست های بیوشیمیایی : راحت و در دسترس / کمک به تشخیص مننژیت باکتریال از ویرال

← اندازه گیری قند ، پروتئین و شناسایی لکوسیت ← عفونت باکتریال ← قند ↑ ، پروتئین ↑ ، لکوسیت از نوع PMN

← عفونت ویرال ← قند ، پروتئین اندکی ↑ ، لکوسیت تک هسته ای

← روش های مولکولی : ردیابی بخشی از ژن / سریع

← کشت : محیط غنی شده / زمان بر ، حساسیت پایین

Haemophilus Influenzae : زیستگاه : نازوفارنکس انسان

← مورفولوژی : G- / پلی مورف / فلاژل و حرکت - / کپسول و پیلی در سویه های مختلف + یا -

← مقاومت دارویی : ندارد

← بیماریزایی - cap (غیر قابل تیپ بندی) : Otitis Media , sinusitis , pneumonia , bronchitis

← انتقال از خون به وسیله عامل زمینه ای

← ورود مستقیم عامل از طریق ارتباط فیزیکی

* علت بیماریزایی بیشتر H.I.B وجود ریبیتول فسفات در کپسول آن (ریبیتول فسفات در دیواره ی G+ ها است و سبب بیماری زایی بیشتر می شود)

* برخی سویه های Cap- دارای protease IgA1 برای آنتی بادی IgA1 رشد بر روی سطوح مخاط

← دارای پروتئین با وزن مولکولی اندک ← کمک به چسبندگی به سطوح (adhesion)

← تشخیص : بر اساس علائم بالینی نوع نمونه متفاوت است / تشخیص گونه های مختلف هموفیلوس ← بر اساس نیاز به فاکتور X (همین) و V (NAD)

← درمان : H.I.B } ceftriaxon

Cap - } کوآموکسی کلاو

H.ducreyi } اریترومايسين

← **پیشگیری :** عدم شناسایی پلی ساکارید توسط سیستم ایمنی تا 2 سالگی ← استفاده از واکسن کنزوگه (پلی ساکارید کپسول H.I با پروتئین سایر باکتری ها)

Brucella : زیستگاه : B.melitensis : بز و گوسفند و به ندرت گاو و خوک (بیشتر از سایر گونه ها انسان را بیمار می کند)

← B.suis : خوک و به ندرت گاو

← B.abortus : گاو

← B.canis : سگ

← B.neotomae : جوندگان

← مورفولوژی : کوکوباسیل / G- / فلاژل - (در B.A ممکن است + باشد) / Cap -

← متابولیسم : هوازی

← مقاومت دارویی : گزارش نشده / سرما را تحمل می کند / گرما و مواد ضد عفونی کننده آن را از بین می برد

← بیماریزایی : دوره ی کمون 3-1 هفته یا بیشتر / راه انتقال : مصرف مواد لبنی آلوده (عمده ترین راه) / Aerosol های تنفسی / خراش پوستی ، ملتحمه ی چشم ، غشای موکوسی /

به ندرت رفتار های جنسی ، پیوند ، انتقال خون

* مصرف محصول لبنی آلوده ← عبور از معده ← جذب در روده (توسط M cell ها) ← ورود به خون ← انتقال به سیستم رتیکولو آندوتلیال ← تکثیر درون یا بیرون سلول های فاگوسیتر

(از طریق تولید LMV RNA (جلوگیری از فاگولیزوم) و LMV Nucleotide (غیر فعال کردن انفجار های تنفسی))



* عدم وجود قند اریتروتول در جفت انسان بر خلاف حیوانات ← عدم سقط جنین در انسان توسط بروسلاز
← علائم بالینی : بسیار متنوع : آنفلوانزا مانند (سردرد، سرگیجه و ...) / تورم طحال و کبد / کاهش وزن و تعریق شدید / درگیری مفاصل و استخوان ها / افسردگی (در موارد مزمن بیماری)

با شیوع کمتر مشکلات قلبی عروقی ، درگیری مهره ها و سیستم عصبی

← تشخیص : تست رایت ← ردیابی آنتی ژنهای A و M (عدم وجود آن در B.C) ← تشابه آنتی ژن های A و M با آنتی ژن های V.Cholera و Y.Enterocolitica ←
PCR ←

← در صورت وجود آنتی ژنهای مشابه ← + کاذب

← پیشگیری : انسان ← پاستوریزاسیون محصولات لبنی

← حیوانات ← واکسن RB51 (فواید : عدم + کاذب شدن تست ردیابی بروسلا / عدم ابتلای انسان در صورت تلقیح اشتباه)