



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کردستان

دانشکده پزشکی

باکتری شناسی سیستماتیک

پزشکی مولکولی

دکتر منوچهر احمدی هدایتی

دکترای تخصصی باکتری شناسی پزشکی

عضو هیئت علمی دانشکده پزشکی و عضو مرکز تحقیقات گوارش و کبد
دانشگاه علوم پزشکی کردستان

سرشناسه	: احمدی هدایتی، منوچهر، ۱۳۵۸-
عنوان و نام پدیدآور	: باکتری شناسی پزشکی مولکولی / منوچهر احمدی هدایتی؛ [برای] دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان کردستان.
مشخصات نشر	: کرج: پیدار، ۱۳۹۶.
مشخصات ظاهری	: ۳۴۲ص.: مصور.
شابک	: ۳۵۰۰۰۰ ریال : 978-600-8949-19-0
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
یادداشت	: عنوان دیگر: کتاب باکتری شناسی پزشکی مولکولی.
یادداشت	: کتابنامه.
عنوان دیگر	: کتاب باکتری شناسی پزشکی مولکولی.
موضوع	: باکتری شناسی پزشکی -- راهنمای آموزشی (عالی)
موضوع	: (Medical bacteriology -- Study and teaching (Higher
شناسه افزوده	: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان کردستان
شناسه افزوده	: Kurdistan University of Medical Sciences and Health Services
رده بندی کنگره	: الف/QR۴۶/ب۲۷ ۲ ۱۳۹۶
رده بندی دیویی	: ۶۱۶/۰۱۴۰۷۶
شماره کتابشناسی ملی	: ۴۹۴۴۴۲۳

به نام خدا

سپاس خداوند بلند مرتبه را که فرصتی مهیا شد تا مطالبی از دانش باکتری شناسی توسط اینجانب به زبان فارسی نگاشته شود. بی تردید بدون خواست و اراده ی خداوند نه مجالی است و نه محالی

با تکیه بر دوران تحصیل خود، این احساس در من ایجاد شد تا کتابی در حجم مناسب و پاسخگوی نیاز دوران تحصیل مقاطع کارشناسی، کارشناسی ارشد و دکترای عمومی در زمینه باکتری شناسی پزشکی در اختیار دانشجویان قرار گیرد. فرصت را مغتنم و کمال تشکر خود را نثار اساتید بزرگوار دوران تحصیل خود می نمایم و از خداوند متعال عزت روزافزون آن عزیزان را مسئلت دارم.

کتاب پیش روی شما تنها منظومه کوچکی از کیهان باکتری شناسی است که حاصل گردآوری از تازه ترین مطالب باکتری شناسی پزشکی برگرفته از منابع متنوع و معتبر می باشد. کتاب الکترونیک باکتری شناسی سیستماتیک با تاکید بر نقش فاکتورهای بیماریزایی باکتری ها به صورت درسنامه و خودآموز نگارش شده است و تا حد امکان در جهت تسهیل یادگیری مطالب، از جداول و تصاویر متنوع و معتبر استفاده شده است. این کتاب به شور و اشتیاق شما در جهت آموختن تقدیم می گردد.

لازم به ذکر است که در نگارش کتاب پیش روی شما تعدادی از دانشجویان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کردستان ما را یاری رساندند. جا دارد کمال تشکر و قدردانی خود را از خانم ها الهام فتحی، زهرا اسکندری و سمیره احمدی داشته باشم.

منوچهر احمدی هدایتی

PhD باکتری شناسی پزشکی

تایستان 1395

Dr.Ahmadi2000@gmail.com

توجه: فایل PDF جهت استفاده عموم بصورت رایگان در اختیار شما قرار می گیرد. لطفاً قانون کپی راییت را رعایت نمایند.

پیش گفتار

باکتری شناسی از قدیمی ترین و ابتدایی ترین علوم پزشکی است. اینکه چرا از ابتدای پیدایش حیات بر روی کره زمین، بسیاری از گونه های جانداران منقرض شده اند و همچنان باکتری ها باقی مانده اند، خود گواهی بر تسلط باکتری ها بر حیات کره زمین می باشد. همزیستی اجباری باکتری ها در بدن انسان نشان دهنده اهمیت دانش میکروبی شناسی در علوم پزشکی می باشد. تعداد باکتری های همزیست داخل بدن انسان بیشتر از سلول های بدن است. باکتری ها در تکامل بافت های بدن انسان نقش دارند و گویا ژنوم آنها وارث میلیون ها سال تکامل برنامه ریزی شده است. ذخیره ژنتیکی باکتری های همزیست انسان بعنوان متاژنوم اهمیتی انکار ناپذیر در تکامل و بقای بشر دارند. امروزه می دانیم که تعامل سازنده باکتری ها با بدن انسان در سلامت روح و روان و جسم افراد نقشی بی بدیل دارد. سازگاری با محیط اطراف در کوتاهترین زمان ممکن، رمز ماندگاری و سلطه باکتری ها بر هر مکان و زمان قابل حیات در کره زمین است.

در حال حاضر چندین معضل در رابطه با باکتری شناسی پزشکی گریبان بشر امروزی را گرفته است. یکی از اولویت های سازمان بهداشت جهانی پیشگیری از شیوع روز افزون سوش های باکتریایی مقاوم به آنتی بیوتیک ها یا همان آبرباکتری ها می باشد. صرف نظر از نقش تغییرات ژنتیکی وسیع در بروز مقاومت های آنتی بیوتیکی و نقش مصرف افسار گسیخته آنتی بیوتیک ها در بروز و انتخابی کردن بقای سوش های مقاوم باکتری ها، جهت ارائه راهکاری همیشگی در رفع مقاومت آنتی بیوتیکی توجه به فلسفه وجودی و تولید طبیعی آنتی بیوتیک ها مورد نیاز است. اصولاً آنتی بیوتیک ها مواد بیولوژیکی هستند که میکروب ها در جهت کاهش و کنترل جمعیت میکروبی رقیب تولید می کنند و نه برای حذف کامل و ریشه کنی دنیای اکوسیستم میکروبی. سوال اینجاست که ما با دانش امروزی به چه میزان شناخت از عملکرد آنتی بیوتیک ها دست یافته ایم و آیا درک ما از نحوه اثر و مکانیسم اثر کافی است. آیا مکانیسم های ناشناخته ای وجود ندارد که آنتی بیوتیک ها در کنترل جمعیت میکروبی به عنوان عوامل القاگر مرگ برنامه ریزی شده در تعدیل جمعیت میکروبی نقش داشته باشند. اگر اینگونه باشد گزارف نیست که ادعا کرد فلسفه وجودی آنتی بیوتیک ها در شرایط طبیعی و غلظت های اثر گذار، تنها در کنترل جمعیت میکروبی و نه ریشه کنی بکار می روند. بر این اساس بعید نیست روزی با دنیای آنتی بیوتیک ها و تجویز آنها در جهت ریشه کنی عفونت های میکروبی خداحافظی کرد.

در رابطه با پاتوژن باکتری ها، میزبان را زنده اما ضعیف نگه دار، مصداق بارز توصیف ارتباط اکوسیستم میکروبی و بقای پاتوژن های موفق در بدن میزبان است. پاتوژن های کشنده و ناموفق در صورتی که فاقد مخزن و میزبانی همیشگی بجز بدن میزبان باشند، با کشتن میزبان بن بست، چرخه و بقای خود را در طبیعت مختل می سازند. مثال بارز این مورد ویروس آبله می باشد که فاقد مخزن و میزبانی بجز انسان بود و لذا ریشه کن شد. مثال دیگر شکارچیان حیات وحش هستند که با اینکه می توانند اقدام به شکار و کشتن افسار گسیخته برخی حیوانات نمایند اما تنها به رفع نیاز اکتفا می کنند.

دکتر منوچهر احمدی هدایتی

تابستان 1396

8	استافیلوکوک
15	استرپتوکوک
31	باسیلوس
35	کورینه باکتریوم
40	لیستریا
42	اکتینومیسیت ها
46	مایکوباکتریوم
57	انتروباکتریاسه
73	ویبریو
80	کمپیلوباکتر
82	هلیکوباکتر
86	سودوموناس
95	نایسریا
101	هموفیلوس
105	پوردتلا
110	لژیونلا
114	پروسلا
116	فرانسیسلا
118	پاستورلا
120	بی هوازی ها
128	اسپیروکت ها
138	ریکتزیا
144	کلامیدیا
148	مایکوپلاسما
150	عقونت های باکتریایی

بخش دوم
باکتری شناسی سیستماتیک

استافیلوکوک *Staphylococcus*

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Firmicutes
Class:	Bacilli
Order:	Bacillales
Family:	Staphylococcaceae
Genus:	<i>Staphylococcus</i> Rosenbach 1884



طبقه بندی استافیلوکوک ها

تقسیم بندی براساس بیماریزایی

بیماریزای واقعی: *S. aureus*

بیماریزای فرصت طلب: *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis*, *S. saprophyticus*, *S. warneri*

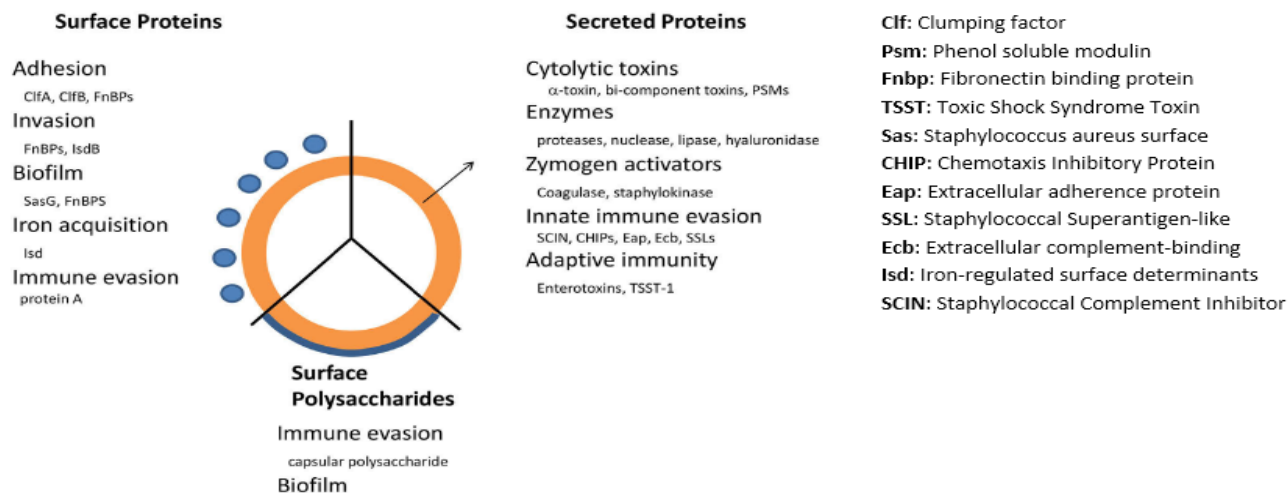
تقسیم بندی براساس تولید کواگولاز

کواگولاز مثبت: *S. aureus*, *S. hyicus*, *S. intermedius* کواگولاز منفی: *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*

تقسیم بندی بر اساس رنگ کلونی (پیگمان)

کلونی زرد طلائی: *S. aureus* کلونی زرد لیمویی: *S. citreus* کلونی سفید: *S. albus*

فاکتورهای بیماریزایی استافیلوکوک اورنوس



استافیلوکوک اورئوس *Staphylococcus aureus*

الف) ترکیبات دیواره سلولی

1) **Capsule**: کپسول پل ساکاریدی در اتصال به سلول میزبان، ممانعت از فرایندهای کموتاکسی، تکثیر مونسیت ها و فاگوسیتوز نقش دارد. سروتیپ های 5 و 8 بیماریزاتر هستند. سروتیپ های 1 و 2 کپسول ضخیم و کلونی موکونیدی تولید می کنند اما به ندرت بیماریزا هستند. بیشتر سوش ها یک لایه سطحی لزج، شل و محلول در آب از مونوساکاریدها، پروتئین ها و پپتیدهای کوچک تولید کرده که با اتصال به سطوح محیطی و بافت انسان در ایجاد بیوفیلم نقش دارد.

2) **Peptidoglycan**: در ممانعت از پاسخ التهابی و فاگوسیتوز نقش دارد. ریپیتول تایکوئیک اسید فسفات به عنوان آنتی ژن اختصاصی گونه با پیوند کوالانسی به آن استیل مورامیک اسید پپتیدوگلیکان متصل است و به فیبرونکتین متصل می شود.

3) **(Spa) Protein A**: آنتی ژن گروه است و با اتصال به قطعه FC از ایمونوگلوبولین IgG اپسونین مانع از فاگوسیتوز می شود. در انتهای کربوکسیلی پروتئین های سطحی استافیلوکوک اورئوس، قطعه اتصال اسید آمینه ای LPXTG (Leu-Pro-any-Thr-Gly) وجود دارد که بطور کوالانسی و محکم به پپتیدوگلیکان متصل است. انتهای کربوکسیلی قطعه LPXTG تحت تاثیر آنزیم سورتاز برش یافته و توانایی اتصال به پپتیدوگلیکان را می یابد. آنزیم سورتاز در اتصال پیلی و تاژک نیز نقش دارد. انتهای آمینی پروتئین A به ماتریکس بین سلولی بافت میزبان متصل می شود.

4) **(Bound Coagulase) Clumping Factor**: Clfa یا کوآگولاز متصل به سطح باکتری با اتصال به فیبرینوژن پلاسما آن را به فیبرین تبدیل و سبب انعقاد پلاسما و در نتیجه ایجاد لخته در اطراف باکتری و محافظت از باکتری می شود

5) **(FnBPA) Fibronectin-binding Protein**: یک گلیکوپروتئین دایمری متصل شونده به گیرنده های اینتگرینی فیبرونکتین است. پروتئین های سطحی G و H با ایجاد بیماری های تهجمی متعاقب انتشار باکتری در خون مرتبط هستند.

6) **(Cna) Collagen-binding Protein**: به کلاژن بافت میزبان متصل می شود.

موارد 3، 4، 5 و 6 از اعضای ترکیبات سطحی میکروبی متصل شونده به مولکول های ماتریکس چسبان (microbial MSCRAMMS: surface components recognizing adhesive matrix molecules) می باشند.

ب) توکسین ها

1) **Haemolysin ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$)**: عامل تخریب گلوبول قرمز و سفید و آسیب به پوست است. ژن آنها کروموزمی است.

آلفا: طیف وسیعی از سلول های یوکاریوتی را تخریب می کند. یک پروتئین مونومر و محلول در آب است.

بتا: یک اسفنگومیلیناز C است و غشای سلول های حاوی اسفنگومیلین مانند RBC را تخریب می کند.

گاما: دارای دو جزء S و F است که به عنوان یک لکوسیدین به همراه گلوبول های قرمز گلوبول های سفید خون را نیز تخریب می کند. همولیزین گاما در ترکیب با لکوسیدین پننون والننن یک ترکیب دو جزبی تشکیل داده که با سوراخ کردن غشاء و افزایش نفوذپذیری به کاتیون ها سبب لیز WBC ها می شود (LukS-PV and LukF-PV). این ترکیب با تحریک تولید هیستامین، لکوترین و IL-8 در نکروز و التهاب شدید بافتی نقش دارد.

دلتا: به عنوان یک دترجنت غیریونی غشای سلولی را تخریب و احتمالاً در ایجاد اسهال نقش دارد.

2) Leucocidin: لکوتوکسین ها با ایجاد سوراخ در غشاء سلولی باعث ورود کاتیون ها به داخل نوتروفیل ها و تخریب گلبول های سفید خون می شوند. ژن لکوسیدین پنتون-ولنتاین فاژی است و بیان آن همانند همولیزین ها توسط سیستم agr تنظیم می شود. لکوتوکسین ها دارای دو جزء S (Slow) و F (Fast) هستند و به صورت 4 ترکیب متفاوت دو جزئی شامل LukSF-PV/PVL، همولایزین گاما (HlgCB و HlgAB)، LukED و LukAB/GH وجود دارند. LukSF-PV/PVL و LukED از فاکتورهای مهم وایرولانس در ایجاد عفونت های استافیلوکوک اورئوس اکتسابی از جامعه و مقاوم به متی سیلین (CA-MRSA) می باشند. LukED به همراه انتروتوکسین در ایجاد انتروکولیت آنتی بیوتیکی نقش دارد.

3) Enterotoxin: سوپر آنتی ژن است و با تاثیر بر روی سیستم اعصاب خودکار (ANS) باعث بیماری می شود. به گرما و آنزیم های گوارشی مقاوم است. استافیلوکوک با رشد در غذاهای کربوهیدراتی و پروتئینی و تولید انتروتوکسین سبب مسمومیت غذایی می شود. انتروتوکسین با تحریک مستقیم سیستم اعصاب مرکزی سبب ایجاد حالت تهوع می شود.

4) TSST (Toxin Shock Syndrome Toxin): سوپر آنتی ژن است، توکسین سندروم شوک سمی باعث تب، راش جلدی، اسهال، التهاب ملتحمه، شوک و پورپورای برق آسا (همانند مننگوکوک) می شود. همانند انتروتوکسین نوع F یک سوپر آنتی ژن است که با اتصال به MHC II سبب تحریک سلول های T ایمنی می شود.

5) Exfoliatin Toxin: سوپر آنتی ژن است و با تاثیر بر اتصالات بین سلولی لایه گرانولوزوم اپیدرم سبب تاول و پوسته پوسته شدن اپیدرم می شود. گیرنده های این توکسین موکوپلی ساکارید اپیدرم است. دارای دو جزء A و B است. جزء A توسط ژن eta فاژی کد می شود و به گرما مقاوم است. ژن جزء B پلاسمیدی است و به گرما حساس می باشد. این توکسین عامل سندرم پوسته پوسته شدن پوست استافیلوکوکی (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome) است که در این بیماری خاصیت ارتجاعی پوست از بین می رود (علامت نیکولسکی مثبت) و تاول های بزرگ جلدی (Cutaneous Blisters) در پوست ایجاد می شود. ژن های توکسین اگزفولیایتو، TSST-1 و انتروتوکسین استافیلوکوک اورئوس در جزایر پاتوژنیسیته کروموزوم قرار دارند که با همراهی فاژها بیان می شوند.

ج) آنزیم های ترشحاتی

1) Free Coagulase: با اتصال به فاکتور واکنشگر کواگولاز پلازما (CRF) فعال می شود و سپس به پروترومبین متصل و با تولید ترومبین، فیبرینوژن را به فیبرین تبدیل می کند و در نهایت انعقاد پلازما و لخته خون ایجاد می شود.

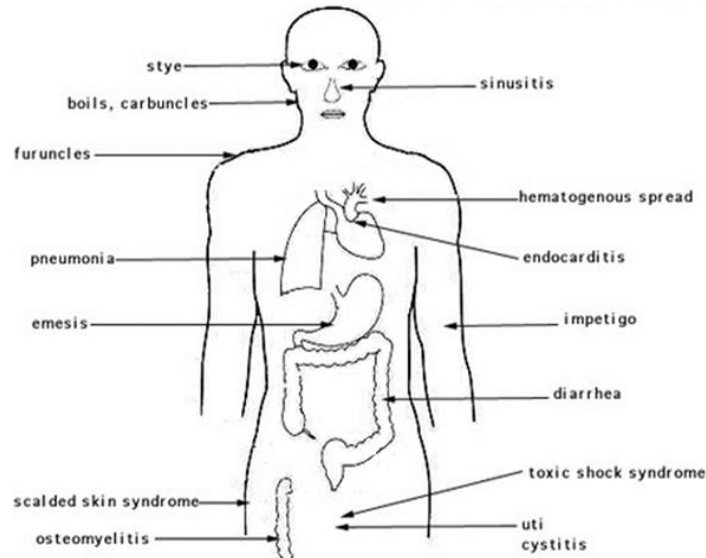
2) Staphylokinase: برعکس کواگولاز عمل کرده و لخته های فیبرینی داخل خون را حل می کند.

3) Hyaluronidase: اسید هیالورونیک بافت همبند را تجزیه می کند.

4) DNase, Lipase, Phospholipase, protease: آنزیم هایی که به ترتیب DNA، چربی، فسفولیپید و پروتئین را تجزیه می کنند. لپاز در تهاجم باکتری به بافت جلدی و زیرجلدی و نیز گسترش عفونت های پوستی مانند آکنه موثر است.

بیماری های عفونت استافیلوکوک اورئوس

استافیلوکوک اورئوس شایعترین عامل مسمومیت غذایی (به همراه کمپیلوباکتر ژژونی)، عفونت زخم جراحی، عفونت پروتزها، عفونت داخل عروق محیطی، استنومیلیت، عفونت های پوست و بافت نرم (سلولیت) و اندوکاردیت حاد دریچه های مصنوعی قلب است (استرپتوکوک های وایریدنس شایعترین عامل باکتریایی در موارد اندوکاردیت تحت حاد می باشند). استافیلوکوک اورئوس معمولا همراه با عفونت های ویروسی و یا متعاقب آن، پنومونی ایجاد می کند. همچنین می تواند پنومونی با منشاء انتشار باکتری از دهان به ریه ها (Aspiration pneumonia) و انتشار باکتری از خون به ریه ها (Hematogenous pneumonia) ایجاد کند. سوش های MRSA پنومونی نکروز دهنده ایجاد می کنند. استافیلوکوک اورئوس عامل آبسه برودی سر استخوان های دراز در استنومیلیت بالغین است. روند انتشار آبسه در عفونت موضعی استافیلوکوک اورئوس: پوستول (عفونت فولیکول مو) ← فورنکل یا جوش (انتشار عفونت از فولیکول مو به پوست اطراف مو) ← کاربونکل (اتصال جوش ها در زیر پوست و ایجاد کفگیرک) ← سلولیت (درگیری بافت نرم زیر پوست). عفونت موضعی فولیکول مو در مژه ها، گل مژه (Stye) نام دارد. شایعترین عامل آرتریت عفونی در افراد غیرفعال از لحاظ جنسی استافیلوکوک اورئوس و در افراد دارای فعالیت جنسی گنوکک است. سوپرانتی ژن های آن در ایجاد بیماری های جلدی و اتوایمن مانند Atopic Dermatitis، Rheumatoid Arthritis، Multiple Sclerosis، Kawasaki Disease، Idiopathic Pulmonary Fibrosis و Chronic Rhinosinusitis نقش دارند. شایعترین عفونت این باکتری فولیکولیت است.



عوارض بالینی سندرم شوک سمی



High Fever
تب بالا



Headache
سردرد



Vomiting
استفراغ



Diarrhoea
اسهال



Conjunctival reddening
قرمزی ملتحمه



Hypotension
کاهش فشار خون



Skin rashes
راش های پوستی



Kidney failure
نقص کلیوی

مسمومیت غذایی استافیلوککی (Food Poisoning)

استافیلوکک اورئوس از شایعترین عوامل مسمومیت غذایی به علت مصرف مواد خوراکی حاوی آگزوتوکسین (Food Intoxication) است.

عوارض بالینی مسمومیت غذایی

- Nausea تهوع
- Vomiting استفراغ
- Severe abdominal cramp دردهای شکمی شدید
- Diarrhoea اسهال
- Sweating تعریق
- Headache, ... سردرد و....

تشخیص آزمایشگاهی



نمونه برداری (Sampling)

Pus: نمونه چرک از زخم، آبسه و محل سوختگی تهیه می شود.

Nasal Swab: نمونه سواب بینی از حاملین (افراد مشکوک به آلودگی اما بدون علائم بالینی) تهیه می شود.

Food: در موارد مسمومیت غذایی از غذا نمونه برداری می شود.

Blood: در موارد اندوکاردیت و باکتریمی از خون نمونه برداری می شود.

Sputum: در موارد عفونت های مجاری تنفسی تحتانی از خلط نمونه برداری می شود.

تشخیص افتراقی کوکسی های گرم مثبت بر اساس جداول و نمودارهای صفحات 9، 11 و 19 انجام می گیرد.

تست آزمایشگاهی	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. saprophyticus</i>
کواگولاز (روش لام و لوله ای)	مثبت	منفی	منفی
حساسیت به آنتی بیوتیک نووبیوسین	حساس	حساس	مقاوم
تولید اسید از تخمیر مانیتول در محیط مانیتول سالت آگار	مثبت	منفی	منفی
تست فسفاتاز	مثبت	مثبت	منفی
DNase	مثبت	منفی	منفی

استافیلوکک اورئوس به علت تولید رنگدانه کاروتنوئیدی استافیلوگزانتین، پیگمان طلائی ایجاد می کند. تست هیبریداسیون فلورسنت (FISH) با ردیابی پروتئین های اختصاصی در تشخیص افتراقی استافیلوکک اورئوس از سایر گونه ها به کار می رود. جهت تشخیص زیرگونه های استافیلوکک اورئوس از تست های مولکولی DNA مانند PFGE استفاده می شود.

افتراق استافیلوکک از کوکسی های گرم مثبت کاتالاز مثبت

خصوصیات	استاف	میکروکوک	پلانوکوک
بروز دستجات نامنظم	دارد	دارد	دارد
بروز اشکال تترادی	ندارد	دارد	دارد
حرکت	ندارد	ندارد	دارد
کپسول	متغیر	ندارد	ندارد
تنفس	بی هوازی اختیاری	هوازی	هوازی
کاتالاز	مثبت	مثبت	مثبت
رشد در 5% نمک	دارد	دارد	دارد

استافیلوکک های کواگولاز منفی

Coagulase Negative Staphylococci (CoNS)

Staphylococcus epidermidis : از عوامل عفونت پروتزهای داخل عروقی و عفونت مجرای ادراری در مردان مسن می باشد. به همراه استافیلوکک لگودنسیس از عوامل شایع اندوکاردیت و عفونت دریچه های سالم قلب است.

Staphylococcus saprophyticus : عامل عفونت های ادراری مخصوصا در خانم های دارای فعالیت جنسی می باشد. دومین عامل شایع عفونت های سیستیت (التهاب مثانه) و پیلونفریت در خانم های جوان است.

فاکتورهای بیماریزایی استافیلوکک های کواگولاز منفی: آلفا و گاما همولیزین، ژلاتیناز، فاکتور زرده تخم مرغ، سوکسینیک اکسیداز، لیپاز، استراز، فسفاتاز

استافیلوکک های کواگولاز منفی کمتر شایع عبارتند از: *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. cohnii*, *S. lugdunensis*, *S. saccharolyticus*, *S. schleiferi*, *S. simulans* and *S. warneri*

درمان عفونت های استافیلوکوک اورئوس:

در اکثر موارد بنزیل پنی سیلین استفاده می شود. در بیماران حساس به پنی سیلین می توان از متی سیلین، کلوکساسیلین (بتالاکتام های مقاوم به بتالاکتاماز) و ... استفاده کرد. سویه های مقاوم به بتالاکتام ها (Methicillin Resistant) را با ونکومایسین و تایکوپلانین درمان می کنند. سویه های مقاوم به ونکومایسین را با دالفوپریستین - کوینوپریستین یا لاینزولید درمان می کنند. جهت ریشه کنی باکتری در بینی حاملین از باسیتراسین استفاده می شود. واکسن های استافیلوکوک اورئوس هنوز در مرحله آزمایش می باشند. واکسن دو ظرفیتی StaphVAX متشکل از تیپ های 5 و 8 کپسول پلی ساکاریدی استافیلوکوک اورئوس کونژوگه با آگزوتوکسین A نوترکیبی سودوموناس آنروژینوزا در بیماران همو دیالیزی به کار می رود. StaphVAX در فاز سه تحقیقات تولید واکسن شکست خورد. در واکسن سه ظرفیتی TriStaph علاوه بر ترکیبات واکسن StaphVAX، پلی ساکارید سطحی غیر کپسولی 336 استافیلوکوک اورئوس نیز وجود دارد. در واکسن PentaStaph آنتی ژن های استافیلوکوک اورئوس شامل پنج ترکیب اسید تایکوئیک، پلی ساکارید کپسولی تیپ های 5 و 8، توکسین آلفا و لکوتوکسین پنتن و لنتاین سوش های MRSA وجود دارد.

مقاومت آنتی بیوتیکی استافیلوکوک اورئوس:

بتالاکتاماز پلاسمیدی که بیشتر توسط ترانسداکشن و گاهی توسط کونژوگاسیون انتقال می یابد عامل مقاومت باکتری به اکثر پنی سیلین ها است. مقاومت به پنی سیلین های مقاوم به بتالاکتاماز مانند نفیسیلین، متی سیلین و آگراسیلین تحت کنترل جایگاه ژنی (Cassette) کروموزومی *mecA* (*SCCmec*) است. ژن *mecA* یک PBP با میل ترکیبی پایین به اتصال با پنی سیلین ها را کد می کند (PBP2a) و سبب مقاومت آنتی بیوتیکی می شود. 12 نوع *SCCmec* شناسایی شده است که انواع I، II و III در سوش های عامل عفونت های بیمارستانی و نوع IV با مقاومت کمتر و تمایل بیشتر به انتقال، در سوش های CA-MRSA وجود دارد. استافیلوکوک اورئوس دارای سویه های حساس به ونکومایسین (MIC: 2 µg/mL)، دارای مقاومت بینابینی (*S. aureus* VISA: vancomycin-intermediate) (MIC: 4-8 µg/mL) و مقاوم (VRSA: 5) (*aureus* vancomycin-resistant) (MIC: 16 µg/mL) می باشد. مکانیسم مقاومت در سویه های VISA به علت افزایش سنتز دیواره سلولی و جایگزینی آن می باشد که با مکانیسم مقاومت در سویه های VRSA (بعلت عملکرد آنزیم های ژن *vanA* انتروککی) متفاوت است. سویه های VISA را با آگرازولیدون (لاینزولید) و کوینوپریستین-دالفوپریستین درمان می کنند. مقاومت پلاسمیدی در استافیلوکوک اورئوس نسبت به نتراسایکلین، اریترومایسین و آمینوگلیکوزیدها شایع است. سویه های استافیلوکوک اورئوس دارای تحمل دارویی، عامل موارد مزمن اندوکار دیت مقاوم به درمان آنتی بیوتیکی هستند. در این سویه ها فعالیت آنزیم های اتولیتیک دیواره سلولی باکتری کاهش می یابد.

تنظیم بیان ژن های وایرولانس استافیلوکوک اورئوس:

سیستم دوجزئی *agr* (accessory gene regulator): در تنظیم بیان ژن های مرتبط با Quorum Sensing، ادهسین ها (Protein A, Coagulase, Fibronectin Binding Protein) و تولید توکسین هایی مانند TSST-1 نقش دارد.

سیستم دوجزئی *sae* (*S. aureus* exoproteins): در تنظیم بیان آلفا توکسین، بتا همولیزین و کوآگولاز نقش دارد.

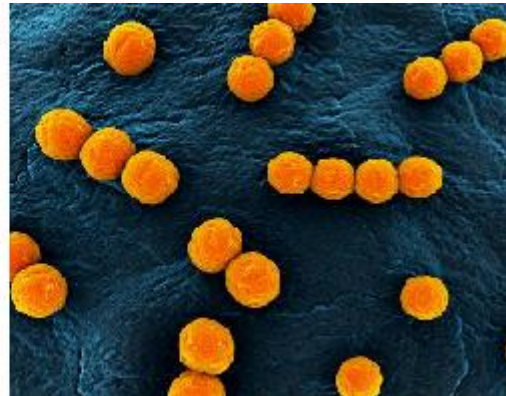
سیستم دو جزئی *srrAB* (*staphylococcal* respiratory response): در تنظیم بیان فاکتورهای بیماریزایی متاثر از اکسیژن نقش دارد.

سیستم دو جزئی *arISR* (autolysis-related locus sensor): در تنظیم فعالیت اتولیزی باکتری و کاهش بیان ژن های لوکوس *agr* نقش دارد (برخلاف پروتئین های لوکوس *sar* که سبب افزایش بیان ژن های لوکوس *agr* می شوند).

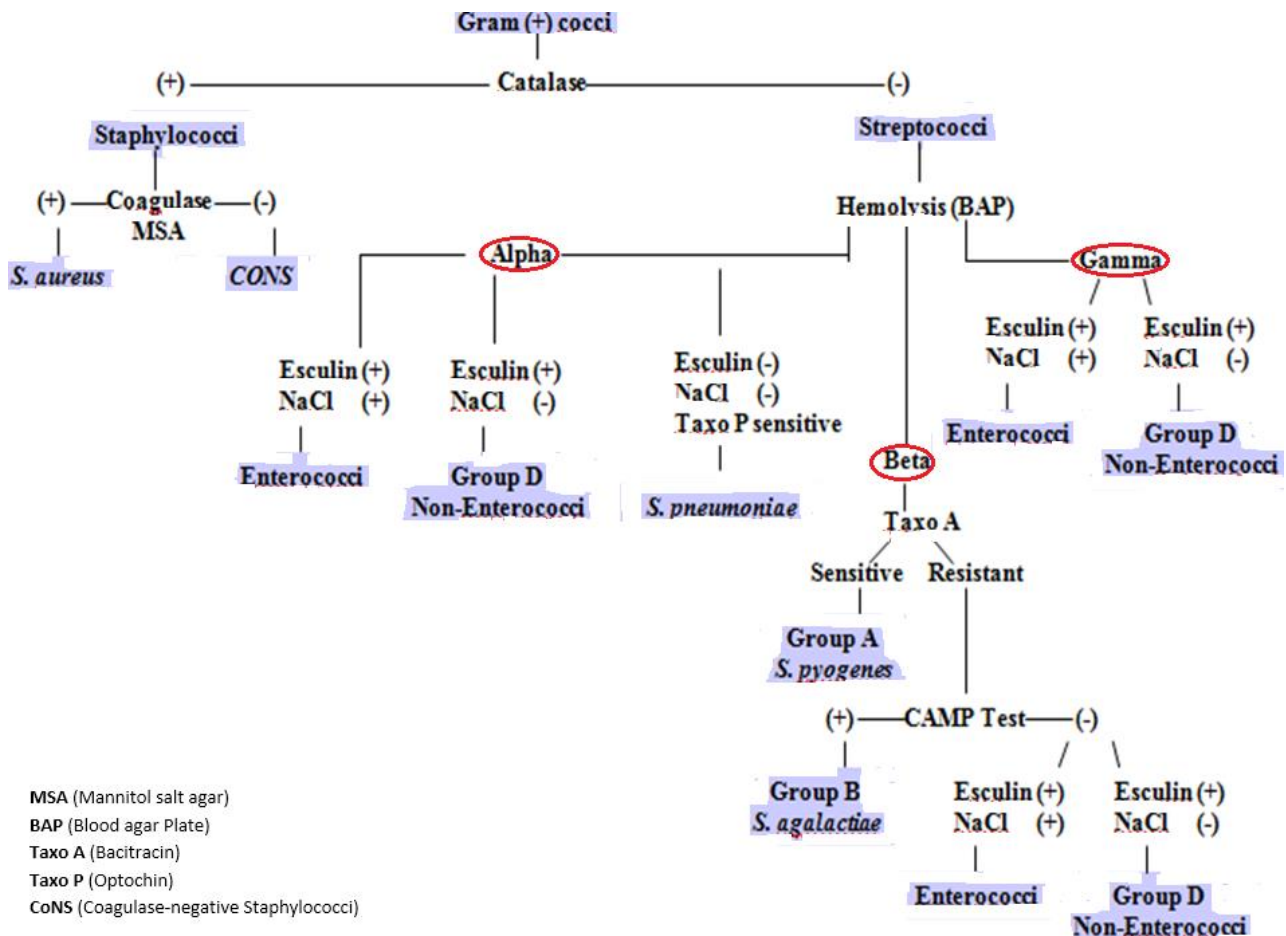
سیستم دوجزئی *lytRS* (Autolysis): در تنظیم فعالیت اتولیزی باکتری نقش دارد.

استرپتوکوک *Streptococcus*

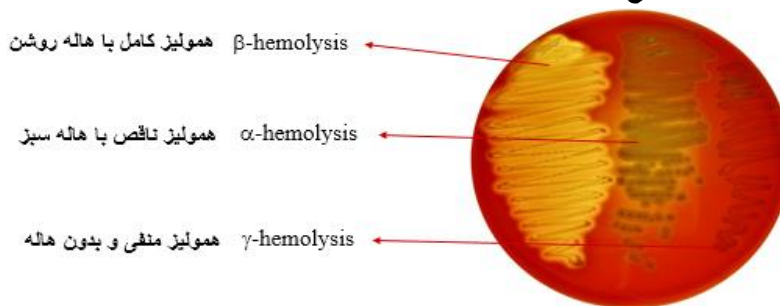
Scientific classification	
Domain:	Bacteria
Phylum:	Firmicutes
Class:	Bacilli
Order:	Lactobacillales
Family:	Streptococcaceae
Genus:	<i>Streptococcus</i>
	Rosenbach, 1884



طبقه بندی استرپتوکوک ها بر اساس تست های آزمایشگاهی

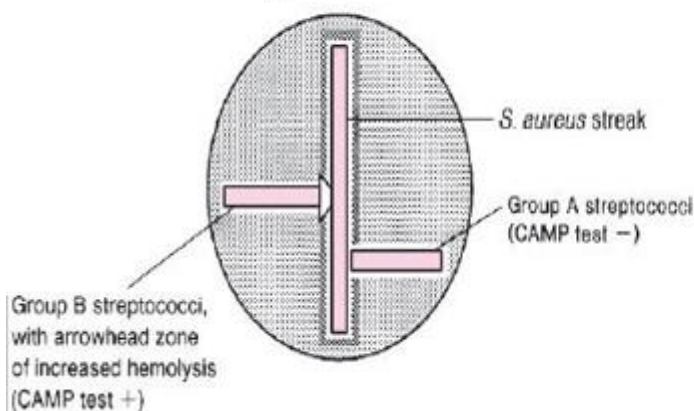


انواع همولیز باکتری ها بر روی محیط کشت بلاد آگار



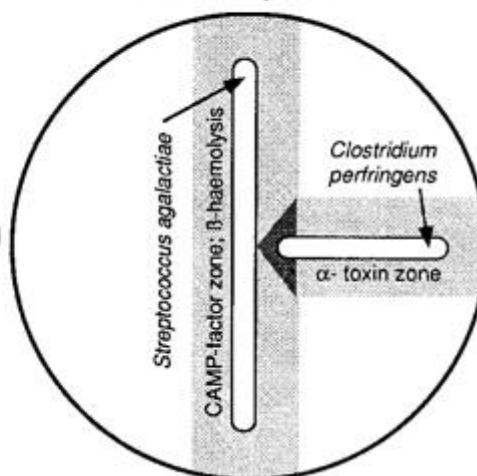
CAMP Test

تست کمپ



Reverse CAMP Test

تست کمپ معکوس



در تست کمپ کشت باکتری های استرپتوکوک آگالاکتیه، لیستریا مونوسایتوزنز و لیستریا سیلیگری (*L. seeligeri*) دارای فاکتور پروتئینی CAMP (Christie-Atkins-Munch-Petersen) بر روی بلاد آگار و عمود بر خط کشت باکتری های دارای آلفا توکسین (استافیلوکک اورئوس) سبب هم افزایی اثر همولیز و ایجاد هاله همولیز بزرگ و مثلثی شکل در محل تلاقی خطوط کشت باکتری ها می شود. همچنین این اثر هم افزایی سبب هیدرولیز هیپورات سدیم نیز خواهد شد. کشت لیستریا ایوانوی (*L. ivanovii*) در مجاورت ردوکوکوس اکوئی نیز تست کمپ مثبت است. در اثر کشت باکتری های دارای آلفا توکسین (کلستریدیوم پرفرنژنس) عمود بر خط کشت باکتری های دارای فاکتور کمپ (استرپتوکوک آگالاکتیه) تست کمپ معکوس رخ می دهد. در تست کمپ با استفاده از باکتری دارای آلفا توکسین وجود فاکتور کمپ در باکتری مجهول بررسی می شود اما در تست کمپ معکوس با استفاده از باکتری دارای فاکتور کمپ وجود آلفا توکسین در باکتری مجهول بررسی می شود. برخی باکتری ها (مانند استافیلوکک اورئوس و کلستریدیوم پرفرنژنس) که دارای همولیزین هایی با قدرت متفاوت هستند (آلفا توکسین و بتا توکسین) در اثر کشت بر روی بلاد آگار نوعی همولیز دوگانه ایجاد می کنند که مرکز بتا همولیز و اطراف آن آلفا همولیز است.

طبقه بندی لانسفیلد (Lancefield) استرپتوکوک ها

- Group A** *S. pyogenes* ترکیب آنتی ژن لانسفیلد آن Rhamnose- N –acetylglucosamine می باشد.
- Group B** *S. agalactiae* ترکیب آنتی ژن لانسفیلد آن Rhamnose-glucosamine می باشد.
- Group C** *S. equi* ترکیب آنتی ژن لانسفیلد آن Rhamnose- N –acetylgalactosamine می باشد.
- Group D** *Enterococcus* ترکیب آنتی ژن لانسفیلد آن Glycerol teichoic acid با D – آلانین و گلوکز می باشد.
- Group F** *S. anginosus* ترکیب آنتی ژن لانسفیلد آن Glucopyranosyl- N –acetylgalactosamine می باشد.

استرپتوکوک های قابل طبقه بندی

(بسیار شایع) A, B, D و (کمتر شایع) C, G, F

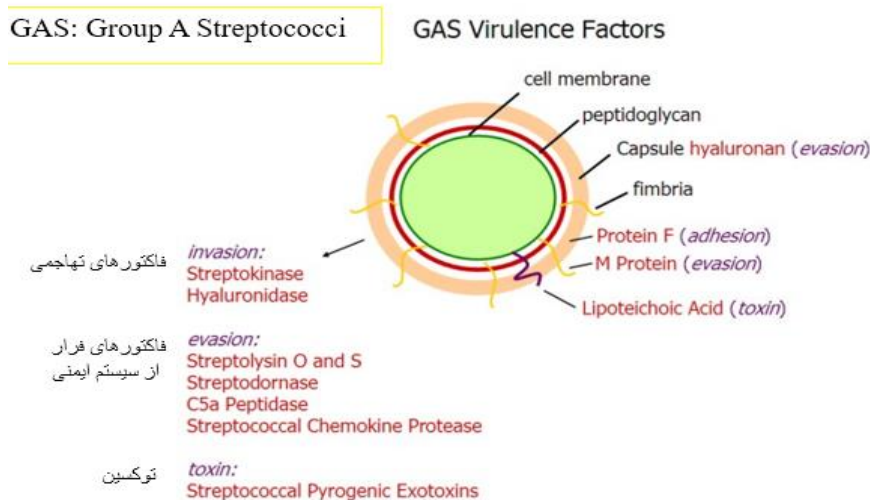
استرپتوکوک های غیر قابل طبقه بندی

S. pneumoniae, Viridans streptococci, S. mutans

بر اساس آنتی ژن کربوهیدرات C در دیواره سلولی استرپتوکوک ها تقسیم بندی لانسفیلد انجام می شود. در برخی از گروه های لانسفیلد تنها یک گونه استرپتوکوک (مانند گروه A که تنها استرپتوکوک پیوژنز در آن قرار دارد) و در برخی چندین گونه وجود دارد. برخی از استرپتوکوک ها فاقد آنتی ژن C بوده (مانند استرپتوکوک پنومونیه) و یا داری چندین نوع آنتی ژن C می باشند (مانند استرپتوکوک های وایریدنس) که در گروه بندی لانسفیلد قابل طبقه بندی نیستند. اخیرا کاوامورا بر اساس توالی 16s rRNA جنس استرپتوکوک را به شش گروه اصلی شامل پیوژنیک، میتیس، بوویس، سالیواریوس، آنژینوسوس و موتانتس تقسیم کرده است.

فاکتورهای بیماری‌زایی استرپتوکوک پیوژنز

Virulence Factors



استرپتوکوک پیورنز *Streptococcus pyogenes*

1) اجزاء ساختمانی:

M protein : به اسید و گرما مقاوم است. در گروه های A، C و G استرپتوکوک وجود دارد. با اتصال به C3b، C4b و فاکتور H مانع از اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز باکتری می شود. به فیبرینوژن، پلاسمینوژن و گیرنده های CD46 متصل می شود و در ورود باکتری به سلول میزبان با مکانیسم Zipper Like نقش دارد.

Adhesion : لیپوتایکونیک اسید عامل اتصال غیر اختصاصی به سلول میزبان است. پروتئین F سبب اتصال اختصاصی به فیبرونکتین سلول های پوششی گلو می شود و به همراه پروتئین M به صورت کمپلکس بر روی لیپوتایکونیک اسید قرار دارند. پروتئین سطحی (G-related Alpha 2M-Binding) GRAB سبب مقاومت باکتری به آنزیم های پروتئولیتیک میزبان می شود.

Hyaluronic acid capsule : اسید هیالورونیک ساختار باکتری ترکیبی از آن استیل گلوکز آمین و گلوکورونیک اسید می باشد. این ساختار مانع از فاگوسیتوز باکتری می شود و عامل اتصال باکتری به گیرنده های CD44 سلول حلق است.

C-carbohydrates : مانع از فعال شدن لیزوزیم و تخریب دیواره باکتری می شود.

ماده ی T : در بیماریزایی نقشی ندارد. به اسید و گرما حساس است. پروتئین R نیز یک آنتی ژن سطحی است.

ماده ی P : از جنس نوکلئوپروتئین که قسمت اعظم ساختار استرپتوکوک را شامل و توسط قلیای ضعیف استخراج می شود.

2) آنزیم ها:

Streptokinase: با فعالسازی پلاسمینوژن سبب حل شدن لخته خون می شود.

Streptodornase: یک DNase است که و با حل کردن DNA مانع از به دام افتادن و کشته شدن باکتری توسط سرین پروتئاز نوتروفیلی متصل به شبکه DNA خارج سلولی و آزاد می شود.

C5a peptidase: با شکستن C5a مانع از کموتاکسی و ورود نوتروفیل ها به محل عفونت می شود.

3) توکسین ها:

Pyrogenic: تولید توکسین تب زا (Spe: Streptococcal Pyrogenic Exotoxins) یا اریتروژنیک وابسته به فاز لیزوژنیک است و بعنوان یک سوپر آنتی ژن با تحریک ماکروفاژها و لنفوسیت های T کمک کننده، سبب آزاد سازی سایتوکاین های تب زا، راش در مخرمک و علائم سندروم شبه شوک سمی می شود. نوع SpeB بعنوان پروتئاز با شکستن IgG اپسونین کننده مانع از فاگوسیتوز می شود. توکسین اریتروژنیک در گروه های C و G لانسیفیدی نیز تولید می شود.

Streptolysin: دارای دو نوع S و O است. نوع S کاردیوتوکسیک و غیرآنتی ژنیک بوده که سیستم ایمنی را تحریک نمی کند. همچنین مقاوم به اکسیژن بوده اما توسط کلاسترول غیرفعال می شود. نوع O آنتی ژنیک است و آنتی بادی ضد آن در تست تشخیص سرولوژیک کاربرد دارد (ASO: Antistreptolysin O). استرپتولایزین ها باعث تخریب گلبول های قرمز و سفید، پلاکت ها، نوتروفیل ها و ارگانل های داخل سلولی می شوند.

بیماری های عفونت استرپتوکوک پیورژنز

بیماری های سطحی (توسط گروه های A، C و G)

Pharyngitis (گلو درد چرکی)، Skin & Soft tissue، Erysipelas (باد سرخ)، Impetigo (زرد زخم) و Vaginitis

بیماری های عمقی و تهاجمی

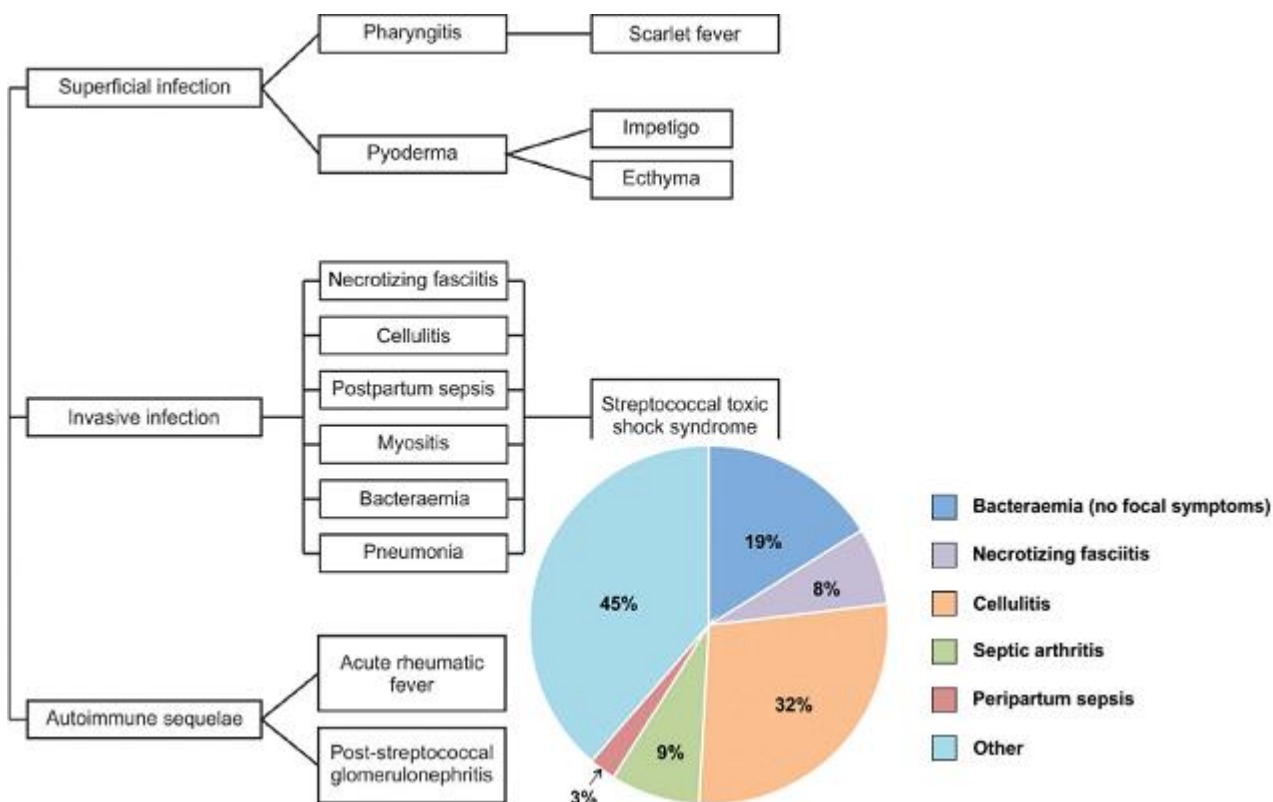
Bacteremia، Necrotizing fasciitis، Deep soft tissue، Cellulitis (عفونت بافت نرم)، Myositis (عفونت عضلات)، Puerperal sepsis (تب نفاسی)، Meningitis، Pericarditis، Post-partum Sepsis، Pneumonia، Arthritis (سپسیس پس از زایمان) و

بیماری های بواسطه تاثیر توکسین

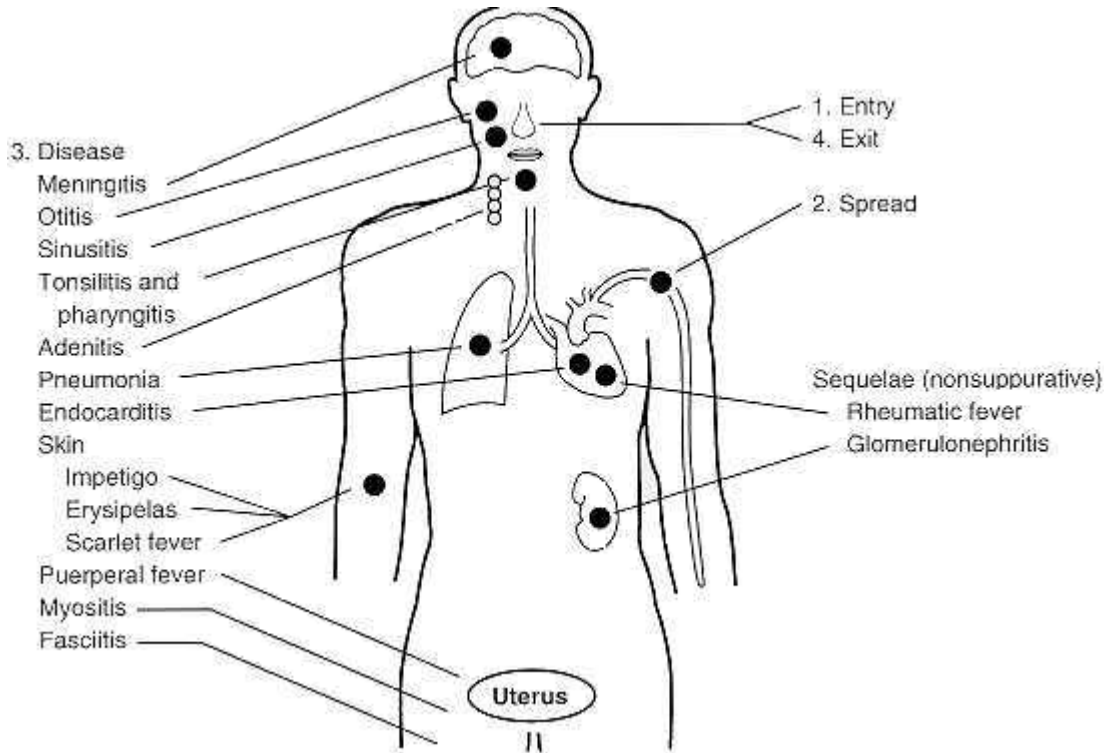
Scarletina (تب مخمکی)، Toxic Shock-like Syndrome (سندروم شبه شوک سمی که عامل آن سوش های تولید کننده توکسین های SpeA، SpeC، سروتایپ 1 پروتئین M و کپسول اسید هیالورونیک می باشد)

عفونت ثانویه غیر چرکی و بواسطه سیستم ایمنی (اتوایمن)

Rheumatic Fever و Glomerulonephritis



مراحل عفونت و بیماری های استرپتوکوک پیوژنز



علامت تب مخملکی **Scarlet fever**

رائش پوستی (Pastia lines)



زبان توت فرنگی
Strawberry Tongue



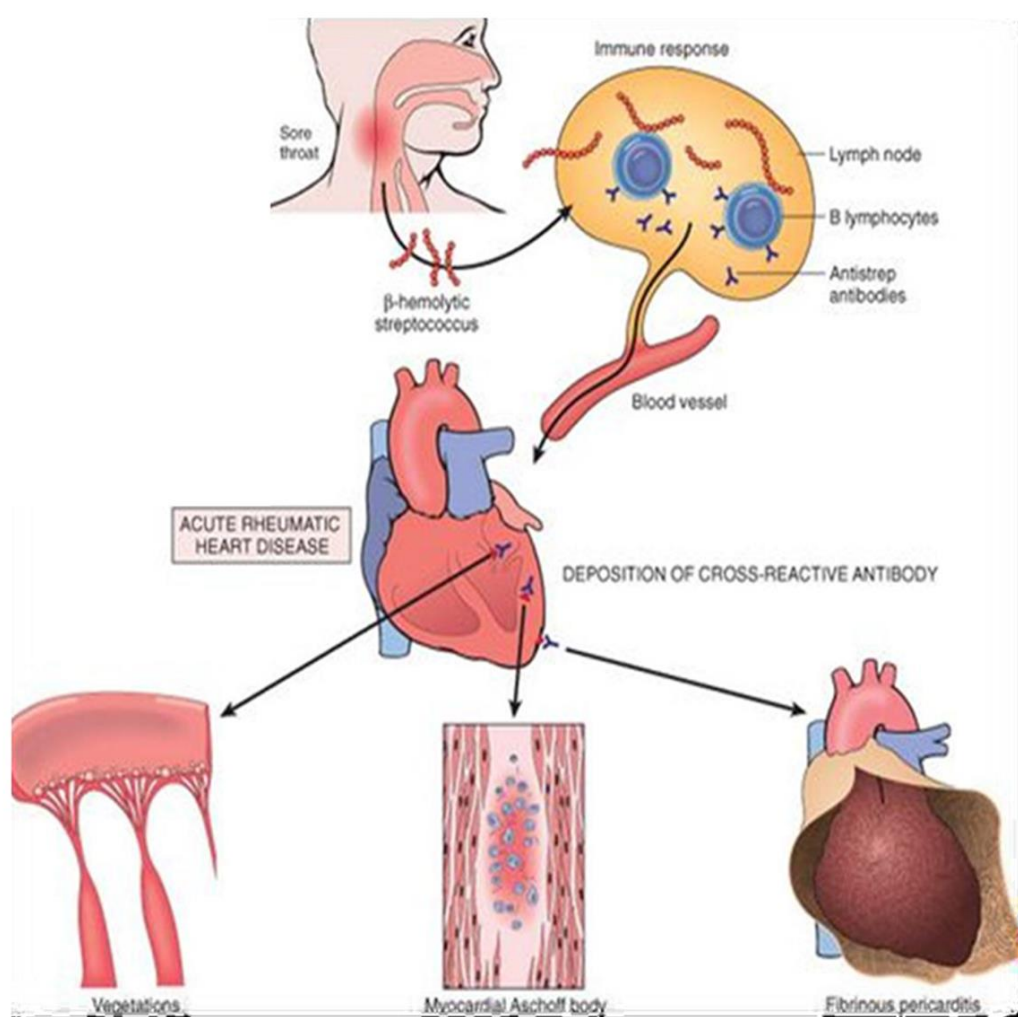
انواع زخم باکتریایی

زرد زخم تاولی بخت استرپتوکوک
Bullous Impetigo



زرد زخم غیر تاولی بخت استرپتوکوک
Impetigo





فرایند بیماری اتوایمن تب روماتوئید استرپتوکوکی: پروتئین های M دیواره سلولی استرپتوکوک پیوژنز مشابه پروتئین های قلب انسان است، در نتیجه سیستم ایمنی به هنگام مواجهه با باکتری علیه قلب نیز آنتی بادی می سازد و در گشاد شدن دریچه سه لته، ایجاد سندروم سیدنهام کره (اختلال در سیستم عصبی حرکتی)، ایجاد اجسام آشوف به شکل ندول هایی متشکل از لنفوسیت های T، پلازما سل ها و ماکروفاژها در بافت عضلانی قلب و سخت شدن بافت اطراف قلب نقش دارد.

تست های آزمایشگاهی مورد استفاده در افتراق استرپتوکوک های بتاهمولیتیک

تست کمپ	حساسیت به باسیتراسین	نوع همولیز	گونه
منفی	حساس	بتا	<i>S. pyogenes</i>
مثبت	مقاوم	بتا	<i>S. agalactiae</i>

تست های آزمایشگاهی مورد استفاده در افتراق استرپتوکوک های آلفا همولیتیک

گونه	نوع همولیز	حساسیت به اپتوچین	حلالیت در صفرا	تخمیر اینولین
<i>S. pneumoniae</i>	آلفا	حساس ≥ 14 mm قطر هاله عدم رشد	حل میشود	منفی
<i>Viridans strep</i>	آلفا	مقاوم ≤ 13 mm قطر هاله عدم رشد	حل نمی شود	مثبت

تست های سرولوژیک تشخیص عفونت های استرپتوکوکی

ASOT) Anti-Streptolysin O titer: در تشخیص عفونت های اتوایمن استرپتوکوکی متعاقب گلودرد چرکی و عفونت های جلدی بکار می رود.

Anti-DNase: در تشخیص عفونت های جلدی بسیار مفید است.

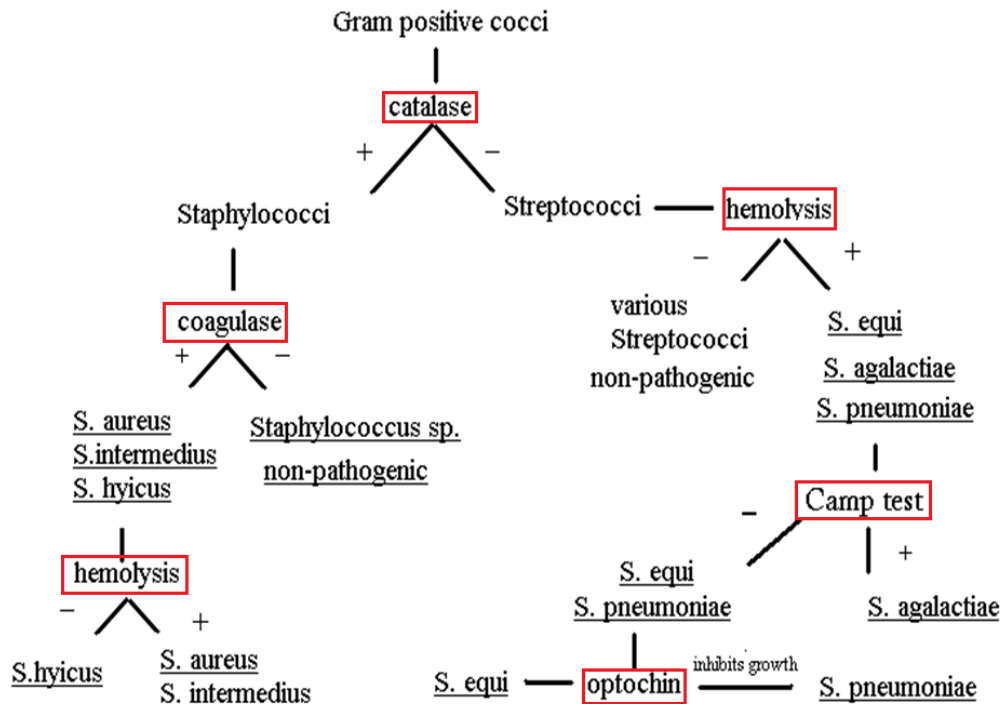
درمان

Penicillin G: داروی انتخابی (استرپتوکوک پیوژنز تنها باکتری است که همچنان عفونت های آن در تمامی موارد به درمان پنی سیلین جواب می دهد)

Erythromycin: داروی جایگزین در افراد حساس به پنی سیلین

در افرادی که از تب روماتوئید رنج می برند، 1.2 میلیون واحد از پنی سیلین G بصورت داخل عضلانی هر 3 تا 4 هفته یک بار و با در موارد شدید هر روز تجویز می شود. پنی سیلین خوراکی و سولفانامید خوراکی نیز در موارد خفیف تر بیماری می تواند تجویز شود. درمان فارنزیت استرپتوکوکی باید حداکثر تا 10 روز پس از شروع علائم بالینی انجام شود.

طبقه بندی کوکسی های گرم مثبت بر اساس تست های آزمایشگاهی



تشخیص افتراقی گروه های لانسفید استرپتوکوک ها

Organism	Hemolysis	Bacitracin	SXT	Camp	Hippurate	Lap	PYR	Bile esculin	6.5%NaCl	Optochin	Bile solubility
Group A streptococci	β	S	R	-	-	+	+	-	-	R	-
Group B streptococci	β , none	R	R	+	+	+	-	-	V	R	-
Group C,G & F streptococci	β	V	S	-	-	+	-	-	-	R	-
Group D Enterococci	α , β , none	R	R	-	V	+	+	+	+	R	-
Other Group D streptococci	α , none	R	S	-	-	+	-	+	-	R	-
Viridans streptococci	α , none	V	S	-	V	+	-	V	-	R	-
Pneumococci	α	V	S	-	-	+	-	-	-	S	+

PYR: L-pyrrolidonyl- β -naphthylamide

SXT: Sulfamethoxazole-Trimethoprim

lap: Leucine Aminopeptidase

استرپتوکوک آگالاکتیه *Streptococcus agalactiae*

استرپتوکوک آگالاکتیه که در گروه B لانسفیلد (GBS) قرار دارد جزء فلور نرمال مجاری تحتانی دستگاه گوارش است. یک باکتری دیپلوکک، کاتالاز منفی، غیرمتحرک و همولیز بتا است. این باکتری تست CAMP و هیدرولیز هیپورات سدیم مثبت است اما به صفر حساس است (برخلاف انتروکوک). عامل اصلی سپسیس و مننژیت نوزادان است. این باکتری در مجاری تناسلی 20 درصد خانم ها وجود دارد. هنگام زایمان و عبور نوزاد از کانال زایمانی، منجر به آلودگی نوزاد و ایجاد عفونت خونی، مننژیت، پنومونی و دیسترس تنفسی در ماه اول تولد می شود که در 20 درصد موارد کشنده و در 30 تا 50 درصد موارد تولد نوزاد با وزن پایین و آسیب مغزی را به همراه دارد. تشخیص خطر ابتلای نوزادان، با کشت سواب واژن و رکتوم از زنان باردار در هفته 35 تا 37 حاملگی در محیط کشت غنی شده و انتخابی Todd Hewitt براث صورت می گیرد. تایید کلونی های استرپتوکوک آگالاکتیه با تست CAMP در بلاد آگار و تست آگلوتیناسیون لاتکس با آنتی سرم GBS انجام می گیرد. همچنین جهت تایید کلونی های استرپتوکوک آگالاکتیه می توان از محیط کشت گرانادا آگار (کلونی صورتی قرمز رنگ) و یا کروموژنیک آگار (کلونی طوسی رنگ) استفاده کرد. انجام کمپروپروفیلاکسی با پنی سیلین در این دوره از بارداری تا 4 ساعت قبل از زایمان در زنان حامل باکتری توصیه می شود. ایجاد عفونت در هفته اول تولد نوزاد، تهاجم اولیه نام دارد که منجر به سپتی سمی همراه با پنومونی می شود. عفونت نوزاد پس از هفته ی اول تولد تا سه ماهگی، تهاجم تاخیری نام دارد که به صورت سپتی سمی همراه با مننژیت بروز می یابد. این باکتری در گاو عامل ماستیت (ورم پستان) است.

فاکتورهای بیماریزایی استرپتوکوک های گروه B

کپسول پلی ساکاریدی غنی از اسید سیالیک بعنوان مهمترین فاکتور بیماریزایی، ضد فاگوسیتوز است و مانع از اتصال C3b به سطح باکتری، مانع از فعالسازی مسیر آلترناتیو سیستم کمپلمان و مانع از اپسونیزاسیون باکتری می شود. پروتئین بتا C با اتصال به قسمت Fc آنتی بادی IgA و فاکتور H مانع از اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز باکتری می شود. پروتئین های متصل شونده به فیبرینوژن (FbsA و FbsB)، پروتئین متصل شونده به لامینین (Lmb)، پیلی نوع یک و پیلی نوع 2a در اتصال باکتری به سلول های میزبان نقش دارند. پروتئین آلفا C (مقاوم به تریپسین و دارای تغییرات آنتی ژنی) با اتصال به گلیکوزآمینوگلیکان سطح سلول های میزبان و بازآرایی اکتین وابسته به Rho GTPase، سبب نفوذ باکتری به سلول و تهاجم باکتری می شود. فاکتور CAMP بعنوان توکسین سبب سوراخ شدن غشای سلول میزبان می شود و همچنین به قسمت Fc آنتی بادی IgA و IgG متصل می شود و در فاگوسیتوز اختلال ایجاد می کند. C5a پپتیداز، همولیزین بتا (سیتولیزین و سوراخ کننده غشا) و هیالورونیداز نیز از دیگر فاکتورهای بیماریزایی این باکتری ها می باشند.

استرپتوکوک پنومونیه (پنوموک) *Streptococcus pneumoniae*

آنتی ژن های سطحی

اسید تایکونیک: پلیمری از فسفوکولین، گالاتوزآمین، گلوکز، فسفات، ریبتول و تری اکسی دی آمینو هگزوز می باشد. فسفوکولین عملکرد اصلی آنتی ژنیک را دارد که باعث آگلوتینیشن پنوموک می شود. فسفوکولین به گیرنده فاکتور فعالسازی پلاکتی (Platelet-Activating Factor) در سطح سلول های اپیتلیال متصل می شود.

پلی ساکارید C: آنتی ژن اختصاصی گونه است که در واکنش با (C Reactive Protein) CRP باعث فعال شدن مسیر کمپلمان و فاگوسیتوز می شود.

آنتی ژن F (Forssmann): همان کمپلکس لیپوتایکونیک اسید حاوی پلی ساکارید C است که به لیپید غشاء متصل است.

کپسول پلی ساکاریدی: دارای 91 نوع است. که مانع از اتصال جزء C3b کمپلمان به سطح باکتری و در نتیجه مانع از فاگوسیتوز می شود. پلی ساکارید کپسولی در ساخت واکسن کونژوگه پنوموک بکار می رود.

پروتئین سطحی A (PspA): مانع از فعال شدن مسیر آلترناتیو کمپلمان و عملکرد سیستم کمپلمان می شود.

پروتئین سطحی C (CbpA/PspC): یا پروتئین A متصل به کولین که باعث اتصال باکتری به گیرنده های ان-استیل هگزوز آمین گالاتوز سطح سلول های مخاطی می شود. به IgA، فاکتور H و جزء سوم کمپلمان نیز متصل می شود.

آنتی ژن سطحی A (PsaA): لیوپروتئینی سطحی که در ترکیب با یون های منگنز و روی در اتصال باکتری نقش دارد.

لیوپروتئین جذب آهن A (PiaA/PiuA): جزء سیستم ABC جذب آهن و انتقال آهن است.

پروتئین G متصل به کولین (CbpG): با تجزیه ماتریکس خارج سلولی میزبان، در ایجاد شرایط اتصال باکتری نقش دارد.

پیلی: در تهاجم باکتری و ممانعت از فاگوسیتوز نقش دارد.

توکسین ها

پنومولیزین O (Ply): یک پروتئین 53 کیلودالتونی سیتولیتیک که سلول های یوکاریوتی حاوی کلسترول در غشاء را لیز می کند (مانند سلول های اپیتلیوم تنفسی). سبب فعال شدن کمپلمان و ترشح سایتوکاین های پیش التهابی می شود.

اتولیزین (Lyta): تحت تاثیر عوامل فعال کننده سطحی (مانند دترجنت ها) و سایر عوامل ضد میکروبی فعال شده و مانع از سنتز دیواره سلولی باکتری می شود. همچنین سبب آزاد سازی پپتیدوگلیکان، پروتئازهای سمی و پنومولیزین می شود.

آنزیم ها

نورآمینیداز (NanA/NanB): ان استیل نورامینیک اسید موجود در اسید سیالیک سطح سلول های پوششی مجاری حلق بینی را تخریب می کند و گیرنده های اختصاصی سطح سلول میزبان را در معرض اتصال باکتری قرار می دهد.

پروتئاز: آنتی بادی های IgG, IgM و IgA1 ترشعی را تخریب می کند.

هیالورونات لیاز (Hyal): هیالورونان و کندرویتین سولفات ماتریکس خارج سلولی را تخریب می کند.

انولاز: به فیبرونکتین بافت میزبان متصل می شود.

بیماری های پنوموک

بیماری های غیر تهاجمی

Acute otitis media
Sinusitis
Conjunctivitis
Bronchitis
Pneumonia

بیماری های تهاجمی

Bacteremia
Bacteremic pneumonia / empyema
Meningitis
Sepsis
Peritonitis
Arthritis / osteomyelitis

در بیماری های تهاجمی، باکتری به مایعات بدن مانند خون و مایع مغزی نخاعی وارد شده و در بدن منتشر می شود. پنوموک به همراه مایکوپلاسما پنومونیه از عوامل باکتریایی Bullous Myringitis (تاول پرده صماخ) می باشند.

درمان عفونت های پنوموک

در سویه های حساس به پنی سیلین و موارد شدید بیماری، پنی سیلین و در موارد خفیف بیماری، آموکسی سیلین تجویز می شود. برای سویه های مقاوم به پنی سیلین نسل سوم سفالوسپورین ها (مانند سفتریاکسون) تجویز می شود. در سویه های بسیار مقاوم به درمان آنتی بیوتیکی و در مواردی که عفونت زندگی شخص را تهدید کند ونکومايسين تجویز می شود.

واکسن پلی ساکاریدی پنوموک: واکسن PPSV23 متشکل از 23 نوع آنتی ژن پلی ساکاریدی کپسول پنوموک است. واکسن در افراد با سن بالای 65 سال و افراد در معرض خطر بیماری های پنوموکی تجویز می شود. این واکسن به علت نقص ایمنی در کودکان با کمتر از 2 سال سن تجویز نمی شود. 60 تا 70 درصد در پیشگیری از بیماری های تهاجمی پنوموک موثر است اما در پیشگیری از موارد پنومونی پنوموکی چندان موثر نیست.

واکسن کونژوگه پنوموک: واکسن PCV13 متشکل از 13 نوع آنتی ژن پلی ساکاریدی کپسول پنوموک است که جهت افزایش ایمنی زایی به توکسوئید دیفتری (CRM₁₉₇) کونژوگه شده است و در کودکان کمتر از 5 سال سن و سالخوردگان بالای 65 سال سن تجویز می شود. واکسن های PCV7 (Prevnar) و PCV10 (Synflorix) نیز موجود است.

تشخیص آزمایشگاهی پنوموкок

مشاهده میکروسکوپی: در مشاهده میکروسکوپی پس از رنگ آمیزی گرم از نمونه بالینی، پنوموкок ها بصورت گرم مثبت، دیپلوкок نوک تیز (Lancet) به همراه تعداد زیادی سلول چرکی مشاهده می شود.

واکنش کوالانگ (Quelling): روش تست کوالانگ یا تورم کپسولی اولین بار توسط نوفلد تشریح شد. در این روش بر روی اسلاید، نمونه خلط را با آنتی سرم حاوی آنتی بادی های ضد آنتی ژن های کپسولی پنوموкок مخلوط و به آن محلول متیلن بلو اضافه می کنیم. کپسول باکتری متورم و قابل مشاهده می شود (همانند کلبسیلا، مننگوкок و هموفیلوس).

ردیابی آنتی ژنی: ردیابی آنتی ژن های کپسولی پنوموкок در نمونه های خون، مایع مغزی نخاعی و ادرار با روش های آگلوتیناسیون لاتکس غیرفعال، ایمونوالکتروفورز و کواگلوتیناسیون انجام می شود.

کشت: جهت کشت نمونه بالینی از آگار خون گوسفند یا اسب (بلاد آگار) استفاده می کنیم. اسید لاکتیک حاصل از تخمیر قندها سبب لیز باکتری می شود.

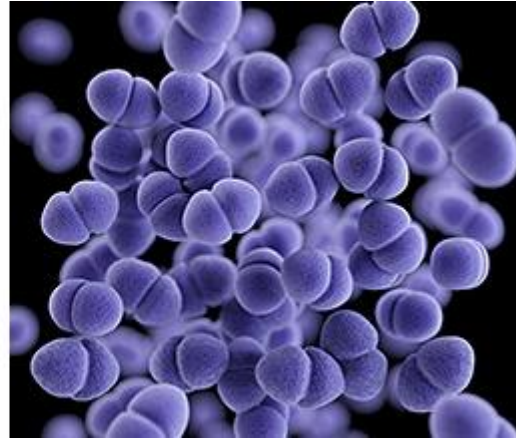
تلقیح به حیوانات: نمونه بالینی را داخل صفاق موش تلقیح می کنیم.

سرولوژی: در تشخیص سرولوژی از تست های رسوب کمپلکس آنتی ژن آنتی بادی و آگلوتیناسیون استفاده می کنیم.

استرپتوкок موتانس: این باکتری فلور حفره دهان انسان می باشد. 25 گونه از استرپتوкок های دهانی تاکنون کشف شده اند. این باکتری با تخمیر سوکروز و تولید اسید لاکتیک به مینای دندان آسیب می رساند. بوسیله گلوکزیل ترانسفراز (Gtf) و فروکتوزیل ترانسفراز (Ftf)، ساکارز را تجزیه و دکستران (پلیمر گلوکز) و لوان (پلیمر فروکتوز) ایجاد می کند که در ادامه منجر به تشکیل بیوفیلم و پلاک دندان می شود. پلاک دندان در سه مرحله تشکیل می شود. ابتدا یک غشاء نازک (Pellicle) از جنس لیپوپروتئین بر روی مینای دندان ایجاد می شود. سپس با اتصال باکتری به سطح این غشای نازک (Cell-to-Surface) کلونیزاسیون اولیه رخ می دهد. در نهایت از طریق ارتباط سلول به سلول بین باکتری ها، کلونیزاسیون نهایی و انباشته شدن باکتری های دیگر (Aggregation) بیوفیلم تشکیل شده و با تولید اسید پوسیدگی دندان رخ می دهد. تشکیل بیوفیلم در پلاک دندان طی 4 مرحله است: 1) اتصال اولیه مستقل از سوکروز (2 تجمع و انباشتگی سلول های باکتریایی (3) تداوم کلونیزاسیون وابسته به سوکروز و (4) بلوغ بیوفیلم. پروتئین سطحی WapA در تجمع باکتری و ایجاد بیوفیلم نقش دارد. پروتئین SapP نیز بعنوان یک ادهسین در اتصال باکتری نقش دارد. استرپتوкок موتانس سبب تولید گلوکان های نامحلول از سوکروز می شود که پروتئین های سطحی متصل شونده به گلوکان (Gbp) به آنها متصل می شوند. آنزیم (Glycogen Branching Enzyme) GlgR در جذب و ذخیره پلی ساکاریدها در داخل باکتری نقش دارد. این باکتری به خوبی شرایط اسیدی را تحمل می کند (Aciduricity). ژن های *ffh* (fifty-four homologue)، *dgk* (diacylglycerol kinase) و اندونوکلئاز *apurinic-apyrimidinic* در مقاومت باکتری به شوک اسیدی و *GbpB/SagA* (Glucan-binding protein B) در مقاومت به شوک اکسیداتیو نقش دارند.

انتروکوک *Enterococcus*

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Division:	Firmicutes
Class:	Bacilli
Order:	Lactobacillales
Family:	Enterococcaceae
Genus:	<i>Enterococcus</i> (ex Thiercelin & Jouhaud 1903) Schleifer & Kilpper-Bälz 1984



انتروکوک یک کوکسی گرم مثبت و کاتالاز منفی می باشد. قبلا جزء گروه D لانسفیلد طبقه بندی می شد (استرپتوکوک بویس و استرپتوکوک گالولیتیکوس که در گروه D لانسفیلدی قرار دارند عامل اندوکاردیت، پولیپ و سرطان کولون می باشند). جایگاه آن مجاری گوارشی است. توانایی رشد در 10 تا 45 درجه سانتی گراد را دارد. توانایی رشد در حضور 6.5 درصد نمک و PH 4.6 تا 9.9 را دارد. قادر به هیدرلیز اسکولین در حضور 40 درصد صفرا می باشد (اسکولین یک گلیکوزید است که از پوست درخت شاه بلوط استخراج می شود). تست پیرولیدونیل آریل آمیداز در انتروکوک (PYR: L-pyrrolidonyl arylamidase) مثبت است (برخلاف پنوموکوک). بعنوان یک باکتری فرصت طلب در عفونت های بیمارستانی مانند UTI نقش دارد. به بسیاری از آنتی بیوتیک ها مقاوم است. آبیوتروفیا (*Abiotrophia*) و گرانولیکاتلا (*Granulicatella*) دو کوکسی گرم مثبت و کاتالاز منفی فرصت طلب هستند که نسبت به برخی مواد رشد آکسوتروف هستند. آنها جهت رشد به حضور پیرودوکسال (ویتامین B₆) نیازمند هستند. آئروکوکوس (*Aerococcus*)، لاکتوکوکوس (*Lactococcus*)، لکونوستوک (*Leuconostoc*) و پدیوکوکوس (*Pediococcus*) سایر کوکسی های گرم مثبت و کاتالاز منفی فرصت طلب با شیوع کم هستند که عامل باکتری می، اندوکاردیت، عفونت مجاری ادراری، عفونت چشم و... می باشند. معمولا عفونت های شدید انتروکوکی مانند اندوکاردیت با ترکیبی از یک آمینوگلیکوزید (استرپتومایسین یا جنتامایسین) به همراه یک آنتی بیوتیک ضد دیواره باکتری (پنی سیلین یا ونکومایسین) درمان می شود.

- Complicated UTI
 - Bacteremia
 - Endocarditis
 - Intra abdominal & pelvic infection
 - Wound and soft tissue infection
 - Neonatal sepsis
 - Meningitis (rarely)
- بیماری های انتروکوک

فاکتورهای بیماریزایی انتروکوک

سیتولیزین: یک همولیزین و باکتریوسین که باکتری های گرم مثبت و برخی سلول های یوکاریوتی را لیز می کند. **ماده تجمعی (Aggregation Substance):** در پاسخ به فرمون تولید می شود و موجب اتصال انتروکوک ها به هم می شود. در اتصال باکتری به سلول های مجاری کلیوی نقش دارد و باعث تهاجم باکتری به سلول های روده ای می شود. **لیپوتایکونیک اسید:** گیرنده ی ماده تجمعی است و در تحریک تولید سایتوکاین ها نقش دارد. **فرمون ها:** تولید ماده تجمعی را تحریک می کند و بعنوان یک ماده کموتاکتیک عمل می کند. **پروتنازها:** شامل ژلاتیناز (یک اندوپپتیداز وابسته به روی)، سرین پروتیناز (SprE) و هیالورونیداز می باشد. هیالورونیداز موکوپلی ساکارید سطح سلول های پوششی مخاط را تخریب می کند. ژلاتیناز به همراه سیستم حد نصاب دو جزئی Fsr (Enterococcus Faecalis Regulator) و پروتئین تنظیمی BopD (Biofilm on Plastic Surfaces) در ایجاد بیوفیلم نقش دارند.

AS-48: یک باکتریوسین است که باکتری های گرم مثبت و گرم منفی را می کشد. **کپسول:** کپسول پلی ساکاریدی سبب مقاومت در برابر فاگوسیتوز می شود. مهمترین فاکتورهایی که در بیماریزایی انتروکوک ها نقش دارند ایجاد بیوفیلم و مقاومت ذاتی به آنتی بیوتیک ها می باشد. سیتولیزین و ماده تجمعی در انتروکوک فکالیس (*E. faecalis*) و انتروکوک فسیوم (*E. faecium*) و کپسول، فرمون ها، پروتیناز، هیالورونیداز و AS-48 تنها در انتروکوک فکالیس وجود دارد. 90% عفونت ها توسط گونه ی انتروکوک فکالیس ایجاد می شود و بیشترین مقاومت آنتی بیوتیکی در گونه ی انتروکوک فسیوم وجود دارد. شایعترین بیماری انتروکوکی عفونت بیمارستانی مجاری ادراری (UTI) می باشد. انتروکوک گالیناروم (*E. gallinarum*) و انتروکوک کاسلی فلاوس (*E. casseliflavus*) به صورت ذاتی به ونکومایسین مقاوم هستند و در روده انسان کلونیزه می شوند.

مقاومت آنتی بیوتیکی انتروکوک:

مقاومت ذاتی: انتروکوک ها ذاتاً به آنتی بیوتیک های سفالوسپورین ها، پنی سیلین های مقاوم به پنی سیلیناز و مونوباکتام ها مقاوم هستند. آنها دارای مقاومت ذاتی سطح پایین به بیشتر آمینوگلیکوزیدها و حساسیت متوسط به فلوروکینولون ها هستند. اثر بتالاکتام ها بر انتروکوک ها بصورت ممانعت از رشد و بازدارندگی می باشد.

مقاومت به آمینوگلیکوزیدها: مقاومت سطح بالا انتروکوک ها به آمینوگلیکوزیدها به علت آنزیم های تغییر دهنده آنتی بیوتیک می باشد. ژن های این آنزیم ها بر روی پلاسمید کونژوگاسیون و ترانسپوزون ها قرار دارد. وجود مقاومت به جنتامایسین نشان دهنده مقاومت به سایر آمینوگلیکوزیدها بجز استرپتومایسین است.

مقاومت به ونکومایسین: فنوتایپ های مقاوم به ونکومایسین: **VanA**: دارای مقاومت سطح بالای القایی به ونکومایسین و تایکوپلانین، **VanB**: دارای مقاومت القایی به ونکومایسین اما حساس به تایکوپلانین، **VanC**: دارای مقاومت سطح متوسط به ونکومایسین، **VanD**: دارای مقاومت سطح متوسط به ونکومایسین و مقاومت سطح پایین یا حساسیت به تایکوپلانین، **VanE**: دارای مقاومت سطح پایین به ونکومایسین اما حساس به تایکوپلانین. **VanL** و **VanG** همانند **VanE** هستند اما در انتروکک فکالین وجود دارند. فنوتایپ های **Van** سبب تغییر در ساختار **D-alanyl-D-alanine** موجود در زنجیره ی پنتاپپتیدی دیواره سلولی شده و در نتیجه برای آنتی بیوتیک های ونکومایسین و تایکوپلانین قابل شناسایی نخواهد بود. در ترانسپوزون **Tn1546** ژن های **vanH** (دهیدروژناز)، **vanA** (لیگاز) و **vanX** (پپتیداز) مسئول مقاومت آنتی بیوتیکی به ونکومایسین و تایکوپلانین هستند. **VanA**، **VanB** و **VanD** ترکیب **D-Ala-D-Lac** را ساخته و **VanC** و **VanE** ترکیب **D-Ala-D-Ser** را ساخته و در دیواره سلولی جای می دهند. عفونت های انتروککی مقاوم به ونکومایسین (**VRE**) را با داپتومایسین، لایزولید، کویوپریستین-دالفوپریستین و تایگسایکلین درمان می کنند.

مقاومت به بتالاکتام ها: انتروکک های تولید کننده ی بتالاکتاماز در اکثر نقاط دنیا وجود دارند. ژن آن بر روی پلاسمید کونژوگاسیون بوده و همان ژن استافیلوکک اورئوس است ولی با این تفاوت که در استافیلوکک اورئوس القایی و در انتروکک همیشه بیان می شود. درمان عفونت های انتروککی تولید کننده ی بتالاکتاماز با ترکیبی از یک ممانعت کننده ی رقابتی بتالاکتاماز (مانند کلونیک اسید) و پنی سیلین و یا ترکیب ونکومایسین و استرپتومایسین انجام می شود.

مقاومت به کوتریموکسازول: انتروکک در داخل بدن (نه در شرایط آزمایشگاه) توانایی افتراق فولات ها از کوتریموکسازول را دارد. بنابراین از کوتریموکسازول بعنوان سوپسترا استفاده نکرده و به آن مقاوم است.

Bacillus باسیلوس

Scientific classification	
Domain:	Bacteria
Division:	Firmicutes
Class:	Bacilli
Order:	Bacillales
Family:	Bacillaceae
Genus:	Bacillus
	Cohn, 1872



گونه های بیماریزای باسیلوس

Organism	Diseases
<i>B. anthracis</i> *	Anthrax (cutaneous, gastrointestinal, inhalation)
<i>B. cereus</i> *	Gastroenteritis (emetic, diarrhea), ocular infections, catheter-related sepsis, opportunistic infections
<i>B. mycoides</i> *	Gastroenteritis, opportunistic infections
<i>B. thuringiensis</i> *	Gastroenteritis, opportunistic infections
Other <i>Bacillus</i> species	Opportunistic infections

کاربرد گونه های باسیلوس

Species	Application
<i>B. licheniformis</i>	Bacitracin production
<i>B. subtilis</i>	Bacitracin production Antibiotic assay Biotin and riboflavin production Subtilisin-dependent assay for <i>Chlamydia</i> Phenylketonuria screening test
<i>B. polymyxa</i>	Polymyxin production
<i>B. megaterium</i>	Vitamins B ₂ and B ₁₂ production Antibiotic assay
<i>B. cereus</i>	Probiotic for animals Antibiotic assay Disinfectant validation
<i>B. circulans</i>	Probiotic for animals Antibiotic assay
<i>B. pumilus</i>	Antibiotic assay
<i>B. stearothermophilus</i>	Antibiotic assay Heat sterilisation monitoring
<i>B. globigii</i>	Monitoring of fumigation
<i>B. pumilus</i>	Monitoring of radiation processes
<i>B. fastidiosus</i>	Uric acid assay
<i>B. coagulans</i>	Probiotic for animals

باسیلوس آنتراسیس *Bacillus anthracis*

این باکتری عامل بیماری زنونوز سیاه زخم (شاربن یا آنتراکس) می باشد. یک باسیل گرم مثبت هوازی اختیاری، دارای اسپور مرکزی، فاقد حرکت، سریع الرشد می باشد. این باکتری کاتالاز مثبت است و کلونی های آن غیر همولیتیک است که محکم به سطح محیط آگار می چسبند. کلونی شبیه شیشه خورد شده یا سر مدوزا دارد. نمونه های بالینی دارای کپسول پروتئینی D-گلوتامیک اسید (Poly-D-glutamic acid) است. باسیلوس آنتراسیس به همراه برخی باکتری های دیگر که انتشار تنفسی سریع و دوز عفونت زایی پایینی دارند (مانند فرانسیسلا تولارنسیس، یرسینیا پستیس، بورخولدریا سودومالئی، بورخولدریا مالئی و گونه های بروسلا)، بعنوان ابزار بیوتروریسم مطرح می باشند.

فاکتورهای بیماری زایی باسیلوس آنتراسیس

کپسول: توسط ژن های *capA*، *capB* و *capC* پلاسمید PX02 کد می شود و مانع از فاگوسیتوز باکتری می شود. باکتری زمانی که از خون جدا می شود کپسول دارد اما در محیط کشت کپسول ندارد. این کپسول تنها یک سروتایپ دارد.

اگزوتوکسین سه جزئی: توسط ژن های پلاسمید PX01 کد می شود و دارای اجزاء PA (آنتی ژن محافظت کننده (Protective Antigen: EF (فاکتور ادم زاء (Edema Factor: LF (فاکتور کشنده (Lethal Factor: می باشد. پروتئین تنظیمی AtxA در تنظیم بیان ژن های پلاسمید PX01 و پلاسمید PX02 نقش دارد. این پروتئین تنظیمی در دمای 37 درجه سانتی گراد و 5% CO₂ فعال می شود. EF یک آدنیلات سیکلاز وابسته به کالمودولین و کلسیم است و مشابه آدنیلات سیکلاز بوردتلا پرتوسیسی و سودوموناس آنروژینوزا سبب ادم می شود. LF یک متالوپروتئاز روی است و باعث نشر یون های کلسیم از غشای ماکروفازها و شکستن کیناز فعال کننده میتوزن (MAPK) می شود. PA سبب اتصال اگزوتوکسین به غشاء سلول های میزبان می شود و با فعالیت پروتئولیتیک غشاء را سوراخ می کند. حضور جزء PA جهت فعالیت بیولوژیکی اگزوتوکسین ضروری است. ابتدا تحت تاثیر پروتئاز میزبان آنتی ژن PA می شکند و قطعه PA63 تولید می شود که با تشکیل هپتامر و ایجاد سوراخ در غشاء سلول میزبان سبب عبور و انتقال LF و EF می شود.



متالوپروتئاز (Immune inhibitor A) InhA با تخریب فاکتورهای انعقادی خون مانع از انعقاد خون می شود و در انتشار باکتری نقش دارد. آنترولایزین O غشاهای سلولی حاوی کلاسترول را سوراخ می کند.

بیماری های باسیلوس آنتراسیس

شاربن پوستی: (Cutaneous Anthrax) شایعترین فرم بالینی، یک بیماری شغلی در قصابان با ایجاد پوستول بدخیم

شاربن تنفسی: (Inhalation Anthrax) بیماری پشم ريسان (Wool-sorters' Disease)

شاربن گوارشی: (Gastrointestinal Anthrax) نادرترین فرم بالینی

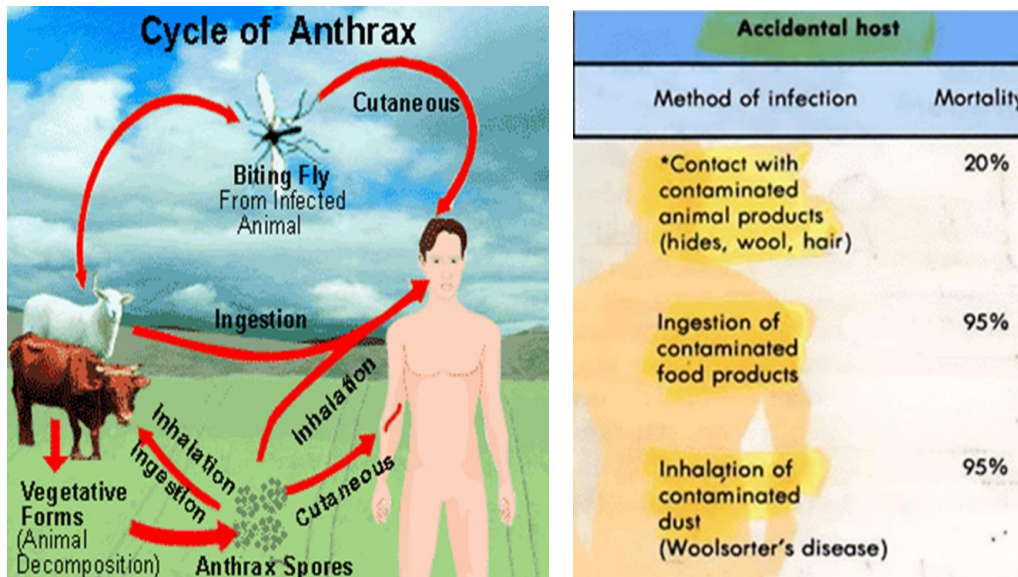
شاربن مننگوآنسفالیت (شاربن ثانویه)

شاربن یک بیماری زئونوز (مشترک بین انسان و دام) است که از دام به انسان منتقل می شود. در شاربن تنفسی اسپور باکتری به ریه ها وارد می شود و بعنوان ابزار کشتار جمعی در بیوتروریسم مطرح است (بوسیله کشور ژاپن در سال 1960 در جنگ منجوری Manchuria و در سال 2001 در نامه های پستی نیز استفاده شد). پوست شایع ترین راه ورود میکروارگانسیم به بدن است و تماس با محصولات دامی آلوده و نیش پشه در انتقال باکتری به انسان نقش دارد. شاربن گوارشی نادرترین فرم اما کشنده ترین است که پس از خوردن گوشت و محصولات دامی آلوده ایجاد می شود. علائم شاربن معمولاً سه تا پنج روز پس از ورود باکتری به بدن بروز می یابد. انتقال از فردی به فرد دیگر بسیار نادر است.

شاربن پوستی



اپیدمیولوژی باسیلوس آنتراسیس



تشخیص: بر اساس کشت و جداسازی باکتری از نمونه های بالینی، رنگ آمیزی گرم، کلونی های همولیز منفی و شبیه شیشه ی خرد شده یا سر Medusa (شبیه ستاره دریایی)، غیر متحرک، حساسیت به پنی سیلین (واکنش زنجیره ای مروارید) و لیز با فاژ گاما انجام می گیرد. هیدرولیز در محیط ژلاتین به شکل سرو وارونه است. تست آسکولی در تعیین آلودگی بافت حیوانات به باسیلوس آنتراسیس با کمک آنتی سرم انجام می گیرد.

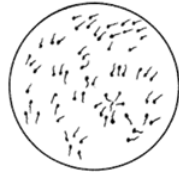
<u>Characteristic</u>	<u>Bacillus anthracis</u>	Other <u>Bacillus</u> spp.
همولیز	منفی	مثبت
حرکت	منفی	مثبت
هیدرولیز ژلاتین	منفی	مثبت
تخمیر سالیسین	منفی	مثبت

درمان: بر اساس تجویز سیپروفلوکساسین یا داکسی سایکلین است. واکسیناسیون دام و حیوانات اهلی بوسیله واکسن سوش زنده فاقد کپسول یا سوش Sterne که توکسین در مقادیر غیرکشنده تولید می کند، انجام می گیرد. افرادی که در معرض خطر هستند باید توسط واکسن حاوی آنتی ژن محافظت کننده (PA) واکسینه شوند.

باسیلوس سرئوس Bacillus cereus

عفونت باسیلوس سرئوس سبب مسمومیت غذایی و عوارض چشمی می شود. آنتروتوکسین حساس به حرارت غیرهمولیتیک (Nhe) به همراه همولیزین Hbl و سیتوتوکسین نکروز دهنده CytK سبب اسهال می شوند که بیشتر پس از مصرف گوشت، سوسیس و سبزیجات رخ می دهد و مشابه مسمومیت غذایی ناشی از بتا توکسین کلسترییدیوم پرفرنژنس و ایجاد انتریت نکروزان می باشد. در این مورد Hbl به عنوان فاکتور اصلی در ایجاد اسهال نقش دارد. آنتروتوکسین مقاوم به حرارت (Cereulide Peptide Toxin) یک پلی پپتید حلقوی (دودکاپسی پپتید) با عملکردی مشابه والینومایسین (یونوفور پتاسیم) است که در فاز ثابت رشد باکتری همزمان با ایجاد اسپور تولید می شود و سبب تخریب میتوکندری می شود. این آنتروتوکسین پس از مصرف برنج، مشابه مسمومیت غذایی استافیلوکوک اورئوس با تحریک عصب واگ سبب تهوع و استفراغ می شود. همولیزین bl (Hbl) و آنتروتوکسین غیرهمولیتیک Nhe دارای فعالیت همولیزینی، سیتوتوکسیتی، درمونکروتیک و افزایش نفوذپذیری عروق می باشند. توکسین نکروز دهنده یا سیتوتوکسین K (CytK) دارای فعالیت سیتوتوکسیتی و همولیزینی است. ژن های Nhe، Hbl و CytK کروموزومی هستند و بیان آنها توسط پروتئین محصول ژن *PICR* تنظیم می شود. مکانیسم عمل Nhe، Hbl و CytK سوراخ کردن غشای سلول های میزبان است و مشابه سیتولایزین ایکولای (ClfA) عمل می کنند. فاکتورهای بیماریزایی CytK، سرئولیزین و فسفولپاز C (لسیتیناز) در عوارض چشمی نقش دارند. تشخیص مسمومیت غذایی باسیلوس سرئوس با جداسازی باکتری از غذا یا نمونه های بالینی بجز مدفوع (به علت وجود باکتری در روده افراد سالم) انجام می شود. درمان گاستروانتریت تنها به درمان کمکی و مراقبتی نیاز دارد. در عفونت های چشمی ونکومایسین، کلیندامایسین، سیپروفلوکساسین یا جنتامایسین تجویز می شود. سایر گونه های باسیلوس در عفونت های فرصت طلب نقش دارند. باسیلوس سابتیلیس در عفونت های فرصت طلب و ایجاد آسم نقش دارد. پروتئین سطحی BsIA در باسیلوس سابتیلیس به گیرنده های اینترگرینی سطح سلول های اپیتلیال متصل و سبب ورود باکتری به سلول می شود. پروتئین BsIA در ایجاد بیوفیلم نیز نقش دارد. باسیلوس ماسرانس (*B. macerans*) و باسیلوس پلی میکسا (*B. polymexa*) از عوامل فساد سبزی و میوه هستند.

باکتری های کورینه فرم (گزی شکل)



کورینه باکتریوم *Corynebacterium*

آرکانوباکتریوم *Arcanobacterium*

روتیا *Rothia*

تروفریما *Tropheryma*

بروی باکتریوم *Brevibacterium*

توریسلا *Turicella*

گاردنرلا *Gardnerella*

تنها کورینه باکتریوم کاتالاز مثبت است. تنها اورسکوویا (*Oerskovia*) متحرک است. آرکانوباکتریوم عامل اندوکاردیت و نوعی فارنژیت شبه مخملک است (Scarlet Fever-like). روتیا موسیلاژینوزا عامل اندوکاردیت و آسیب به دریچه های قلب است. بروی باکتریوم در ایجاد بوی بد پا نقش دارد. گاردنرلا واژینالیس (*G. vaginalis*) عامل واژنیت است.

کورینه باکتریوم دیفتریه *C. diphtheriae* (عامل دیفتری جلدی و تنفسی، فارنژیت، اندوکاردیت)

کورینه باکتریوم جیکیوم *C. jeikeium* (عامل سپتی سمی، اندوکاردیت، عفونت زخم و اجسام خارجی)

کورینه باکتریوم اولسرانس *C. ulcerans* (عامل دیفتری تنفسی)

کورینه باکتریوم آمیکلاتوم *C. amycolatum* (عامل عفونت مجاری ادراری و تنفسی، عفونت زخم، سپتی سمی)

کورینه باکتریوم مک جینلی *C. macginleyi* (عامل عفونت چشم)

کورینه باکتریوم استریاتوم *C. striatum* (عامل عفونت زخم و اجسام خارجی، عفونت مجاری تنفسی)

کورینه باکتریوم مینوتیسیوم *C. minutissimum* (عامل عفونت زخم، اریتراسما و عفونت مجاری تنفسی)

کورینه باکتریوم سودودیفتریکیوم *C. pseudodiphtheriticum* (عامل عفونت مجاری تنفسی و اندوکاردیت)

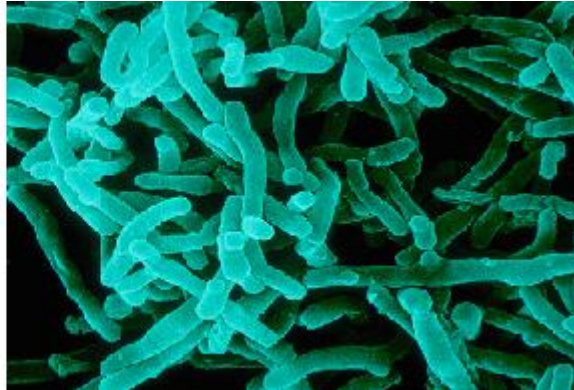
کورینه باکتریوم اوره لیتیوم *C. urealyticum* (عامل عفونت مجاری ادراری، عفونت زخم، اندوکاردیت، سپتی سمی)

کورینه باکتریوم سودوتوبرکلوزیس *C. pseudotuberculosis* (عامل لنفادنیت، لنفانژیت زخم شونده، آبسه)

کورینه باکتریوم ریگلنی *C. riegliei* (عامل عفونت مجاری ادراری تناسلی زنان)

کورینه باکتریوم دیفتریه *Corynebacterium diphtheriae*

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Actinobacteria
Order:	Actinomycetales
Suborder:	Corynebacterineae
Family:	Corynebacteriaceae
Genus:	Corynebacterium
	Lehmann & Neumann 1896



کورینه باکتریوم یک باسیل گرم مثبت، هوازی، دارای کپسول، فاقد حرکت و اسپور و چماقی شکل (پلئومورفیک) می باشد. این باکتری همولیز منفی، کاتالاز و نیترات مثبت اما اوره آز منفی است. کورینه باکتریوم دارای گرانول های متاکروماتیک (بایز- ارنست) و از اعضای گروه CMNR است که در دیواره خود اسید مایکولیک دارند. عامل بیماری دیفتری است که با یک غشای کاذب خاکستری رنگ (سلول های اپیتلیوم نکروزی، فیبروز و گلبول های قرمز و سفید) چسبیده به حلق و لوزه ها مشخص می شود. غدد لنفاوی گردن متورم شده و تنفس مشکل می شود (Bull Neck). آریتمی ضربان قلب و کوما از دیگر عوارض دیفتری است. میوکاردیت و پلی نوریت (Demyelination) شدیدترین تظاهرات بالینی هستند. علائم بالینی شبیه فارنژیت استرپتوکوکی، منونکلئوز عفونی، فارنژیت ویروسی و کاندیدیازیس است. تنها مخزن این باکتری انسان می باشد. دوره ی کمون دیفتری تنفسی 2 تا 5 روز است. در طول ماه های سرد شیوع دیفتری تنفسی افزایش می یابد و در طول ماه های گرم شیوع دیفتری پوستی افزایش می یابد. دیفتری تنفسی توسط سوش های tox^+ (معمولا بیوتایپ گراویس) و دیفتری پوستی توسط سوش های tox^- (معمولا بیوتایپ میتیس) ایجاد می شود.

کورینه باکتریوم دیفتریه دارای 4 بیوتایپ می باشد که هر کدام ممکن است سمی و یا غیر سمی باشند:

بیوتایپ گراویس (Gravis): کلونی سفید شبیه گل مینا با همولیز متغیر دارد. این بیوتایپ بیماریزایی بالایی دارد. بیوتایپ گراویس بواسطه تولید اسید از تخمیر گلیکوژن از بیوتایپ میتیس افتراق داده می شود.

بیوتایپ اینترمیدیوس (Intermedius): دارای کلونی خاکستری و شبیه تخم قورباغه که غیر همولیتیک می باشد.

بیوتایپ میتیس (Mitis): کلونی سیاه مقعر شبیه نیمرو و همولیتیک دارد. از بیوتایپ 8 سویه ی پارک ویلیام جهت تولید آگزوتوکسین استفاده می شود.

بیوتایپ بلفانتی (Belfanti): همان بیوتایپ میتیس است اما توانایی احیای نیترات را ندارد.

فاکتورهای بیماری‌زایی

- (1) آنتی ژن کپسولی یا **Ag K**: پروتئین حساس به حرارت. عامل تیپ بندی به هشت تیپ D1 –D8
- (2) پیلی: سنتز پیلی در باکتری های گرم مثبت وابسته به آنزیم سورتاز است. آنزیم سورتاز یک سیستم ترانس پیپتیداز است که جایگاه اثر آن مابین ترئونین و گلیسین در قطعه اسیدآمینه ای LPXTG می باشد. در باکتری های کلسترییدیوم پرفرنژنس، اکتینومایسس ناسلوندی، پنوموکک، استرپتوکک آگالاکتیه و استرپتوکک موتانس نیز سنتز پیلی وابسته به عملکرد آنزیمی پروتئین سورتاز می باشد. در کورینه باکتریوم دیفتریه سه نوع پیلی SpaA، SpaD و SpaH وجود دارد. SpaA (Sortase-mediated Pilus Assembly) به طور اختصاصی به سلول های اپیتلیال حلق انسان متصل می شود.
- (3) پیپتیدوگلیکان: در التهاب و تحریک پاسخ سایتوکاینی نقش دارد.
- (4) فاکتور طنابی: با تخریب غشاء میتوکندری باعث قطع فسفوریلاسیون اکسیداتیو و مانع تنفس سلولی می شود.
- (5) ان-استیل نورامینات لیاز: با تجزیه نورامینیک اسید سطح مخاط، در کسب انرژی از مخاط نقش دارد.
- (6) توکسین دیفتری: ژن آن در گونه های دیفتریه، اولسرانس و سودوتوبرکلوزیس وجود دارد. قطعه ی B توکسین به پروتئین های غشای سلول قلبی و عصبی (CD-9 و HB-EGF: Heparin-binding Epidermal Growth Factor) متصل می شود. قطعه ی A توکسین با جدا کردن ADP-Ribose از NAD سبب ADP ریبوزیلاسیون فاکتور طولی سازی شماره 2 (EF₂) شده و مانع از پروتئین سازی می شود. عملکردی مشابه آگزوتوکسین A سودوموناس انروژینوزا دارد با این تفاوت که توکسین دیفتری به قلب آسیب می رساند اما بافت هدف توکسین سودوموناس کبد است. این توکسین توسط کورینه باکتریوم اولسرانس و کورینه باکتریوم سودوتوبرکلوزیس هم تولید می شود. تولید توکسین تحت کنترل فاز بتا (اومگا) است. شرایط PH=8، فشار اسمزی مناسب و میزان کم آهن در محیط (0/14 میکروگرم) سبب تولید توکسین می شود. آهن در مقادیر بالا با اتصال به آپورسپتور باکتریوفاز بتا، تولید توکسین را مختل و کاهش می دهد. اما با گذشت زمان و کاهش آهن، تولید توکسین افزایش می یابد. این توکسین تنها توکسینی است که در اواخر فاز سکون و اوایل فاز مرگ با مکانیسم فاز لیزوژنی (Phage Conversion) تولید می شود. توکسین دارای فعالیت نوکلئازی نیز می باشد.

روش های تعیین توکسین زایی کورینه باکتریوم دیفتریه

Elek Test: تعیین توکسین زایی باکتری در محیط کشت با کنترل غلظت آهن

Schick Test: تعیین سطح آنتی بادی های ضد توکسین در سرم

PCR: ردیابی ژن های تولید توکسین در باکتری

ELISA: ردیابی پروتئین های توکسین با آنتی بادی های نشاندار شده

Immunochromographic Strip Assay: سنجش نوار ایمونوکرومگرافیک

Injection to Guinea Pig: تزریق به خوکچه هندی

تشخیص آزمایشگاهی

نمونه گیری از گلو، بینی یا نازوفارنکس بوسیله سواب صورت می گیرد.

رنگ آمیزی:

روش گرم: به علت وجود دانه های متا کروماتیک یکنواخت رنگ نمی گیرد.

روش آلبرت: دانه متاکروماتیک سیاه داخل باسیل سبز.

روش نایسر: دانه های آبی داخل باسیل قهوه ای.

روش لوفلر متیلن بلو: بهترین روش. دانه های قرمز داخل باسیل آبی.

محیط های کشت اختصاصی کورینه باکتریوم دیفتریه:

آگار خونی حاوی تلوریت و سیستین (CTBA): محیط انتخابی جهت مشاهده اشکال تیپیک کلونی و افتراق از استرپتوکوک

Tinsdale: حاوی L-cysteine و تلوریت پتاسیم است. جهت متمایز کردن کورینه باکتریوم دیفتریه از سایر دیفتروئیدها بکار می رود. برای تولید سم باکتری وجود مقدار کمی آهن در محیط کشت الزامی است.

لوفلر و Pai: محیطی با پایه ی سرم، جهت مشاهده اشکال تیپیک چماقی شکل باکتری، رایجترین و سریعترین محیط

دورست (Dorset Egg Medium): محیطی با پایه ی تخم مرغ، جهت مشاهده اشکال تیپیک کورینه باکتریوم دیفتریه

ECST (Egg Cysteine Serum Tellurite Broth): یک محیط غنی کننده برای جداسازی باکتری از ناقلین می باشد.

افتراق کورینه باکتریوم های مولد توکسین دیفتری

Fermentation of

Species	CYS	PYZ	Nitrate	Urea	Glucose	Maltose	Sucrose	Starch	Trehalose	Gelatin liquefaction
<i>C. diphtheriae</i>										
Var <i>gravis</i>	+	-	+	-	+	+	-	+	-	-
Var <i>mitis</i>	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-
Var <i>intermedius</i>	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-
Var <i>belfanti</i>	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-
<i>C. ulcerans</i>	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+
<i>C. pseudotuberculosis</i>	+	-	-	+	+	+	-	+	-	-

CYS: Cystinase production on Tinsdale Medium

PYZ: Pyrazinamidase activity

تست های افتراقی باکتری های کورینه فرم

اریزپلوتریکس رژیوپاتیه لیستریا مونوسایتوژنز کورینه باکتریوم دیفتریه			
Hemolysis	±	+	α
Catalase	+	+	-
Growth at 4°C	-	+	-
Motility at 25°C	-	+	-
Esculin hydrolyse	-	+	-
H ₂ S (TSI)	-	-	+

پیشگیری و درمان دیفتری

آنتی توکسین: جهت بهبود علائم بالینی (ایمونوگلوبولین اسبی آن جهت پیشگیری و رفع اثر توکسین در دسترس است).

آنتی بیوتیک: تجویز آمپی سیلین یا اریترومایسین در افراد حساس به پنی سیلین. هدف از درمان آنتی بیوتیکی پیشگیری از سرایت با ریشه کنی عفونت باکتری است و در بهبود علائم بالینی کمکی نمی کند، زیرا در حذف توکسین تاثیر ندارد.

واکسن DTaP (Diphtheria, Tetanus, and acellular Pertussis): ترکیبی از توکسوئید دیفتری، توکسوئید تتانی و آنتی ژن های بوردتلا پرتوسیسی بدون سلول باکتری می باشد.

اریزپلوتریکس رژیوپاتیه (*Erysipelothrix rhusiopathiae*): یک باسیل گرم مثبت، بی هوازی اختیاری، غیرمتحرک و جزء خانواده اریزپلوتریکیده می باشد. بعنوان یک باکتری زئونوز عامل باد سرخ (Erysipelas) یا Diamond Skin Disease در خوک و بوقلمون و عامل زخم های ملتهب و قرمز در پوست انسان به نام بیماری قرمز (Red Disease) یا شبه باد سرخ (Erysipeloid) است. بیماری اریزپلوئید در سر انگشتان Whale Finger نام دارد. عامل باد سرخ در انسان استرپتوکوک پیورنز است. فاکتورهای بیماریزایی آن نورامینیداز (فاکتور اصلی)، هیالورونیداز و کپسول حساس به گرما می باشد. از محیط کشت ESB (*Erysipelothrix Selective Broth*) حاوی کانامایسین، ننومایسین و ونکومایسین، محیط کشت انتخابی MBA (*Modified Blood Azide*)، محیط کشت Parker حاوی سدیم آزاید و کریستال ویوله، محیط کشت Bohm حاوی کانامایسین و محیط کشت شیمیجی می توان در کشت و جداسازی اریزپلوتریکس از نمونه های بالینی استفاده کرد. درمان با تجویز پنی سیلین صورت می گیرد. این باکتری به ونکومایسین مقاوم است.

لیستریا مونوسایتوزنز *Listeria monocytogenes*

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Division:	Firmicutes
Class:	Bacilli
Order:	Bacillales
Family:	Listeriaceae
Genus:	<i>Listeria</i>
	Pirie 1940



یک باسیل گرم مثبت، کوچک، داخل سلولی اختیاری، هوازی، فاقد اسپور، همولیز و کاتالاز مثبت است. ساختار سطحی شبه LPS دارد. در غلظت بالای نمک توانایی رشد از 1 تا 45 درجه سانتی گراد را دارد. در 22 تا 28 درجه سانتی گراد دارای تاژک پری تریش و متحرک (غلطیدن: Tumbling) است، در حالیکه در 37 درجه سانتی گراد تاژک مونوتریش دارد. روش Cold Enrichment برای جداسازی باکتری از نمونه های غذایی بکار می رود (توانایی رشد در 4 درجه سانتی گراد). سروتایپ های 1/2a، 1/2b و 4b در انسان بیماریزا هستند. از تست سرنی یا تست آنتون با تزریق باکتری در ملتحمه چشم خرگوش یا خوچه هندی در تشخیص باکتری استفاده می شود.

فاکتورهای بیماریزایی

Internalin (InIA): عامل اتصال به گلیکوپروتئین سطحی E-cadherin سلول های اپیتلیال و تهاجم باکتری به سلول میزبان است. سایر اینترنالین ها مانند InIB غیر اختصاصی عمل کرده و به رنج وسیعی از گیرنده ها متصل می شوند. عفونت با اتصال باکتری به سلول های M در پلاک های پاپیر در روده آغاز می شود. بیان ژن های مسئول لیز غشاء، تکثیر داخل سلولی باکتری و جابجایی باکتری تحت کنترل ژن *prfA* (Positive Regulatory Factor) است. پروتئین های سطحی *Ami*، *FbpA*، *Lap*، *InIF*، *InIJ* و پیلین تاژک نیز در اتصال باکتری به سلول های میزبان نقش دارند.

P60: یک پروتئین خارج سلولی است که توسط ژن *iap* (invasion-associated protein) کد می شود. بطور غیرمستقیم در تهاجم باکتری به سلول های میزبان نقش داد. همچنین بعنوان یک مورین هیدرولاز عمل کرده و در تقسیم سلول باکتری نقش دارد. پروتئین های *Ami*، *P60*، *P45*، *MurA* و *FlaA* با عملکرد اتولیزین سبب هضم دیواره باکتری می شوند. *Ami* یک آمیداز است و *FlaA* جزئی از ساختار تاژک باکتری می باشد. *SvpA* در جذب آهن نقش دارد.

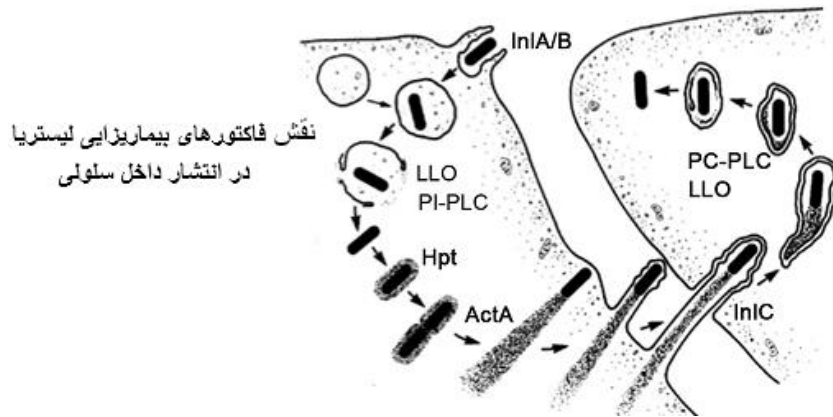
Metalloprotease (Mpl): در فرار باکتری از واکوئل ثانویه نقش دارد.

Phospholipase (PLC): عامل تخریب غشای فسفولیپیدی واکوئل اولیه (PI-PLC) و ثانویه (PC-PLC) است.

Listeriolysin O (LLO): عامل فرار باکتری از واکوئل های اولیه و ثانویه با مکانیسم سوراخ کردن (Pore-forming)

Actin-directed Intracellular Motility (Act A): عامل ایجاد دم اکتینی (Filopod) و حرکت و جابجایی باکتری

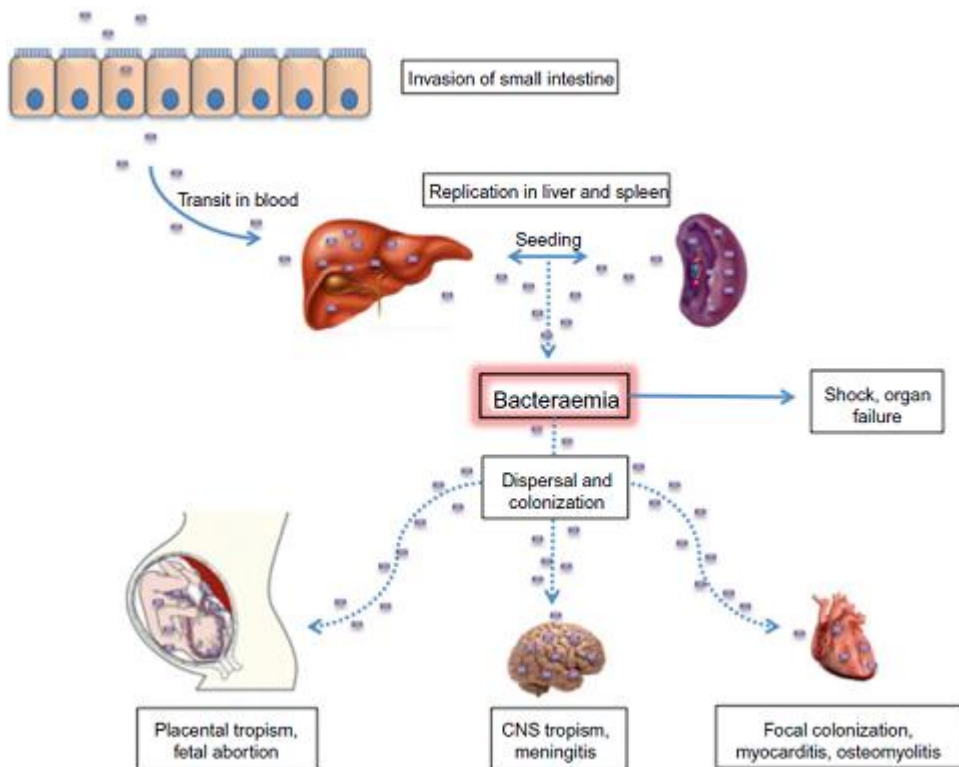
آنزیم های *OatA* و *PgdA* به ترتیب با استیلاسیون و داستیلاسیون پپتیدوگلیکان سبب بقای داخل سلولی باکتری و مقاومت به لیزوزیم می شوند. آنزیم هگزوز فسفات ترانس لوکاز (*Hpt*) سبب تجمع اکتین در اطراف باکتری می شود. پروتئین *BSh* سبب مقاومت باکتری به اسیدهای صفراوی می شود. پروتئین های *p60*، *InIA*، *InIB*، *GtcA*، *Vip* و *Auto* در تهاجم باکتری نقش دارند. *InIC* در انتشار بین سلولی باکتری نقش دارد. لیستریا با مکانیسم *Zipper* وارد سلول می شود.



بیماری های لیستریا مونوسایتوژنز

عفونت های نوزادان: عفونت زودرس: ابتلا داخل رحمی است و منجر به سپتی سمی و گرانولوماتوز سپتیک نوزادان (Granulomatosis Infantiseptica) می شود. **عفونت دیررس:** ابتلا در حین تولد در کانال زایمان رخ می دهد. بیشتر منجر به مننژیت می شود.

عفونت های بالغین: لیستریوز از بیماری های مشترک میان انسان و حیوانات است. در بالغین سالم عفونت بیشتر بصورت یک بیماری شبه انفلونزا بروز می کند. مننژیت در ارتباط با مصرف غذای آلوده مانند لبنیات (پنیر) و سبزیجات بیشتر توسط سروتایپ 4b در زنان باردار، افراد داری نقص ایمنی سلولی، نوزادان و افراد مسن رخ می دهد. درمان با تجویز آمپی سیلین یا پنی سیلین و کوتریموکسازول در موارد آلرژی به پنی سیلین انجام می گیرد.

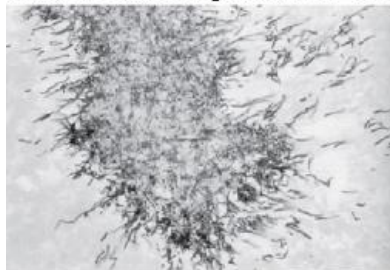


اکتینومیست ها

اکتینومیست به معنای قارچ درخشان است. باکتری های گرم مثبت تا اسید فست، هوازی تا بی هوازی آنروتولرنت هستند. در محیط کشت به کندی رشد کرده و موجب عفونت های مزمن پیش رونده می شوند. ساختمان این باکتری ها از رشته های ظریف شبیه به میسلوم قارچ ها، تشکیل شده است، اما وقتی از نمونه های بالینی یا از محیط های کشت سنتتیک جدا شوند ممکن است بصورت باسیل های باریک یا کوکوباسیل دیده شوند. تا مدتها تصور بر این بود که این ارگانیزم ها نوعی قارچ هستند، اما پس از بکارگیری میکروسکپ الکترونیکی و بررسی ارگانل های درونی مشخص شد که ساختمان آنها به پروکاریوت ها شباهت بیشتری دارد. اکتینومیست ها توانایی بیماریزایی کمی دارند و هنگامی موجب بیماری می شوند که سد طبیعی مخاطی توسط تروما، عمل جراحی یا عفونت تخریب شده باشد. اکتینومایکوزیس که یک عفونت مزمن می باشد، معمولاً با ایجاد آبسه های چرکی متعدد همراه با فیستول مشخص می شود. اکتینومیست ها شامل اکتینومیسیس، نوکاردیا، استرپتومایسیس، ردوکوکوس، تسوکامورلا و گوردونیا می باشند که همگی بجز اکتینومیسیس و استرپتومایسیس اسید فست نسبی هستند. نوکاردیا و استرپتومایسیس هوازی اما اکتینومایسیس بی هوازی می باشد. اکتینومایسیس فلور دهان، روده و واژن است. ضایعات بالینی عفونت اکتینومایسیس و استرپتومایسیس همراه با تولید گرانول می باشد. جنس استرپتومایسیس جزء خانواده استرپتومایسه تاسه می باشد و عامل عفونت زیر جلدی اکتینومایستوما می باشد. استرپتومایسیس در سال 1943 توسط واکسمن و هنریک شناسایی شد. استرپتومایسیس سومالینسیس (*Streptomyces somaliensis*) از عوامل اکتینومادورا و عفونت تنفسی در بیماران AIDS است. استرپتومایسیس به وسیله ی نوعی آنزیم پروتئاز در برابر فاگوسیتوز مقاومت می کند. تسوکامورلا (*Tsukamurella*) با عفونت های کاتتر و گوردونیا (*Gordonia*) با عفونت های ریوی و جلدی مرتبط هستند. رودوکوکوس اکویی (*Rhodococcus equi*) در بیماران AIDS بصورت فرصت طلب با ورود به ماکروفاژها سبب گرانولوم التهابی، آبسه و در نهایت عفونت ریوی تهاجمی می شود. می توان برای کشت اکتینومیست ها از محیط کشت SCA (Starch Casein Agar)، AGSB (Arginine Glycerol Salt Broth) و ... استفاده کرد.

ترشحات ناشی از ضایعات عفونت اکتینومایسیس بصورت دانه های ماسه ای شکل در بافت های عفونی و سینوس ها وجود دارند که به گرانول های گوگردی معروف هستند. گرانول های گوگردی به رنگ زرد یا نارنجی مشاهده می شوند و در واقع توده هایی از فیلامنت های باکتریایی هستند که از فسفات کلسیم پوشیده شده اند.

فیلامنت های باکتریایی در گرانول های گوگردی



کلونی اکتینومایسیس شبیه دندان آسیا



اکتینومایسس *Actinomyces*

Scientific classification	
Domain:	Bacteria
Phylum:	Actinobacteria
Class:	Actinobacteria
Order:	Actinomycetales
Family:	Actinomycetaceae
Genus:	<i>Actinomyces</i>
	Harz 1877



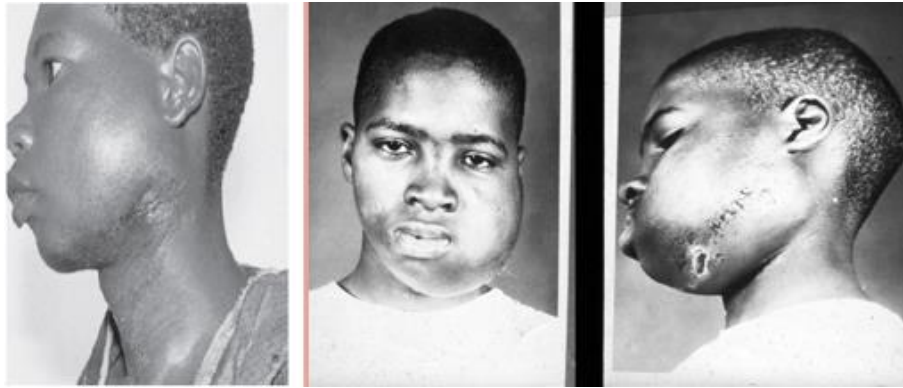
<i>A. israelii</i>	اکتینومایسس اسرائیلی
<i>A. naeslundii</i>	اکتینومایسس ناسلوندی
<i>A. radingae</i>	اکتینومایسس رادینجیه
<i>A. turicensis</i>	اکتینومایسس توریسنسسیس
<i>A. viscosus</i>	اکتینومایسس ویسکوزیس
<i>A. pyogenes</i>	اکتینومایسس پیوژنز
<i>A. odontolyticus</i>	اکتینومایسس اودونتولیتیکوس

اکتینومایسس فلور دهان و روده است. دیواره سلولی این باکتری حاوی اورنیتین است. اکتینومایکوزیس در اثر یک تروما شروع می شود و عامل آن بیشتر گونه های اسرائیلی و ناسلوندی می باشد. اکتینومایکوزیس صورتی گردنی Lumpy Jaw نام دارد که عامل اصلی آن اکتینومایسس اسرائیلی است. اکتینومایسس ناسلوندی و اکتینومایسس ویسکوزیس در ایجاد پلاک های دندانی نقش دارند. اکتینومایسس دارای فیمبریه نوع یک و دو می باشد. پروتئین های FimA، FimP (زیر واحد بزرگ) و FimQ (زیر واحد کوچک) تحت تاثیر آنزیم سورتاز در تشکیل فیمبریه نقش دارند. توالی محافظت شده E Box و قطعه LPXTG در پیلین، محل اثر آنزیم سورتاز می باشد. شرایط PH خنثی و کربوهیدرات فراوان با تحریک بیان ژن *ureC* (اوره آز) اکتینومایسس در تشکیل بیوفیلم در دهان نقش دارد. اکتینومایسس با تولید پلیمرهای خارج سلولی مانند دکستران، لوان، گلیکوژن و لایه ی لزج غنی از این استیل گلوکز آمین توانایی اتصال به مینای دندان را دارد.

اشکال بالینی اکتینومایکوزیس

سرویکوفاسیال یا صورتی-گردنی با منشاء آبسه های دندانی (شایعترین)
توراسیک یا سینه ای
آبسه های متعدد چرکی در ریه
آبومینال یا شکمی
پلوپس یا لگنی
سیستم اعصاب مرکزی

اکتینومایکوزیس صورتی-گردنی Lumpy Jaw



گرانول سولفوروی در آبسه جلدی اکتینومایسیس



تشخیص:

کشت در محیط غنی شده ی (Brain Heart Infusion) BHI یا تایوگلیکولات براث

کلونی های سفید شبیه دندان آسیا

گرانول های سولفور زرد رنگ در بافت

کاتالاز منفی

درمان: با تخلیه آبسه و دبریدمان جراحی همراه با تجویز پنی سیلین انجام می گیرد. در موارد آلرژی به پنی سیلین از کلیندامایسین یا اریترومایسین و یا تتراسایکلین استفاده می شود.

نوکارديا *Nocardia*

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Actinobacteria
Class:	Actinobacteria
Order:	Actinomycetales
Suborder:	Corynebacterineae
Family:	Nocardiaceae
Genus:	<i>Nocardia</i>
	Trevisan 1889



بجز گونه ی برازیلینسیس و آستروئیدس که اسید فست کامل هستند، سایر نوکاردياها اسید فست نسبی (Partially Acid-fast)، هوازی اجباری (برخلاف اکتینومایسس که بی هوازی اجباری و غیر اسید فست است)، کاتالاز و اوره آز مثبت هستند. قادر به تجزیه پارافین و هیدرولیز تستسترون می باشند. بهترین دمای رشد آنها 30°C است. زمان تقسیم دوتایی نوکارديا از 2 تا 7 ساعت است. پاتوژنز آن تولید آبسه در بافت ها است. فاکتور طنابی (6-6 دی ترهالوز مایکولیک اسید)، کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و فسفاتاز عامل پاتوژنز هستند. فاکتور طنابی مانع از ایجاد فاگولیزوزوم و مانع از اسیدی شدن فاگوزوم و کشته شدن باکتری با مکانیسم اسید فسفاتاز ماکروفاژ می شود. نکوباتین (NbtE) در نوکارديا فارسینیکا یک پروتئین دیواره سلولی و سیدروفور است که در جذب آهن نقش دارد. بیشتر اسیدهای مایکولیک در نوکارديا (نوکاردون و نوکاردول) دارای زنجیره 50 تا 60 کربنی هستند. نوکارديا از شخصی به شخص دیگر منتقل نمی شود و از طریق تنفسی یا ترومای جلدی وارد بدن می شود. فرصت طلب است اما فلور طبیعی نیست و منشاء خارجی دارد (برخلاف اکتینومایسس)، هرچند نوکارديا در خلط و ترشحات تنفسی افراد سالم نیز وجود دارد. بیماری اولیه بصورت پنومونی لوبر مزمن است که ممکن است مغز یا زیر پوست نیز درگیر شود. نوکارديا فارسینیکا نسبت به سایر گونه ها بیماریزاتر است. نوکارديا برازیلینسیس بعنوان شایعترین گونه تمایل بیشتری نسبت به ایجاد ضایعات زیر جلدی دارد. نوکارديا آستروئیدس عامل نوکاردیوزیس تنفسی به شکل برنکوپولموناری است. نوکاردياها پراکندگی وسیعی در جهان بویژه در خاک داشته و برخی از گونه های آنها در تولید آنتی بیوتیک هایی مانند ونکومایسین بکار می روند.

بیماری های نوکارديا: آبسه منفرد مغزی (شایعترین فرم بالینی)، برنکوپولموناری، عفونت های زیر جلدی اولیه و ثانویه (لنفومای جلدی، سلولیت و آبسه های زیرجلدی و اکتینومایستوما) از عوارض بالینی عفونت های نوکارديا می باشد. اکتینومایستوما یک عفونت زیر جلدی، موضعی، مزمن و پشرونده است که عامل آن اکتینومایست هابی مانند نوکارديا آستروئیدس، نوکارديا برازیلینسیس، استرپتومایسس سومالینسیس و اکتینومادورا مادورا است در حالی که عامل مایستوما قارچ است.

کشت و جداسازی باکتری: محیط انتخابی TB (Terrific Broth) است که حاوی تریپتون، عصاره مخمر و گلیسرول است. می توان نمونه خلط، مایع مغزی نخاعی و چرک را در محیط BCYE (عصاره مخمر همراه با ذغال بافری شده) کشت داد. رنگ آمیزی گرم یا اسید فست تغییر یافته انجام می گیرد (چون اسید فست ضعیف است به جای رنگبری با اسید-الکل از اسید سولفوریک 1 تا 4 درصد استفاده می کنیم که رنگبر ضعیف تری از اسید کلریدریک است).

درمان: با سولفانامیدها یا کوتریموکسازول انجام می شود.

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس *Mycobacterium tuberculosis*

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Actinobacteria
Order:	Actinomycetales
Suborder:	Corynebacterineae
Family:	Mycobacteriaceae
Genus:	<i>Mycobacterium</i>
	Lehmann & Neumann 1896



کخ در سال 1882 این باکتری را شناسایی کرد. حدود یک سوم مردم دنیا به میکروب سل آلوده هستند! (حدود 2 میلیارد نفر). باکتری هایی میله ای، فاقد اسپور (احتمالا بجز گونه های بوویس و مارینوم)، هوازی اجباری و بدون حرکت (بجز مایکوباکتریوم مارینوم) هستند که CO2 موجب تقویت رشد آنها می شود. در برابر رنگبری با اسید هم مقاومت می کنند به همین دلیل به آنها اسید فست (Acid Fast) می گویند و با روش زیل نیلسن (Ziehl-Neelsen) رنگ آمیزی می شوند. این باکتری ها کند رشد هستند و مدت زمان تقسیم سلولی آنها 18-24 ساعت است (*E. coli* در 20 دقیقه تقسیم می شود). این باکتری دارای زندگی درون سلولی اختیاری است و درون ماکروفاژهای میزبان به سر می برد. ماکروفاژها نمی توانند باکتری را هضم کنند زیرا باکتری مانع از ادغام فاگوزوم با لیزوزوم می شود. مایکوباکتریوم ها می توانند از طریق تنفسی، پوست آسیب دیده و گوارشی (شیر و گوشت آلوده به مایکوباکتریوم بوویس) منتقل شوند. انتقال تنفسی شخص به شخص شایع می باشد. ID₅₀ باکتری کمتر از 10 باسیل است. این باکتری به گلو تار آلدئید 2%، فرمالدئید 5%، فنل 5% و هیپوکلریت سدیم 10000 ppm حساس است.

بیماری های مرتبط با گونه های مایکوباکتریوم در انسان

<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Pulmonary tuberculosis
Extrapulmonary tuberculosis
Tuberculosis in HIV-infected patients
<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> complex
Asymptomatic colonization
Pulmonary disease
Disseminated disease in HIV-infected patients
<i>Mycobacterium leprae</i>
Tuberculoid leprosy
Lepromatous leprosy
Other mycobacteria
Pulmonary disease (e.g., <i>M. kansasii</i>)
Cutaneous disease (e.g., <i>M. marinum</i> , <i>M. ulcerans</i> , <i>M. fortuitum-chelonae</i>)

گروه بندی رانیون مایکوباکتریوم های آتیپیک

گروه	سرعت رشد	تشکیل پیگمان		گونه
		در نور	در تاریکی	
I	Slow	+	-	<i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i>
II	Slow	+	+	<i>M. scrofulaceum</i>
III	Slow	-	-	<i>M. avium-intracellulare</i> complex
IV	Rapid	-	-	<i>M. fortuitum-chelonae</i> complex

مایکوباکتریوم های آتیبیک به طور گسترده در محیط وجود دارند و در حیوانات آزمایشگاهی جونده بیماری ایجاد نمی کنند. آنها به اکثرا آنتی بیوتیک های اختصاصی ضد سل مقاوم هستند. در مقابل مایکوباکتریوم های تیبیک در حیوانات آزمایشگاهی جونده بیماری ایجاد می کنند و عامل سل در انسان هستند که عبارتند از گونه های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، آفریکانوم، بوویس، میکروتی و کانتی.

مایکوباکتریوم کمپلکس آویوم-اینتراسلولار (*MAC: M. avium complex*) عامل شایع بیماری تنفسی در بیماران AIDS، بیماری تنفسی شدید سندروم لیدی ویندرمر و ندول ریوی مجزا (*Solitary Pulmonary Nodule*) می باشد.

مایکوباکتریوم آویوم زیر گونه پاراتوبرکلوزیس عامل بیماری *Johne* (انتریت سودوتوبرکلوز) در نشخوارکنندگان و بیماری *Crohn* (انتریت گرانولوماتوز مزمن) در انسان با علائم التهاب روده همراه با اسهال و کاهش وزن می باشد. زیر گونه آویوم عامل بیماری سل در پرندگان و زیرگونه هومینی سویس عامل بیماری های تنفسی در انسان است. انتقال باکتری به انسان از طریق آئروسول ها و گوارشی صورت می گیرد. انتقال مستقیم شخص به شخص مشاهده نشده است.

مایکوباکتریوم اسکروفولاسنوم (*M. scrofulaceum*) عامل بیماری مزمن ریوی در بالغین و لنفادنیت گرانولوماتوز گردنی در کودکان است. مایکوباکتریوم کانزاسی (*M. kansasii*) عامل بیماری ریوی شبه سل است.

مایکوباکتریوم مارینوم (*M. marinum*) و اولسرانس (*M. ulcerans*) عامل زخم های گرانولوم استخر شنا و زخم برولی (*Buruli*) هستند. مایکوباکتریوم هماتوفیلوم (*M. haemophilum*) نیز عامل عفونت های پوستی است.

مایکوباکتریوم فورچیتوم (*M. fortuitum*) عامل عفونت سیستماتیک، جلدی و کورک ناخن در انسان است.

مایکوباکتریوم چلونئی (*M. chelonae*) و آپسنوس (*M. abscessus*) عامل بیماریهای جلدی، نسجی، استخوانی و فرصت طلب پس از تروما یا جراحی هستند.

مایکوباکتریوم مالموننس (*M. malmoense*) عامل بیماری ریوی شبه سل است.

مایکوباکتریوم اسمگماتیس (*M. smegmatis*) فلور طبیعی غدد ترشحات پوست است.

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، لپره، بوویس و آفریکانوم پاتوژن واقعی هستند.

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، آفریکانوم، بوویس، میکروتی، کانتی، کاپره آ و پینی پدی جزء کمپلکس توبرکلوزیس هستند و می توانند در انسان بیماری سل ایجاد کنند.

مایکوباکتریوم آپسنوس، فورچیتوم، چلونئی، فلئی، اسمگماتیس، ایمونوژنوم، موکوژنیکوم و واکنی سریع رشد هستند و در کمتر از 7 روز در محیط کشت رشد می کنند.

مایکوباکتریوم های آسیاتیکوم، کانزاسی، مارنیوم، سیمئی در شرایط نور رنگدانه تولید می کنند.

مایکوباکتریوم های فلاوسنس، گوردونئی، اسکروفولاسنوم و شولگای در تاریکی رنگدانه تولید می کنند.

مایکوباکتریوم اسکروفولاسنوم، شولگای، گزنویپی (همانند سایر مایکوباکتریوم های آتیبیک) به داروهای ضد سل مقاومند.

فاکتورهای بیماریزایی

1) **کورد فاکتور:** در کورینه باکتریوم، نوکاردیا و رودکوکوس نیز تولید می شود. باعث ایجاد زنجیره های موازی از باسیل های اسید فست به شکل طناب های مارپیچی میکروسکوپی در سوش های بیماریزا می شود. آنتی ژن 85 یک پروتئین متصل شونده به فیبرونکتین است که سبب تسهیل فاگوسیتوز باکتری می شود. آنتی ژن 85 با فعالیت مایکولیل ترانسفرازی سبب افزودن اسیدهای مایکولیک دارای زنجیره بلند 80 کربنی (مایکولول و مایکولون) به قند ترهالوز و تولید فاکتور طنابی می شود. فاکتور طنابی (ترهالوز 6 و 6 – دی میکولات) باعث مهار مهاجرت لکوسیت ها، مهار ادغام لیزوزوم با فاگوزوم، مهار پاسخ ایمنی سلولی و ایجاد گرانولوم مزمن می شود. فاکتور طنابی غشای میتوکندریایی را نابود و در موش پنومونی خونریزی دهنده می دهد. فاکتور طنابی یک مکمل ایمنی زایی (ادجوانت) است.

2) **سولفاتیدها:** مشتقات سولفاتید قند ترهالوز آنیونی هستند. حاوی اسیدهای چرب با زنجیره بلند بر روی خارجی ترین سطح مایکوباکتریوم هستند. سبب تقویت اثرات کورد فاکتور می شوند. در غیر فعال سازی آنزیم های هیدرولیتیک ماکروفاژها نقش دارند و سبب مهار دگرانولاسیون ماکروفاژها (توسط موم یا Wax D)، مقاومت باکتری به عوامل محیطی، آنتی بیوتیک ها و سیستم کمپلمان می شوند.

3) **آرابینوگالاکتان و لیپوآرابینومانان:** لیپوآرابینومانان با سه ترکیب متفاوت در دیواره باکتری وجود دارد: لیپوآرابینومانان (ManLAM)، لیپوآرابینوز (AraLAM) و فسفاتیدیل اینوزیتول لیپوآرابینومانان (PILAM). لیپوآرابینوز در کموناکسی سایتوکاین ها نقش دارد. فسفاتیدیل اینوزیتول لیپوآرابینومانان سبب ایجاد پاسخ پیش التهابی در دندریتیک سل ها و ماکروفاژها می شود. لیپوآرابینومانان با ممانعت از بلوغ فاگوزوم، آپوپتوزیس و ترشح سایتوکاین ها از ماکروفاژها سبب ممانعت از پاسخ گرانولوسیتیک بافت ریه و بقای داخل سلولی باکتری می شود. در ایجاد گرانولومای سلی و نکروز بافتی همانند کورد فاکتور عمل می کنند. سبب مهار فعالیت لنفوسیت T و القای تولید TNF آلفا می شوند. در مهار عرضه آنتی ژن توسط لنفوسیت ها و ماکروفاژها و مهار عملکرد لنفوسیت خون محیطی نقش دارند. همچنین پاسخ آنتی بادی قوی اما غیر موثر ایجاد می کنند (القای حساسیت فوری).

4) **توبرکلوپروتئین ها:** در پاسخ ایمنی تداخل ایجاد می کنند. در تقویت تهاجم باکتری و تحریک افزایش حساسیت تیپ تاخیری نقش دارند. عامل ایجاد واکنش توبرکلین در تست پوستی مانتو جهت تشخیص عفونت مایکوباکتریوم است.

5) **پروتئین شوک حرارتی (HspX):** یک چاپرون مستقل از ATP است که تحت تاثیر شوک کمبود منابع نیتروژن (Reactive Nitrogen Intermediate :RNI) در فاز ثابت رشد باکتری تولید می شود. این پروتئین سبب بقای باکتری در شرایط کمبود اکسیژن داخل فاگوزوم می شود.

6) **سیستم دو جزئی:** سیستم دو جزئی MprAB در پایداری و بقای عفونت مزمن مایکوباکتریوم نقش دارد. سیستم دو جزئی DevRS در پاسخ به شوک اکسیداتیو و کمبود اکسیژن فعال می شود.

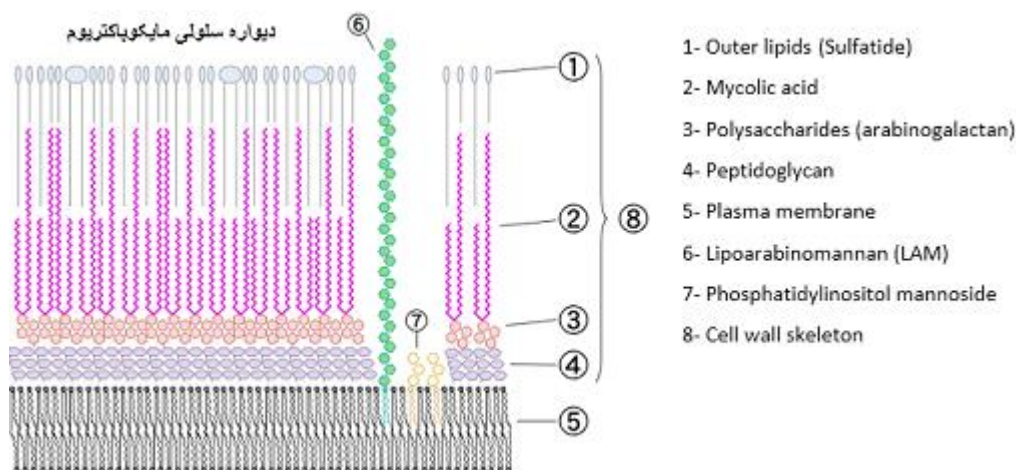
7) **سیدروفورها:** مایکوباکتین با جذب آهن و MgtC با جذب منیزیم در رشد و بقای باکتری در داخل سلول نقش دارند.

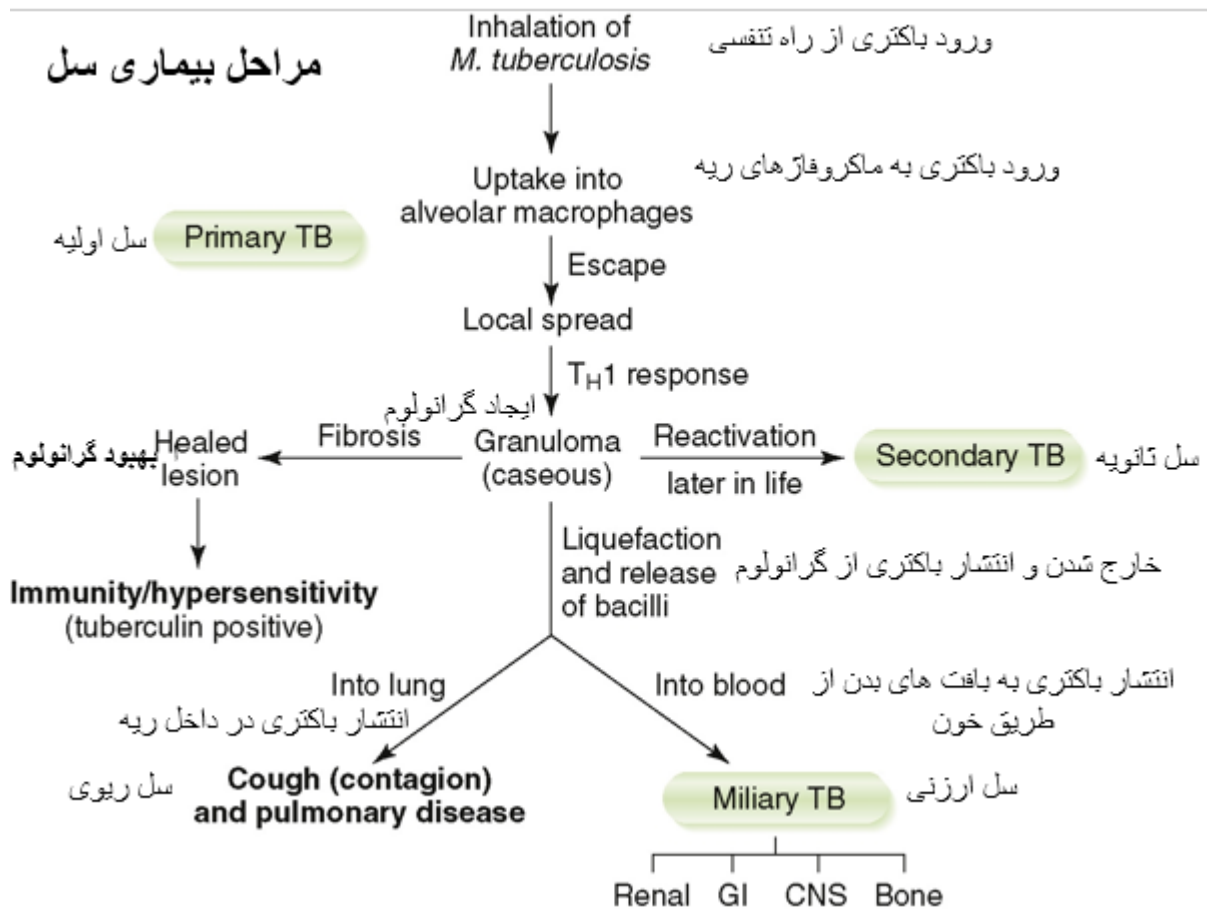
8) **پروتئین های تنظیمی:** پروتئین SigA یا RpoV به عنوان سیگما فاکتور اصلی مایکوباکتریوم سبب فعالسازی پروتئین WhiB3 و بیان ژن های اصلی بیماریزایی و House Keeping می شود. SigG در پاسخ SOS و بقای باکتری در داخل ماکروفاژ نقش دارد. پروتئین های تنظیمی HspR به همراه SigE (موثر در سرکوب بیان ژن پروتئین شوک حرارتی hsp70) و IdeR و SigJ (موثر در فعالسازی پاسخ شوک اکسیداتیو و سیستم ذخیره آهن در باکتری) با کمک SigH بر فعالیت های متابولیکی باکتری تاثیر دارند. PhoP (موثر در بیان ژن های بیماریزایی و رشد داخل سلولی باکتری در شرایط کمبود منیزیم) و پروتئین تنظیمی RelA (موثر در کاهش تکثیر و فعالیت متابولیکی باکتری جهت بقای طولانی مدت باکتری در داخل سلول میزبان) نیز در روند بیماریزایی باکتری نقش دارند. سایر سیگما فاکتورهای مایکوباکتریوم توبرکلوزیس عبارتند از SigM (موثر در بقای طولانی مدت باکتری در بدن انسان)، SigL (موثر در بیماریزایی و سنتز فتیوسرول دی میکوسرووات)، SigF (موثر در سنتز دیواره سلولی)، SigD (موثر در پاسخ به شرایط کمبود مواد غذایی در فاز ثابت رشد) و SigC (موثر در بیان ژن های بیماریزایی).

9) **سیستم ترشحی:** مایکوباکتریوم توبرکلوزیس دارای سیستم ترشحی نوع 7 (ESX: ESAT-6/CFP-10) می باشد که نوع ESX1 در تحریک لنفوسیت های T، بقای داخل سلولی باکتری، بلوغ فاگوزوم، فرار باکتری از فاگوزوم و انتشار سلول به سلول باکتری نقش دارد. نوع ESX3 در جذب آهن نقش دارد.

10) **فسفولیپاز C:** بعنوان یک توکسین سبب آسیب به غشای سلول میزبان می شود و در روند عفونت پایدار نقش دارد.

11) **پاسخ به شوک محیطی:** پروتئین AhpC یک آنزیم آلکیل هیدروپروکساید ردوکتاز است که از باکتری در برابر شوک اکسیداتیو و نیتروزاتیو ماکروفاژ محافظت می کند. پروتئین KatG یک آنزیم کاتالاز-پراکسیداز است که از باکتری در برابر H₂O₂ و پراکسیدهای ارگانیک تولید شده توسط آنزیم NADPH اکسیداز فاگوسیتی محافظت می کند. پروتئین SodA یک آنزیم سوپراکسید دیسموتاز وابسته به آهن است که در بقای داخل سلولی باکتری نقش دارد و پروتئین SodC یک آنزیم سوپراکسید دیسموتاز وابسته به روی و مس است که در خنثی سازی رادیکال های سوپراکسید نقش دارد.





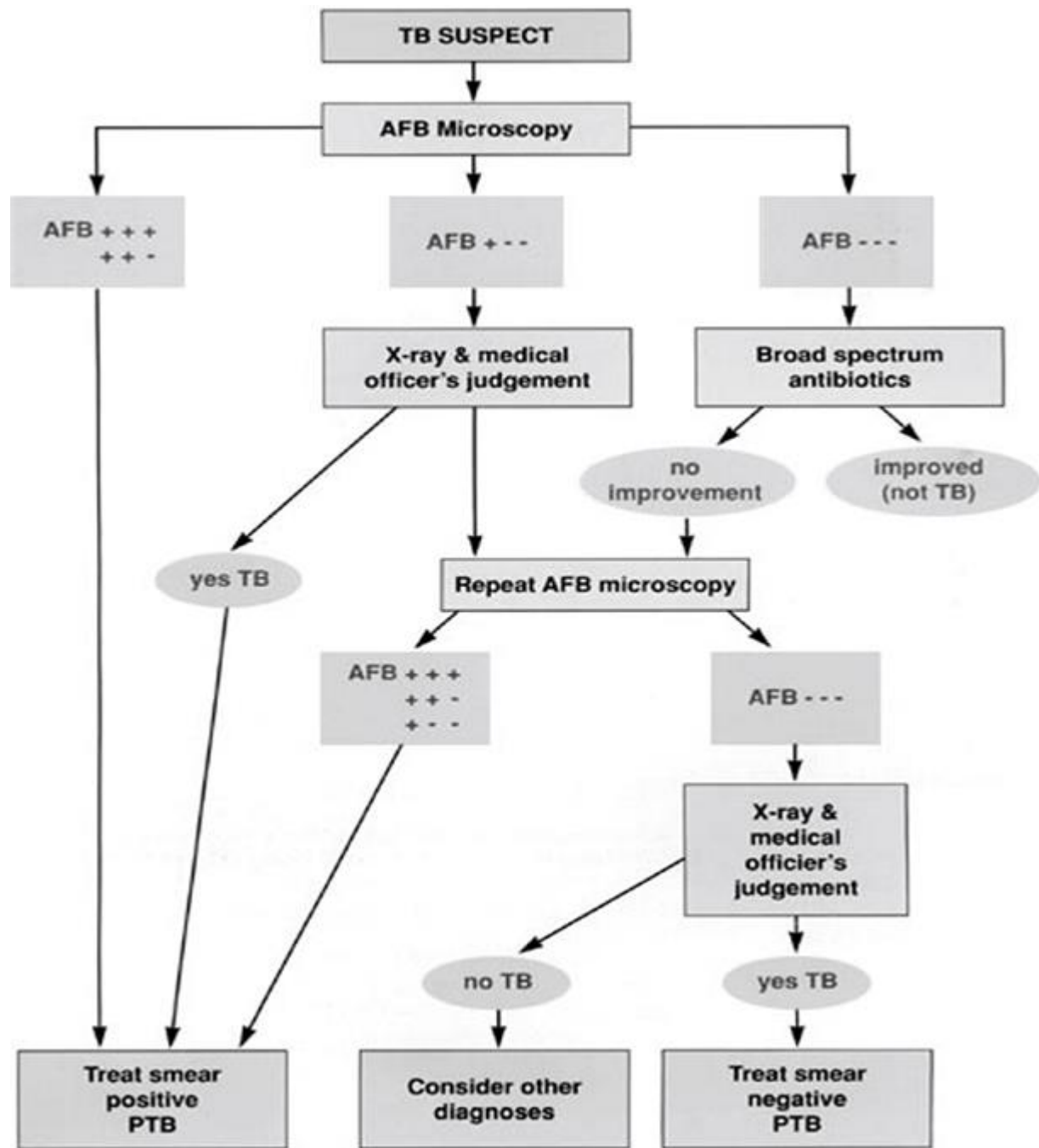
در بیشتر موارد برخورد با باسیل سل منجر به عفونت نمی شود. اما در سایر موارد منجر به بروز علائم بالینی سل اولیه و یا عفونت نهفته با ایجاد گرانولوم ریوی (کمپلکس گان) و بدون علائم بالینی می شود. در 10 درصد موارد عفونت نهفته و گرانولوم ریوی پس از مدتی فعال و منجر به سل ثانویه می شود. اگر باکتری پس از خروج از گرانولوم ریوی در ریه منتشر شود منجر به سل ثانویه ریوی و اگر در خون و سایر بافت های بدن منتشر شود منجر به سل ارزنی می شود. ممکن است باکتری پس از انتشار در خون به ریه ها برسد و سل ریوی ثانویه به همراه کانون سیمون ایجاد کند. بیماران سل دارای علائم بالینی سرفه به مدت حداقل سه هفته، درد قفسه سینه، خلط چرکی با یا بدون خون، کاهش اشتها، ضعف و کاهش وزن، تعریق شبانه و تب و لرز می باشند. میزان مرگ و میر در بیمارانی که درمان نمی شوند 50 درصد است.

دو نوع ضایعه اصلی در سل قابل مشاهده است:

(1) **نوع اگزوداتیو:** یک واکنش التهابی حاد همراه با تجمع مایع ادم، لکوسیت های PMN و منوسیت ها در اطراف باسیل سل می باشد. این نوع ضایعه در بافت ریه دیده می شود که شبیه به پنومونی باکتریایی می باشد و ممکن است به نکرز شدید بافتی منجر شود. در طی این فاز بیماری تست توبرکولین مثبت است.

(2) **نوع پروداکتیو:** یک ضایعه گرانولومی مزمن است که دارای 3 ناحیه است: **الف)** ناحیه مرکزی متشکل از سلول های بزرگ چند هسته ای (Giant Cell) حاوی باسیل سل **ب)** ناحیه میانی حاوی سلول های اپیتلوئید **ج)** ناحیه محیطی حاوی فیبروبلاست ها، لنفوسیت ها و منوسیت ها. ناحیه مرکزی گرانولوم دچار نکرز پنیتری می شود.

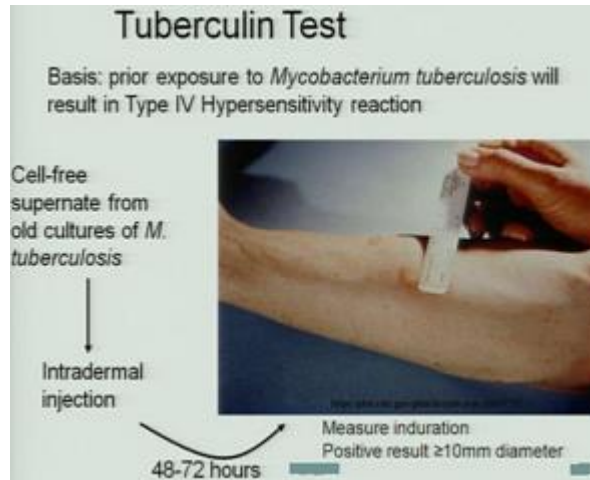
مراحل تشخیص بیماری سل



AFB: Acid-Fast Bacilli

TB: Tuberculosis

PTB: Positive Tuberculosis



تست توبرکولین (تست مانتو): با تزریق داخل جلدی (Intra Dermal) 1 میلی لیتر از پروتئین خالص شده باکتری (PPD: Purified Protein Derivative) به ناحیه ساعد صورت می گیرد. واکنش پوستی 48 تا 72 ساعت بعد از تزریق بررسی می شود. باید قطر ناحیه ی برآمده (نه قرمزی) در محور عرض ساعد اندازه گیری شود. ناحیه ی برآمده (اندوراسیون) به قطر بیش از 10 میلیمتر نشانه آلودگی به میکوباکتریوم توبرکلوزیس است که ممکن است فرد تنها آلوده باشد و به بیماری سل مبتلا نباشد. تشخیص وجود بیماری سل با علایم بالینی، آزمایش AFB (شمارش باسیل سل در نمونه اسمیر خلط) و رادیوگرافی میسر است. تست سرولوژی سنجش اینترفرون گاما نیز در تعیین آلودگی به کار می رود.

تشخیص آزمایشگاهی

1- نمونه ها: شامل خلط تازه، شستشوی معده، ادرار، مایع جنب، CSF، مایع مفصلی، مواد بیوپسی و خون. خلط از ریه جمع شده و حاوی سلول اپیتلیال نمی باشد. نمونه خلط و سایر مواد غیر استریل توسط N-استیل L-سیستئین به حالت مایع درآمده و آلودگی آنها توسط NaOH رفع شده و توسط بافر خنثی می شود.

2- آزمایش AFB: سه نمونه اسمیر خلط در سه روز متوالی به روش زیل-نلسن (رنگ کریول فوشین) یا فلوروکروم تروانت (رنگ فلورسنس اورامین-رودامین) رنگ شده و تعداد باسیل ها برای تعیین وسعت عفونت شمارش می شود. روش فلوروکروم سریع و حساس است. اگر در کل اسمیر کمتر از 10 عدد باسیل سل مشاهده شد تعداد باسیل مشاهده شده گزارش می شود. اگر در کل اسمیر 10 تا 99 باسیل مشاهده شود با یک علامت + گزارش می شود. اگر در هر زمینه مشاهده میکروسکوپی 1 تا 10 باسیل سل مشاهده شود با علامت ++ و اگر در هر زمینه مشاهده میکروسکوپی بیش از 10 باسیل سل مشاهده شود با علامت +++ گزارش می شود. 80-50% بیماران سل ریوی اسمیر خلط مثبت دارند.

3- کشت و شناسایی: کشت نمونه سل در محیط انتخابی لون اشتاین-جانسن یا محیط میدل بروک 7H10 و 7H11 انجام می شود و در دمای 35 تا 37 درجه سانتی گراد و حضور 5-10% CO2 برای 8 هفته نگهداری می شود. سریع ترین سیستم شناسایی BACTEC (میدل بروک 7H12 با C14 نشاندار) است. کشت نمونه های پوستی میکوباکتریوم ها به مکمل همین و سیترات آمونیوم فریک و دمای 30 درجه سانتی گراد نیاز دارد. با استفاده از روش PCR و تکثیر ژن پروتئین ترشچی SecA و تعیین توالی آن، گونه های میکوباکتریوم تشخیص و افتراق داده می شوند. تکنیک MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility Assay) بر اساس مشاهده میکروسکوپی رشد میکوباکتریوم توبرکلوزیس در چاهک های حاوی محیط کشت مایع و آنتی بیوتیک برای تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی به کار می رود.

انواع محیط های کشت مایکوباکتریوم:

محیط کشت اولیه: یک محیط کشت غیر انتخابی است.

محیط کشت انتخابی: حاوی آنتی بیوتیک برای جلوگیری از رشد سایر میکروب ها می باشد.

3 فرمول عمومی برای محیط های کشت مایکوباکتریوم ها وجود دارد:

(1) **محیط آگار نیمه مصنوعی:** مانند محیط های میدل بروک 7H10 و 7H11. برای مشاهده شکل کلونی و تست آنتی بیوگرام باکتری کاربرد دارند.

(2) **محیط تخم مرغ سفت شده:** مانند لوین اشتاین-جانسن حاوی نمک های خاص، گلیسرول، مواد آلی زرده تخم مرغ، پودر سیب زمینی و مالاشیت سبز برای مهار سایر باکتری ها، باکتری در این محیط طی 3-6 هفته رشد می کند.

(3) **محیط آبگوشت:** مانند میدل بروک 7H9 و 7H12 که تکثیر نمونه های کوچک را فراهم می کند. رشد مایکوباکتریوم ها در این محیط ها از محیط های پیچیده سریعتر است.

تست های افتراقی مایکوباکتریوم ها

Organism	Niacin	Nitrate Reductase	Heat-Stable Catalase	Tween-80 Hydrolysis	Iron Uptake	Arylsulfatase	Urease
<i>M. tuberculosis</i>	+	+	-	V	-	-	V
<i>M. kansasii</i>	-	+	+	+	-	-	+
<i>M. avium complex</i>	-	-	V	-	-	-	-
<i>M. fortuitum</i>	-	+	+	V	+	+	+
<i>M. chelonae</i>	V	-	V	V	-	+	+

درمان

FIRST-LINE DRUG	SECOND-LINE DRUG
Isoniazid	<i>para</i> -Aminosalicylic acid
Ethambutol	Ethionamide
Rifampin	Cycloserine
Pyrazinamide	Fluoroquinolones
Streptomycin	Kanamycin, amikacin

*Second-line drugs added to combinations if resistance or toxicity contraindicates first-line agent.

طبق تعریف WHO سویه هایی (Extensively Drug-Resistant) XDR محسوب می شوند که حداقل به ایزونیاژید، ریفامپین، فلوروکینولون ها و حداقل یکی از آمینوگلیکوزیدها مقاوم باشند. سویه های (Multidrug Resistant) MDR حداقل به دو آنتی بیوتیک خط اول درمان شامل ایزونیاژید و ریفامپین مقاوم هستند.

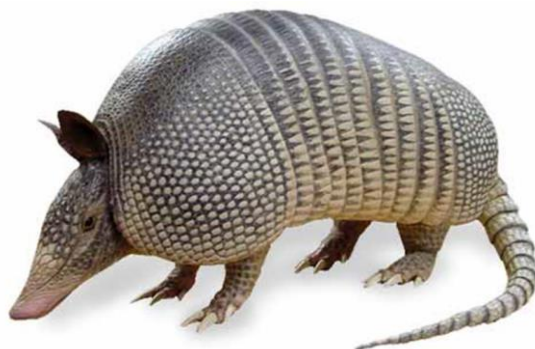
Prevention:

- Prophylactic antimycotics
- BCG (Bacillus Calmette-Guérin) vaccine
- Attenuated *M. bovis* strain

مایکوباکتریوم لپره *Mycobacterium leprae*

Armadillo

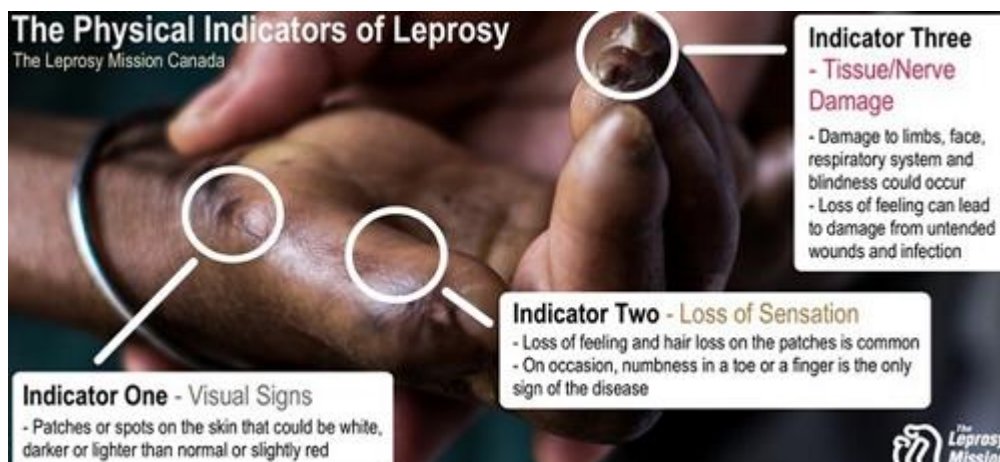
میزبان طبیعی



عامل بیماری جذام است. ارگانیزم توسط هانسن در سال 1874 کشف شد (باسیل هانسن). باکتری در محیط کشت غیر زنده کشت داده نشده است. باسیل گرم مثبت، اسید فاست و داخل سلولی اجباری است. درون ماکروفاژ، سلول شوآن؛ اندوتلیال و اپیتلیال رشد می کند. طولانی ترین زمان تولید نسل را دارد (11-13 روز). تمایل به رشد در بافت های سرد دارد (به خصوص دیواره بینی). تلقیح باسیل به کف پای موش باعث ایجاد ضایعات گرانولوماتوز موضعی می شود.

علائم اصلی جذام:

- (1) ضایعات ماکولار رنگ پریده و بدون حس روی پوست نواحی سرد بدن
- (2) از دست رفتن اعصاب محیطی و ریزش مو در ضایعات
- (3) از بین رفتن بافت های درگیر

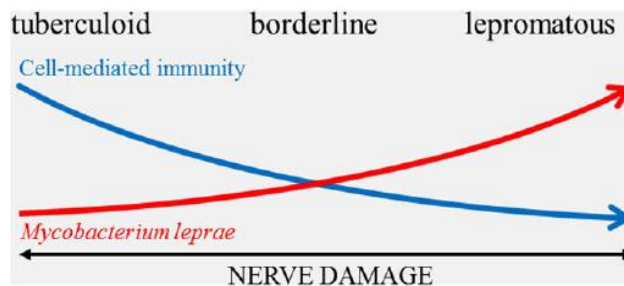
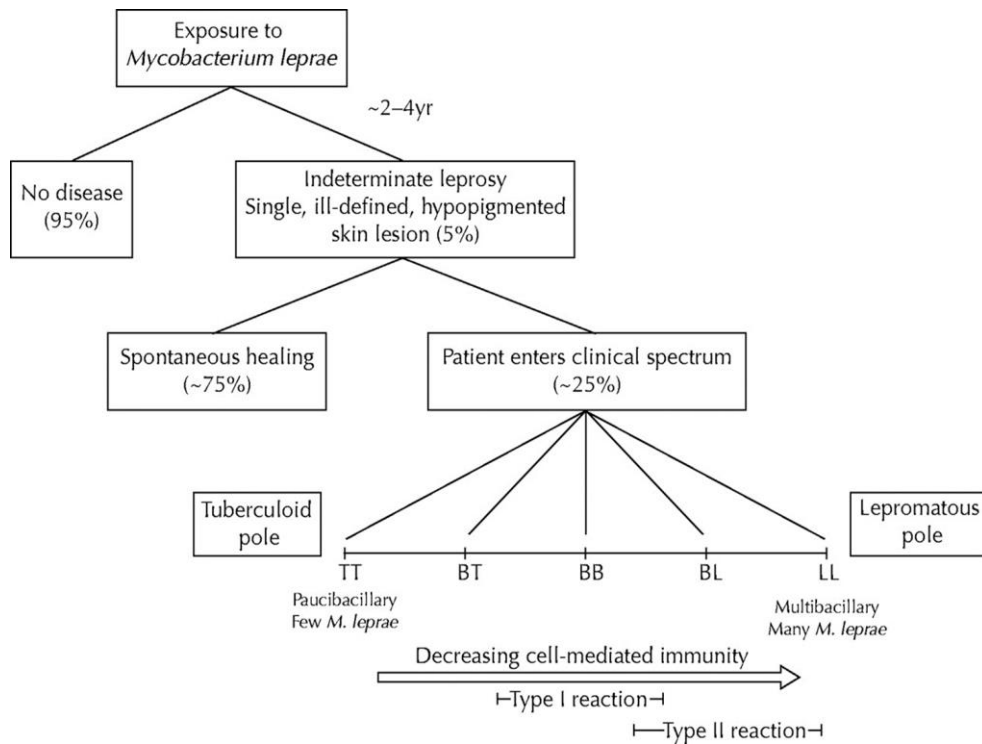


بیماری به انواع اصلی لپروماتوز (LL) و توبرکلونید (TT) و بینابینی (BB) تقسیم می شود.

(1) **لپروماتوز:** سیر بیماری پیش رونده، بدخیم و همراه پوستی ندولار، درگیری عصبی آهسته و متقارن و مقادیر فراوانی باسیل در ضایعات پوستی وجود دارد. باکتری می مداوم و آزمون پوستی لپرومین به علت سرکوب سیستم ایمنی سلولی منفی است. ایمنی همورال ناکارآمد با ایجاد هیپرگاماگلوبولینمی رخ می دهد. توانایی ایمنی سلولی کاهش یافته و ارتشاح سلول های T سرکوبگر در پوست مشاهده می شود.

(2) **توبرکلونید:** سیر بیماری خوش خیم و غیر پیش رونده است، ضایعات پوستی ماکولار، درگیری شدید و غیر قرینه عصبی، تعداد باسیل در ضایعات کم است. آزمون لپرومین مثبت است. در این نوع ضایعه، ایمنی سلولی سالم بوده و ارتشاح سلول های T کمک کننده در پوست مشاهده می شود.

مراحل و سیر بیماری جذام



تست پوستی میتسودا: برای تعیین وضعیت ایمنی سلولی بیماران و سیر بیماری جذام با استفاده از آنتی ژن لپرومین بکار می رود. در واکنش مثبت، 24 تا 48 ساعت در محل تزریق سفتی و قرمزی (واکنش فرناندز) و 3 تا 4 هفته بعد گرانولومای اپی تلوئید با قطر بیشتر از 5 میلی متر (واکنش میتسودا) مشاهده می شود. واکنش میتسودا مثبت، توانایی بیمار در ایجاد پاسخ ایمنی سلولی و وضعیت مناسب سیستم ایمنی را نشان می دهد.

اپیدمیولوژی

انتقال باکتری از طریق ترشحات تنفسی، جنینی و شیر مادر رخ می دهد.

دوره کمون بیماری جذام 2 تا 5 سال است. کودکان حساس ترین گروه به بیماری جذام هستند.

باکتری می تواند ماه ها در خاک مرطوب یا سایه زنده بماند.

95% انسان ها بطور طبیعی به باسیل جذام مقاوم هستند.

زمانی که کودکان کم سن و سال در تماس طولانی با افرادی هستند که میزان ترشح بالایی دارند (جذام لپروماتوز) احتمال انتقال افزایش می یابد. ترشحات بینی عفونی ترین و آلوده ترین ماده در تماس های خانوادگی است.

تشخیص: تشخیص بر اساس یافته های بالینی و هیستوپاتولوژی است. پوسته های حاصل از تراشیدن پوست یا مخاط بینی در بیماران جذام لپروماتوز به روی لام قرار می گیرد و با روش زیل-نلسن رنگ آمیزی و مشاهده می شود.

درمان: سولفون ها (دایسون) داروهای خط اول درمان جذام هستند. ریفامپین یا کلوفازیمین معمولاً در رژیم درمانی اولیه مورد استفاده قرار می گیرد. برای درمان موثر جذام چندین سال زمان نیاز است.

پیشگیری: واکسن اختصاصی وجود ندارد. BCG علیه جذام موثر بوده است.

انتروباکتریاسه *Enterobacteriaceae*

Scientific classification	
Domain:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Gammaproteobacteria
Order:	Enterobacteriales
Family:	Enterobacteriaceae
	Rahn, 1937



<i>Escherichia</i>	اشریشیا
<i>Salmonella</i>	سالمونلا
<i>Shigella</i>	شیگلا
<i>Yersinia</i>	یرسینیا
<i>Kelebsiella</i>	کلبسیلا
<i>Proteus</i>	پروتئوس
<i>Plesiomonas</i>	پلزیوموناس

خصوصیات مشترک انتروباکتریاسه

باسیل های گرم منفی، بی هوازی اختیاری و فاقد اسپور می باشند. قادر به تخمیر گلوکز و تولید اسید و یا اسید و گاز با هم می باشند. کاتالاز متغیر هستند و بعلت فقدان آنزیم سیتوکروم اکسیداز C تست اکسیداز آنها منفی است (به جز پلزیوموناس شیگلونیدس). این خانواده باکتریایی توانایی احیای نیترات (NO_3) به نیتريت (NO_2) را دارد. بیشتر آنها دارای فلاژل پری تریش هستند و بجز جنس های کلبسیلا و شیگلا بیشتر گونه های سایر جنس ها متحرک می باشند. بر روی محیط کشت های نوترینت آگار، بلاد آگار و مک کانکی آگار به خوبی رشد می کنند. بهترین دمای رشد آنها 35 تا 37 درجه سانتی گراد است (بجز یرسینیا که در 25 تا 30 درجه سانتی گراد به خوبی رشد می کند). خانواده ی انتروباکتریاسه دارای 51 جنس است که 20 تا 25 جنس آن در انسان بیماری ایجاد می کند. پروتئوس بر روی محیط کشت به علت پری تریش بودن دارای حرکت سریع Swarming است. این نوع حرکت با افزودن موادی مانند فنیل اتیل الکل یا رشد بر روی محیط CLED (Cysteine-Lactose-Electrolyte-Deficient) متوقف می شود. شباهت های آنتی ژنی زیادی بین انتروباکتریاسه ها و سایر باکتری ها وجود دارد. به عنوان مثال اکثر انتروباکتریاسه ها در آنتی ژن O14 مشترک هستند. آنتی ژن کلبسیلا (آنتی ژن نوع 2 کپسولی) خیلی مشابه آنتی ژن کپسولی نوع 2 پنوموکک است. برخی آنتی ژن های K کپسولی ایکولای با آنتی ژن های کپسولی هموفیلوس آنفولانزا و مننگوکک مشابه هستند.

فاکتورهای بیماری‌زایی انتروباکتریاسه

Antigens

Outer membrane:
(common antigen,
O antigen, lipid A)

Type III
secretion
system

Capsular (K) antigens
(Vi antigens in
Salmonella)

Flagellar
antigens (H)

Virulence Factors

Fimbria

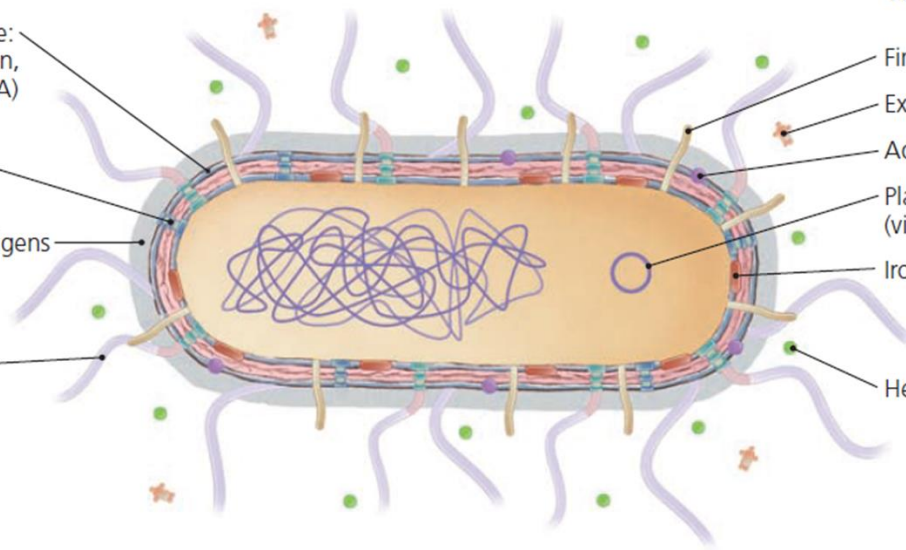
Exotoxin

Adhesin

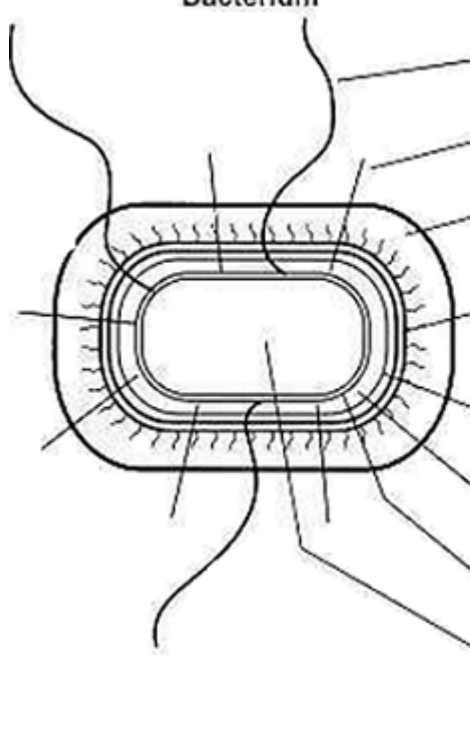
Plasmid
(virulence genes)

Iron-binding protein

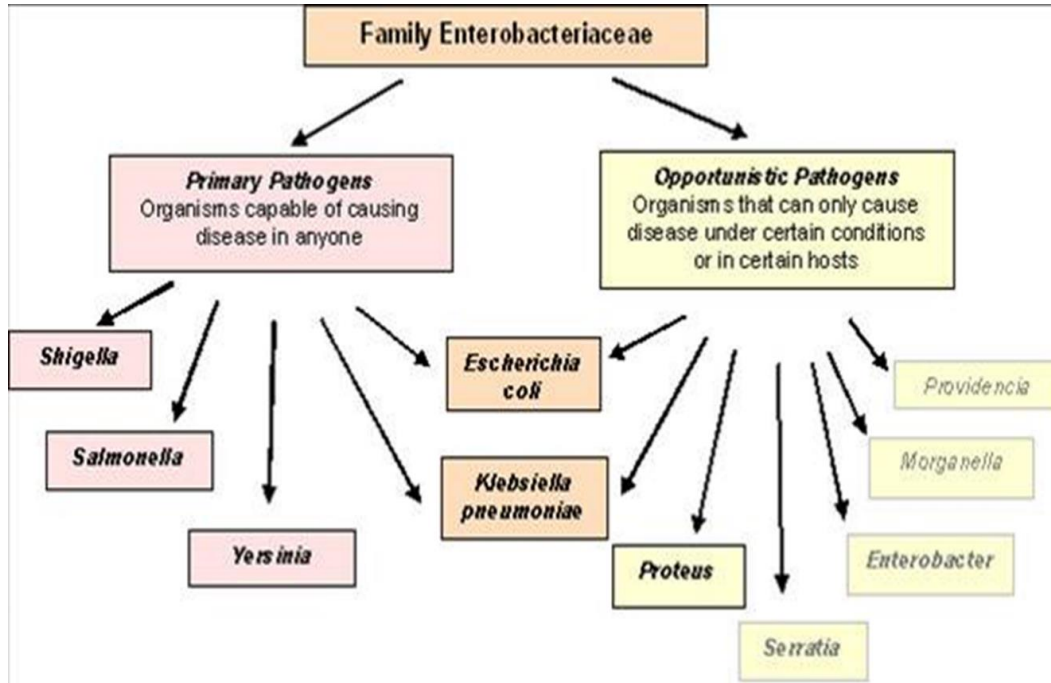
Hemolysin



ساختار آنتی ژنی انتروباکتریاسه

Bacterium	Structure	Designation	Composition
	Flagellum	H	Protein subunits
	Fimbriae (pili)	Sex, Type I, P, etc.	Protein subunits
	Capsule or microcapsule	K (A, L, B, Vi)	Polysaccharides (rarely protein)
	Outer membrane	Endotoxin (LPS, OAg)	Protein, phospholipids, lipoprotein, lipid A, and "O" antigen side chains of lipopolysaccharide
	Thin rigid layer	Peptidoglycan	Crosslinked peptidoglycan bound to outer membrane
	Periplasmic space		Area of synthesis, assembly of structures
	Inner membrane		Protein, phospholipids
	Cytoplasm		Cell sol, DNA, RNA, ribosomes

دسته بندی انتروباکتریاسه بر اساس بیماریزایی



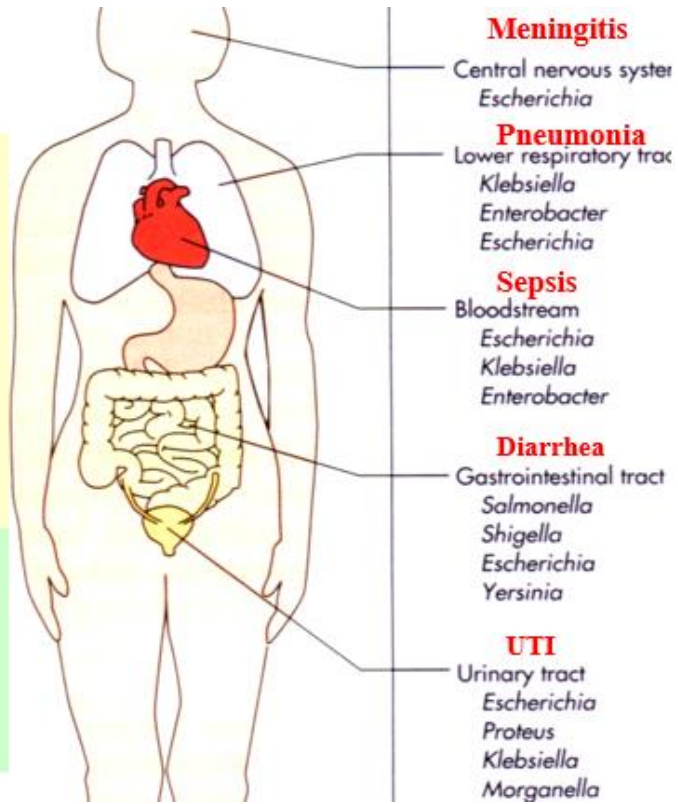
بیماری های انتروباکتریاسه

پاتوژن های فرصت طلب

Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Enterobacter aerogenes
Serratia marcescens
Proteus spp.
Providencia spp.
Citrobacter spp.

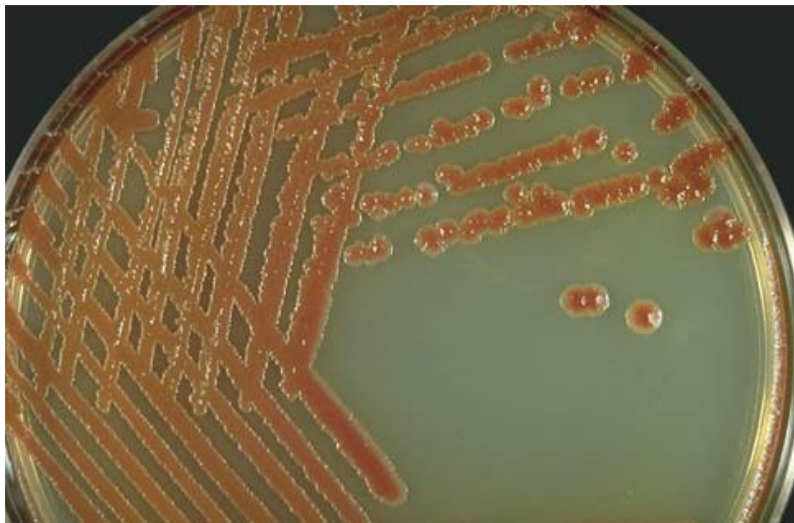
پاتوژن های مطلق

Salmonella spp.
Shigella spp.
Yersinia spp.
 Some *E. coli* strains



سیتروباکتر فروندی در عفونت های مجاری ادراری نقش دارد. پروویدنسیا (گونه های رنگری، آلكالیفینسنس، اشتواری) در عفونت های مجاری ادراری نقش دارد. پروتئوس میرابیلیس در عفونت های ادراری و تنفسی (پنومونی) نقش دارد. پروتئوس ولگاریس و مورگانلا مورگانی از عوامل مهم عفونت های بیمارستانی هستند. سرایشیا مارسنس از عوامل عفونت های بیمارستانی بوده (مخصوصاً در معتادان مواد مخدر) و پنومونی، باکتری می اندوکاردیت می دهد. این باکتری پیگمان پرودیجیوزین (Prodigiosin) قرمز رنگ را در دمای 20 درجه سانتی گراد تولید می کند. انتروباکتر حاوی کپسول (ترکیبی از گلوز، فوکوز و گلوکورونیک اسید) و متحرک است و گونه های کلوته آ و آنروژینوز، عامل عفونت های بیمارستانی مانند UTI، پنومونی و عفونت زخم هستند. انتروباکتر دارای بتالاکتاماز کروموزومی ampC است.

کلونی های سرایشیا مارسنس دارای پیگمان قرمز-نارنجی



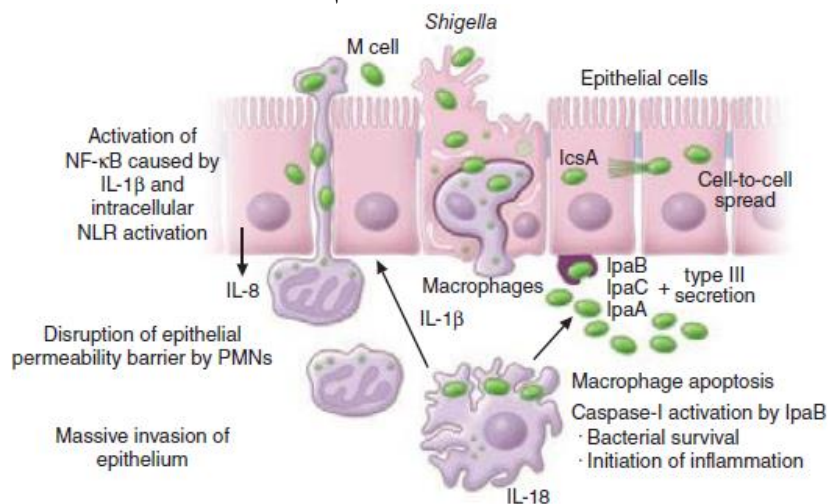
ایکولای در سال 1886 توسط تئودور اشیش شناسایی شد. این باکتری شایع ترین عامل عفونت های مجاری ادراری (UTI) در خانم های جوان و UTI بیمارستانی است. پاتوتایپ های ایکولای ایجاد کننده پیلونفریت و عفونت مجاری ادراری (UPEC) دارای آنتی ژن پبلی P (که به گروه خونی P متصل می شود) هستند. آنتی ژن K1 ایکولای در سویه های عامل مننژیت نوزادان یافت می شود و با گروه B کپسولی منگوکک تشابه آنتی ژنی دارد. ایکولای و استرپتوکک آگالاکتیه از عوامل اصلی مننژیت باکتریایی در کودکان هستند. شیگلا در سال 1919 توسط کاستلانی و چالمرز شناسایی شد. شیگلا از عوامل شایع اسهال ملایم تا شدید خونی در دنیا بویژه کشورهای توسعه نیافته است.

شیگلا *Shigella*

Present Designation	Group and Type	Mannitol	Ornithine Decarboxylase
<i>Shigella dysenteriae</i>	A	-	-
<i>Shigella flexneri</i>	B	+	-
<i>Shigella boydii</i>	C	+	-
<i>Shigella sonnei</i>	D	+	+

شیگلا فلکسنری شایع ترین گونه ی شیگلا در سرتاسر جهان است که بیشتر موجب اپیدمی در جمعیت های محدود شده مانند کمپ پناهندگان می شود. شیگلا از طریق دهان وارد بدن می شود. ID₅₀ آن کمتر از 100 باکتری است. اسهال خونی بر اثر تهاجم باکتری و تخریب لایه مخاطی روده بزرگ (دیسانتری) رخ می دهد. شیگلا ابتدا از طریق سلول های M، روده را مورد تهاجم قرار می دهد زیرا توانایی حمله مستقیم به سلول اپیتلیال روده را ندارد. باکتری از طریق سیستم ترشحی تیپ III که به مانند سوزن عمل می کند، پروتئین IpaD (Invasion plasmid antigens) را به داخل سلول تزریق می کند. سپس غشای واکوئولی فاگوسیتی توسط پروتئین های IpaB و IpaC لیز می شود. باکتری پس از ورود به سیتوپلاسم سلول، با استفاده از پروتئین IcsA (Intracellular spread gene A) اکتین را پلیمریزه می کند. پلیمریزه شدن اکتین با کمک پروتئین های N-WASP و Arp2/3 انجام می گیرد. باکتری با پلیمریزه کردن اکتین به مانند یک پیشرانه راکتی از سیتوپلاسم یک سلول به سلول دیگر منتقل می شود. برخی از سویه ها، انترتوکسین و شیگا توکسین تولید می کنند. شیگا توکسین همانند روتوکسین *E. coli* O157:H7 سبب نشانگان اورمی همولیتیک و ممانعت از جذب قند و اسیدهای آمینه از روده کوچک می شود. زیرواحد B شیگا توکسین به گلیکولیپید Gb3 سطح سلول های میزبان متصل شده و باعث انتقال زیر واحد A به داخل سلول می شود. زیرواحد A با شکستن 28s rRNA در قسمت 60s ریبوزومی، مانع از سنتز پروتئین می شود. علائم بیماری شامل تب، اسهال، استفراغ و باد نفخ است. مدفوع ممکن است دارای خون، موکوس و چرک باشد. علائم بطور معمول، یک هفته پس از بلع باکتری بروز می یابد. شیگلا دارای یک پلاسمید وایرولانس است که بسیاری از شاخص های بیماریزایی بر روی آن قرار گرفته است. این باکتری سبب ایجاد میکرو آبسه و ضایعات اولسراتیو مخاطی در روده بزرگ و انتهای ایلئوم می شود و همچنین در محل درگیری غشای کاذب می دهد (حاوی فیبرین، لکوسیت ها، سلول های اپیتلیال روده تخریب شده، غشای مخاطی نکروز شده و باکتری).

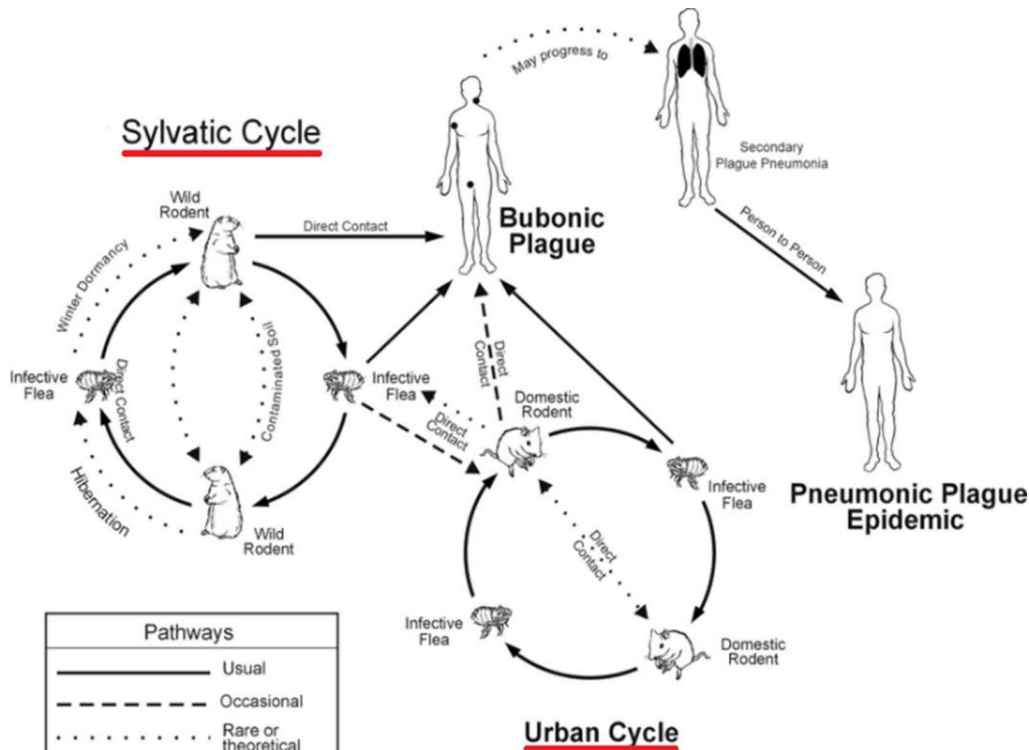
استراتژی شیگلا فلکسنری در تهاجم به سلول های روده



یرسینیا *Yersinia*

یرسینیا پستیس (*Y. pestis*): یرسینیا اولین بار در سال 1894 توسط یرسین (باکتری شناس سوئیسی) و کیتاساتو (باکتری شناس ژاپنی) توصیف شد. یرسینیا یک کوکوباسیل گرم منفی و داخل سلولی اختیاری است. یرسینیا پستیس عامل بیماری طاعون است که یک بیماری زئونوز است. بیماری طاعون در انسان به سه شکل خیارکی (شایعترین فرم)، ریوی و سیتی سمی دیده می شود. طاعون دارای دو چرخه ی شهری (میزبان موش) و جنگلی (میزبان جوندگان وحشی مانند سنجاب) می باشد. تا به حال سه پاندمی (عالم گیر و جهانی) از طاعون شهری ثبت شده است. جوندگان به عنوان مخزن اصلی طاعون شناخته می شوند. این باکتری گرم منفی در لوله گوارشی ککها دیده می شود و باعث بسته شدن آن می شود. بنابراین کک مجبور می شود تا برای رفع گرسنگی خود بیشتر نیش بزند. آنگاه باکتریها از طریق نیش وارد بدن جانور دیگر شده و به این ترتیب باعث شیوع بیماری می شوند. ککها معمولاً به جوندگان، به خصوص موشها حمله می کنند، ولی در صورتی که تعداد این جانوران به علت ابتلا به طاعون کم شود، جانور دیگری از جمله انسان را مورد حمله قرار می دهند. نقش موشها در شیوع همه گیری های بزرگ طاعون در طول تاریخ بسیار مهم بوده است. اولین پاندمی در سال 541 قبل از میلاد مسیح در مصر رخ داد. دومین پاندمی که 5 سال به طول انجامید در سال 1320 میلادی رخ داد که تنها در اروپا 30 تا 40 درصد کل جمعیت (تقریباً 25 میلیون نفر) جان سپردند. سومین پاندمی در سال 1860 میلادی از چین آغاز شد. درمان طاعون با تجویز استرپتومایسین صورت می گیرد.

چرخه عفونت یرسینیا پستیس



یرسینیا انتروکولیتیکا (*Y. enterocolytica*): بیماری ایجاد شده توسط یرسینیا انتروکولیتیکا، یرسینیوز نامیده می شود که یک بیماری زئونوز است. این باکتری به پلاک‌های پیر (بافت لفاوی روده) حمله می کند و باعث اسهال و آپاندیسیت کاذب در کودکان کمتر از 5 سال و عفونت لنفادنیت مزانتریک در بالغین می شود. احتمال دارد عفونت این باکتری با بیماری های اتوایمنی آرتریت و تیروئیدیت گریوز (*Graves-Basedow Thyroiditis*) مرتبط باشد. از آنجایی که یرسینیا آهن دوست (*Siderophil*) است، بیماران مبتلا به هموکروماتوز ارثی (بیماران دارای میزان بالای آهن خون)، حساسیت بیشتری نسبت به عفونت با یرسینیا دارند. در واقع یرسینیا انتروکولیتیکا شایع ترین باکتری آلوده کننده فراورده های خونی ذخیره شده است. این باکتری از طریق غذا یا آب آلوده به انسان منتقل می شود و توانایی انتقال از طریق اهدای خون را دارد. یکی از ویژگی های جالب آن، زنده ماندن و تکثیر فعال باکتری در دمای 1 تا 4 درجه سانتی گراد است (همانند لیستریا مونوسایتوزنز). از این خاصیت برای جداسازی اولیه باکتری از مواد غذایی آلوده استفاده می شود. به این روش غنی سازی در سرما یا *Cold Enrichment* می گویند (نگهداری نمونه بالینی در بافر نمکی با PH 6/7 به مدت 2 تا 4 هفته در دمای 4 درجه ی سانتی گراد). کشت در محیط انتخابی *CIN* (سفالودین، ایرگازان یا تری کلوزان، نووبیوسین) از نمونه مدفوع در دمای اتاق (25 درجه) به مدت چند روز جهت جداسازی یرسینیا انتروکولیتیکا از نمونه های اسهال به کار می رود. کلونی های آن چشم گاوی با مرکزی قرمز رنگ است. این باکتری در نمونه های ترشحات عفونی با رنگ آمیزی وایسون به صورت باکتری دوقطبی به رنگ آبی پررنگ با مرکز آبی روشن دیده می شود که نمایی شبیه سنجاق قفلی دارد. این باکتری اکسیداز منفی، بدون کپسول، بدون اسپور، بی هوازی اختیاری و کاتالاز مثبت می باشد. گونه های یرسینیا انتروکولیتیکا و یرسینیا سودوتوبرکلوزیس در دمای 25 درجه سانتی گراد متحرک هستند اما یرسینیا پستیس تحرک ندارد. عفونت یرسینیا انتروکولیتیکا بطور معمول خود محدود شونده است و نیاز به درمان ندارد. عفونت های شدید با استفاده از داکسی سایکلین همراه با یک آمینوگلوکوزید درمان می شوند.

یرسینیا سودوتوبرکلوزیس (*Y. pseudotuberculosis*): عامل بیماری شبه سل (سودوتوبرکلوز) در حیوانات است. علائم بیماری سودوتوبرکلوز در انسان شبیه علائم یرسینیا انتروکولیتیکا است که خود را به شکل تب و درد سمت راست شکم (شبه آپاندیسیت) نمایان می سازد، با این تفاوت که در عفونت یرسینیا سودوتوبرکلوزیس اسهال وجود ندارد. این باکتری به ندرت در انسان ایجاد بیماری می کند و ممکن است با بیماری کرون (التهاب اتوایمن روده)، نشانگان رایتز، تب ایزومی و کاوازاکی مرتبط باشد. در عفونت یرسینیا سودوتوبرکلوزیس به ندرت ضایعات پوستی (اریتما نودوزوم) و سپتی سمی ایجاد می شود.

1) **V and W antigens** : در غلظت پایین کلسیم و دمای 37 درجه سانتی گراد توسط پلاسمید (Low Calcium) Icr Regulation) تولید می‌شوند که روند سپتی سمی را تسریع می‌بخشند.

2) پروتئین‌های غشای خارجی (Yops) : باعث ممانعت از مهاجرت فاگوسیت‌ها و پلاکت‌ها و فاگوسیتوز می‌شوند.

3) **F-1 Antigen (Fragment)** : ترکیب پروتئینی شبه کپسول در سطح باکتری است که مانع از فاگوسیتوز می‌شود. توسط پلاسمید pFra/pmt در دمای 37 درجه کد می‌شود. این پلاسمید آنزیم فسفولپاز D را نیز کد می‌کند که باعث بقای باکتری در دستگاه گوارشی کک می‌شود.

4) **کواگولاز و فیبرینولیزین** : کواگولاز باعث انعقاد خون و برعکس فیبرینولیزین لخته انعقادی را حل می‌کند. باکتری در دمای 20 تا 28 درجه (دمای بدن کک) دارای فعالیت کواگولازی و در دمای 35 تا 37 درجه (دمای بدن دام و انسان) دارای فعالیت فیبرینولیزینی است. پلاسمید pPcP1 پروتئاز فعال‌کننده پلاسمینوژن (pla) را کد می‌کند. این پروتئاز با تخریب اجزای C5a و C3b از سیستم کمپلمان مانع از اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز باکتری می‌شود. جزایر پاتوژنز یرسینیاها (PAI) پروتئین سیدروفور (یرسینیا باکتین) را کد می‌کند که سبب جذب آهن می‌شود.

پروتئین‌های غشای خارجی یرسینیا (Yersinia Outer Proteins: Yops): پروتئین‌های Yop نقش‌های گوناگونی دارند. پروتئین‌های Yop سبب مقاومت باکتری به بلعیده شدن توسط سیستم ایمنی و سلول‌های روده ای و فرار باکتری‌ها از ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها می‌شوند. YopQ در فرآیند انتقال پروتئین‌های Yop نقش دارد بطوریکه موجب قرارگیری YopB و YopD در غشای سلول‌های یوکاریوتی برای تشکیل سوراخ می‌شود. همچنین موجب مهار آزادسازی TNF- α از بسیاری از سلول‌ها شده که موجب سرکوب التهاب و پاسخ‌های ایمنی می‌شود. YopH اثرات ضد ایمنی و ضد فاگوسیتی دارد و با دفسفریلاسیون چندین پروتئین فاگوسیتی سبب القای فاگوسیتوز می‌شود. پروتئین‌هایی مانند YopE، YopT و YpkA سبب مقاومت به اندوسیتوز سلول‌های روده ای و فاگوسیتوز سلول‌های ایمنی می‌شوند و تغییرات سیتوتوکسیک در سلول میزبان را ایجاد می‌نمایند. YopE پروتئین‌های اکتین را پاره می‌کند و خاصیت سیتوتوکسیتی دارد. YopJ/P سبب القای آپوپتوزیس در ماکروفاژها می‌شود. YopJ با تداخل در فعالیت MAP (Mitogen-activated Protein) کینازها موجب آپوپتوز در ماکروفاژها می‌شود. سیستم ترشحی نوع III سبب سرکوب پاسخ سایتوکایینی می‌شود. پروتئین YadA در فعالیت‌های ادهسینی، ضد اپسونیزاسیون، ضد فاگوسیتی و مقاومت در برابر انفجار تنفسی نقش دارد. LcrV، کموتاکسی نوتروفیل‌ها و تولید سیتوکین‌ها را مهار می‌کند. پروتئین YPM مهمترین سوپرانتی ژن است که از طریق اتصال به MHC II موجب تکثیر لنفوسیت‌های T می‌شود. در یرسینیا انتروکولیتیکا پروتئین سطحی Ail (Attachment-invasion locus) سبب ممانعت از عملکرد سیستم کمپلمان و فیبریله pH6 (Psa) سبب اتصال محکم به سلول‌های روده می‌شود. ادهسین‌های Ail، YadA و Inv در یرسینیا پستیس وجود ندارند.

کلبسیلا *Klebsiella*

- Genus: *Klebsiella*
- Species:
 - *K. oxytoca*
 - *K. pneumoniae*
 - ssp. *pneumoniae*
 - ssp. *ozaenae*
 - ssp. *aerogenes*
 - ssp. *rhinoscleromatis*

کلبسیلا اولین بار توسط ترویسان در سال 1887 شناسایی شد. اعضای جنس کلبسیلا دو نوع آنتی ژن لیپوپلی ساکارید (آنتی ژن O) و پلی ساکارید کپسولی (آنتی ژن K) را در سطح سلول های خود بیان می کنند. برخلاف سایر انتروباکتریاسه ها، کلبسیلا و شیگلا حرکت ندارند. کلبسیلا گلوکز و لاکتوز را تخمیر میکند و تست های سیترات ، اوره آز و VP آن مثبت است. کلبسیلا قسمتی از فلور دهان، پوست و روده است و می توان آن را از بینی، دهان و ریه مبتلایان به بیماری های تنفسی (پنومونی) و عفونت دستگاه ادراری ، خون و زخم های پوستی جدا کرد. کلبسیلا پنومونیه شایع ترین گونه در بین سایر گونه های جنس کلبسیلا است. این باکتری به وسیله کارل فریدلندر از ریه بیمار مبتلا به پنومونی جدا شد و باسیل فریدلندر عامل پنومونی شدید و کشنده نامیده شد. کلبسیلا پنومونیه زیرگونه پنومونیه عامل پنومونی، سپسیس، عفونت های بیمارستانی مانند عفونت های مجاری ادراری (Urinary Tract Infections)، مجاری تحتانی تنفسی، مجاری صفراوی و زخم جراحی است. کلبسیلا پنومونیه به عنوان یکی از موارد مهم عفونت های اکتسابی بیمارستانی مخصوصاً در نوزادان بخش ICU (Intensive Care Unit) مطرح است. یکی از ارگانیزم های مهم تولید کننده ی بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBLs) از نوع SHV (Sulfhydryl Variable) و TEM (Temoneira) کلبسیلا پنومونیه است. ESBLs (Extended Spectrum B-Lactamases) آنزیم هایی با منشأ پلاسمیدی هستند که باعث هیدرولیز حلقه ی بتالاکتام در آنتی بیوتیک های بتالاکتام مانند سفالوسپورین های نسل سوم و آزترونام می شوند. کلبسیلا گرانولوماتیس (کالیماتوباکتریوم گرانولوماتیس) عامل بیماری زخم دهنده مزمن اندام های تناسلی به نام گرانولوم اینگوینال است و به سختی در محیط کشت حاوی زرده تخم مرغ رشد می کند. عفونت زیرگونه ی رینواسکلروماتیس سبب عفونت مجاری فوقانی دستگاه تنفسی و ارتشاح گرانولوماتوز بافت زیر مخاط بینی (Rhinoscleroma) می شود. عفونت زیرگونه ی اوزونه سبب آتروفی مخاط بینی می شود. کلبسیلا اکسی توکا عامل کولیت و سپتی سمی است و بر خلاف کلبسیلا پنومونیه تست اندول مثبت است و توانایی هیدرولیز ژلاتین و رشد در حضور قند تری ساکاریدی و غیر قابل احیای ملیزیتوس را دارد. کلبسیلاها دی ازوتروف (Diazotroph) هستند و توانایی جذب و استفاده مستقیم از نیتروژن

مولکولی اتمسفر با مکانیسم Nitrogen-Fixation را دارند (همانند تثبیت نیتروژن توسط ریزوبیوم متصل به ریشه گیاهان). در درمان عفونت های سوش های ESBLs از مروپنم استفاده می شود. در درمان موارد عفونت های غیر مقاوم معمولاً از ترکیب یک پنی سیلین و یک مهار کننده بتالاکتامازها (مانند ترکیب آمپی سیلین و سولباکتام) استفاده می شود.

فاکتورهای بیماریزایی کلبسیلا پنومونیه

کپسول: کپسول کلبسیلا تمام سطح سلول را می پوشاند و مقاومت باکتری را بر علیه بسیاری از مکانیسم های دفاعی میزبان فراهم می کند. کپسول به همراه لیپوپلی ساکارید نقش اصلی را در ایجاد سپسیس دارند. کپسول پلی ساکاریدی با ممانعت از اتصال جزء سوم کمپلمان (C3b) و پروتئین سورفاکتانت D به سطح باکتری مانع از فاگوسیتوز می شود. در حال حاضر حدود 80 آنتی ژن کپسولی مختلف در این باکتری شناخته شده است. اگرچه کپسول پلی ساکاریدی کلبسیلا در بیماریزایی آن موثر است اما اخیراً نشان داده شده است که مقدار مانوز موجود در ساختار آن، درجه واپرولانس را پایین می آورد. علاوه بر آنتی ژن K آنتی ژن O نیز از فاکتورهای مهم بیماریزایی باکتری می باشد.

پیلی (فیمبریه): فیمبریه ها برآمدگی های پروتئینی سطح باکتری هستند که عامل چسبیدن ارگانیزم به دستگاه تنفسی، دستگاه معده – روده ای و سلول های پوشش مخاطی دستگاه ادراری-تناسلی هستند. در کلبسیلا پنومونیه دو نوع فیمبریه پیلی تیپ I و پیلی تیپ III وجود دارد.

سیدروفورها: بسیاری از باکتری ها برای بدست آوردن آهن مورد نیازشان در بدن میزبان، مواد شلاته کننده آهن با وزن مولکولی پایین و افینیتی (تمایل جذب) بالا به نام سیدروفورها را ترشح می کنند که قادرند به شکل رقابتی آهن متصل به پروتئین های میزبان را جذب نماید. سیدروفورها شامل دو گروه انتروباکترین و آنروباکترین هستند. در کلبسیلا پنومونیه یرسینیا باکترین (نوعی انتروباکترین: Entb)، آنروباکترین و سیستم جذب آهن (Klebsiella Ferric Iron Uptake) kfu در جذب و انتقال آهن نقش دارند. سیدروفورها در ایجاد بیوفیلم نیز نقش دارند. سیستم kfu، پروتئین تنظیمی rmpA (Regulator of Mucooid Phenotype) و magA (Mucoviscosity-associated gene A) در ایجاد عفونت چرکی بافت ها، تشکیل کپسول و آبنه کبدی توسط فنوتایپ های Hypermucoviscosity نقش دارند.

توکسین: سوش های تولید کننده انتروتوکسین از بیماران مبتلا به اسپروئ گرمسیری جداسازی شده اند. این توکسین مشابه انتروتوکسین های مقاوم به حرارت (Heat-Stable) ST و حساس به حرارت (Heat-Labile) LT در اشریشیا کولای است. در سوش های کلبسیلا پنومونیه تولید انتروتوکسین وابسته به پلاسمید است.

پروتوس *Proteus*

گونه ها	فاکتورهای بیماری‌زایی	بیماری ها
<i>Proteus mirabilis</i>	<ul style="list-style-type: none"> Urease activity 	<ul style="list-style-type: none"> <i>P. mirabilis</i> -70-90 %
<i>Proteus vulgaris</i>	<ul style="list-style-type: none"> Protease Fimbriae 	<ul style="list-style-type: none"> UTI – Commonest site <ul style="list-style-type: none"> Young / elderly patients High concentration of Urea in urine Superficial septic lesions
<i>Proteus myxofaciens</i>	<ul style="list-style-type: none"> Haemolysins 	<ul style="list-style-type: none"> Meningitis
<i>Proteus penneri</i>	<ul style="list-style-type: none"> Motility Swarming 	<ul style="list-style-type: none"> Osteomyelitis Septicemia Otitis media

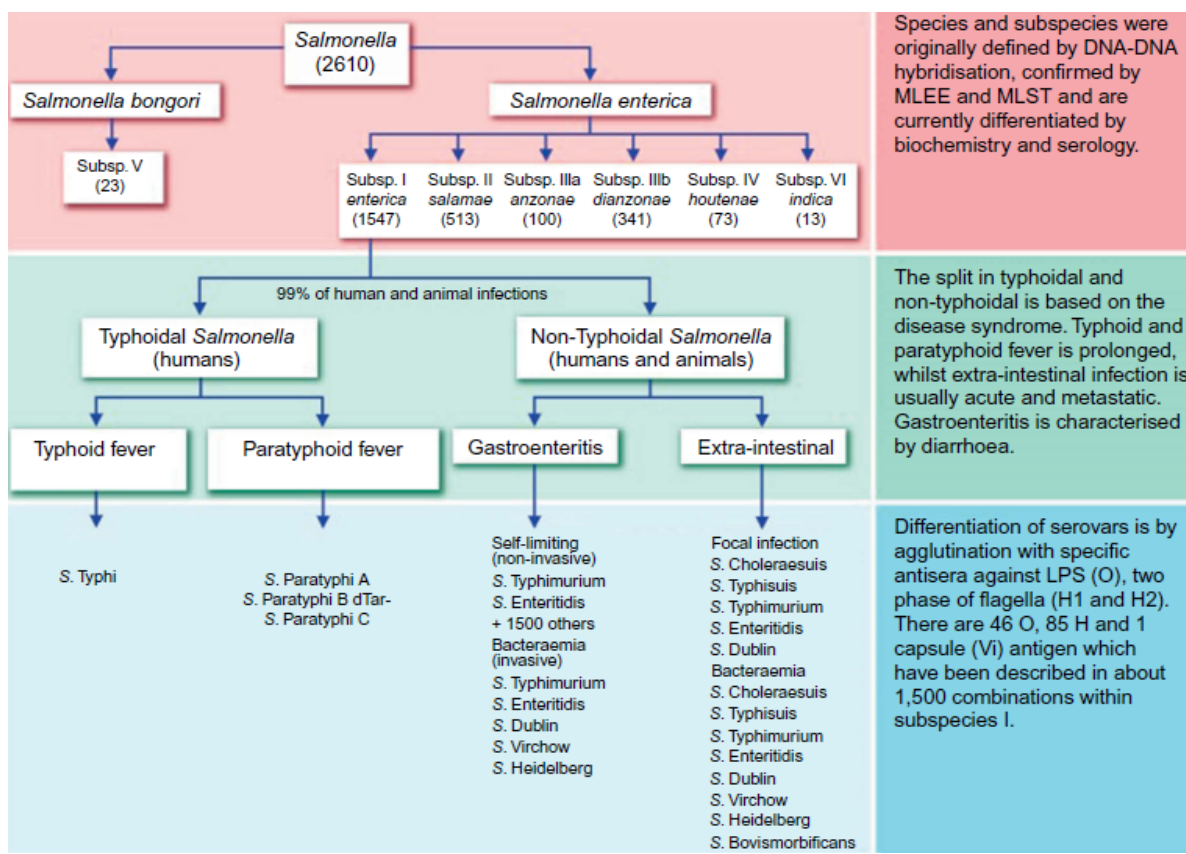
پروتوس در سال 1885 توسط هاووزر شناسایی شد. از خصوصیات مهم پروتوس ها ایجاد سوارمینگ (حرکت موجی و دسته جمعی) در سطح محیط کشت جامد و تجزیه اوره و همچنین ایجاد SH₂ می باشد. در صورتیکه که دو سویه متفاوت پروتوس بر روی یک محیط کشت جامد کشت داده شود پدیده دینز رخ می دهد و حلقه های رشد سوارمینگ آنها با یکدیگر تداخل نمی نماید و حد فاصل آنها ناحیه ای خالی بین دو گستره پروتوس مشخص است. درحالی که اگر دو پروتوس مورد نظر از یک سویه باشند این حلقه ها با یکدیگر ادغام می شوند. پروتوس ولگاریس یکی از مهمترین گونه های این جنس می باشد که در حین تجزیه مواد غذایی، ایجاد ترکیبات بدبو می نماید. پروتوس در انسان گاه موجب عفونت ادراری و عفونت زخم می شود (عامل 90% موارد پروتوس میرابیلیس). همچنین آنزیم اوره آز باکتری با قلیایی کردن ادرار در تشکیل سنگ های کلیوی از جنس استروویت (Struvite) موثر است. این نوع سنگ به دنبال عفونت در سیستم ادراری و معمولاً در زنان مبتلا به عفونت های عود کننده ادراری شکل می گیرد. در ساختار آنها منیزیم معدنی و ترکیبات آمونیوم وجود دارد. ادرار اسیدی موجب تشکیل سنگ های کلسیمی می شود که شایعترین نوع سنگ کلیوی نیز می باشد.

حرکت سوارمینگ پروتوس ولگاریس بر روی محیط کشت

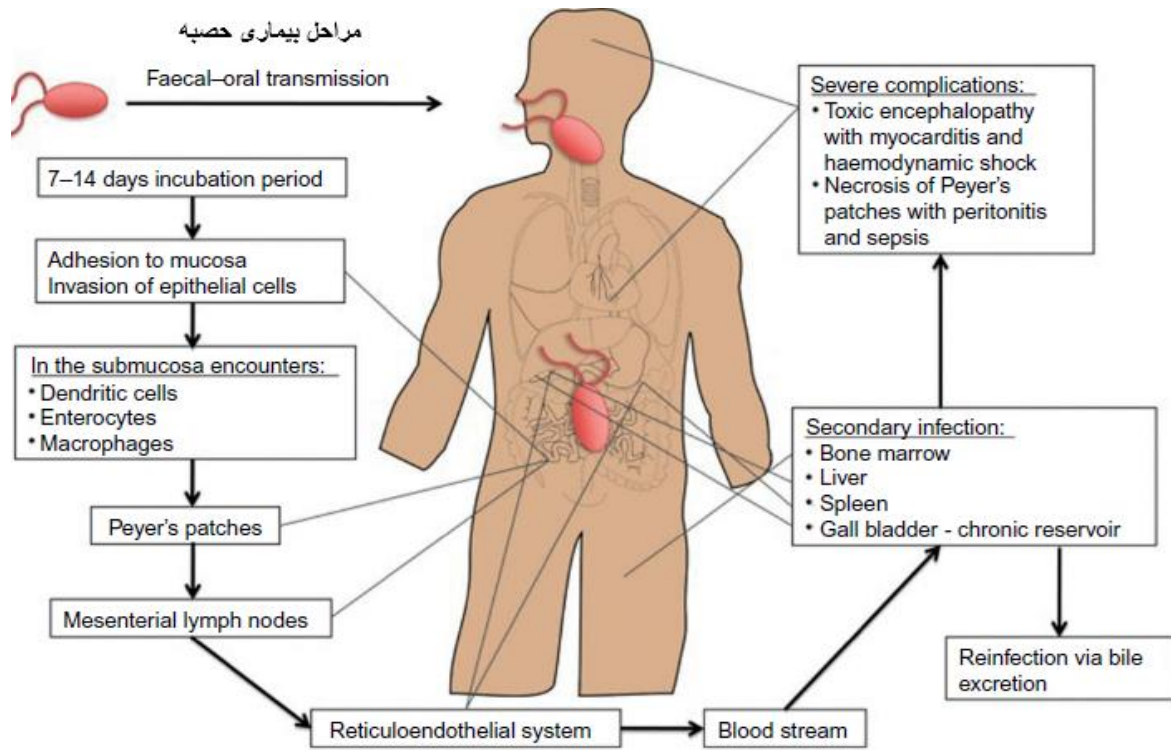


سالمونلا *Salmonella*

اولین بار سالمون (*Salmon*) میکروب شناس آمریکایی در سال 1885 باکتری سالمونلا کلاسونیس را از مدفوع خوک جدا نمود. به جز سالمونلا گالیناروم و سالمونلا پلوروم اغلب سالمونلاها متحرک می باشند. سالمونلاها عامل تب روده ای یا حصبه (*Salmonella typhi*)، گاستروانتریت (*Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*)، باکتری می و سپتی سمی (*Salmonella choleraesuis*) در انسان می باشند که اغلب از طریق تماس مستقیم و یا مصرف غذا و آب آلوده به مدفوع انسان یا حیوانات بیمار یا ناقل بدون علامت (کریرها) منتقل می شوند. گاستروانتریت شایعترین فرم بالینی است و معمولاً در اثر گونه های سالمونلای غیرتیفی ایجاد می شود. علائم بیماری معمولاً 36-8 ساعت پس از مصرف غذای آلوده شروع و در اغلب موارد با تب خفیف، تهوع و استفراغ، اسهال و کرامپ های شکمی همراه است. در 3-15% موارد سالمونلاهای غیر تیفی از مواضع غیر روده ای مانند ادرار، زخم، خلط، CSF و مغز استخوان و... جدا شده اند که بویژه در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی مانند نوزادان نارس، افراد مبتلا به لوسمی، سرطان، ایدز و آنمی داسی شکل ژنوتایپ SS دارای اهمیت می باشد. سالمونلا عامل 20% موارد اسهال در افراد مبتلا به AIDS می باشد. حدود نیمی از موارد اپیدمی سالمونلا، ناشی از مصرف گوشت مرغ و تخم مرغ آلوده و یا فراورده های حاوی تخم مرغ خام و نیم پز می باشد. در این مورد سروگروپ B سالمونلا تیفی موریوم شایعترین سروتایپ گزارش شده است.



سالمونلا دارای دو نوع آنتی ژن اصلی می باشد. آنتی ژن سوماتیک O در غشاء خارجی و لیپولی ساکاریدی مقاوم به حرارت. آنتی ژن O اساس گروه بندی (A-Z) این ارگانیزم ها در طبقه بندی کافمن وایت است. این آنتی ژن ها ممکن است در سروگروپ های مختلف به صورت مشترک وجود داشته باشند و در نتیجه ایجاد واکنش های آگلوتیناسیون متقاطع بین سروگروپ های مختلف نمایند. آنتی ژن فلاژل (H) بر خلاف آنتی ژن O از جنس پروتئین و حساس به حرارت است و در دو فاز 1 (اختصاصی) و 2 (غیر اختصاصی) قرار می گیرد. آنتی ژن سطحی Vi یک کپسول پلی ساکاریدی در سالمونلا تیفی و برخی سویه های سالمونلا پاراتیفی C و سالمونلا سروتیپ دوبلین (Dublin) می باشد. در نامگذاری ابتدا اعداد بولد مربوط به آنتی ژن O، سپس آنتی ژن Vi در صورت وجود و سپس حروف کوچک انگلیسی آنتی ژن H فاز یک و در نهایت اعداد غیر بولد مربوط به آنتی ژن H فاز 2 در صورت وجود نوشته می شود مانند فرمول آنتی ژنی **9, 12 (Vi):d:-** سالمونلا با تهاجم به سلول های M (Microfold) پلاک های پایر روده کوچک، در داخل واکوئل ها تکثیر و سبب هیپرپلازی و نکروز غدد لنفاوی می شود. ژن های جزایر پاتوژنز I و II آن در بیماریزایی باکتری نقش دارند. جزایر پاتوژنز نوع I بوسیله سیستم ترشحی نوع 3، پروتئین های تهاجمی ترشحی سالمونلا (SspS: salmonella-secreted invasion proteins) را به داخل سلول میزبان تزریق می کند. پروتئین SopE سبب فعالسازی پروتئین های G و SptP سبب غیرفعالسازی پروتئین های G می شود. پروتئین های SspB و SspC سبب بازاریابی اکتین می شوند. پروتئین های کد شده توسط ژن های جزایر پاتوژنز نوع II سبب فرار باکتری از سیستم ایمنی میزبان می شود. مراحل بیماری تب روده ای (حصیه) در شکل زیر قابل مشاهده است. در تب روده ای دوره کمون یک تا سه هفته است و اسهال خونی، درد شکمی و بزرگی طحال و کبد رخ می دهد. به ندرت نقاط پاتولوژیک قرمز رنگ سطحی (Rose Spot) در نواحی پوست شکم و سینه ظاهر می شود. در بیماری تب روده ای معمولاً کشت مدفوع از هفته اول به بعد مثبت و کشت خون از هفته ی اول تا دوم عفونت مثبت خواهد شد. دوره کمون انتروکولیت 8 تا 48 ساعت است که کشت مدفوع از ابتدا مثبت و کشت خون معمولاً منفی است. در تست سرولوژی ویدال تیتز بالای آنتی بادی بر علیه آنتی ژن O در عفونت حاد، بر علیه آنتی ژن H در عفونت مزمن و بر علیه آنتی ژن Vi در حاملین بدون علامت قابل شناسایی است.



انواع اشریشیا کولی بیماریزا (پاتوتایپ)

(EPEC) Enteropathogenic *E. coli*: عامل اسهال حاد آبکی در کودکان کشورهای در حال توسعه است که بسیار به این باکتری حساس هستند. روده کوچک را درگیر کرده و باعث ایجاد ضایعات A/E (اتصال-تخریبی)، تخریب میکروویلی های روده و تشکیل پایه های فیلامنتی اکتینی یا فنجان‌ی شکل و در نتیجه اختلال در جذب می شود. علل ضایعات A/E فاکتور اتصال پلاسمیدی (EAF: Enterocyte Attachment Factor) و فاکتور تخریبی کروموزومی (LEE: locus of Enterocyte effacement) می باشد که در ناحیه ی جزایر بیماریزایی قرار دارند. باکتری با قرار دادن پروتئین Tir (Translocated Intimin Receptor) در غشای سلول میزبان، یک گیرنده را برای ادهسین سطحی خود بنام اینتیمین تعبیه می کند. مخزن بیماری افرادی که با امر غذا سر و کار دارند، می باشد و همچنین فاضلاب به عنوان منبع آلودگی عمل می نمایند. برای تشخیص از سنجش اتصال باکتری به سلول های HEp-2 و HeLa و پروب های ردیابی ژن bfp در PCR استفاده می شود.

(EIEC) Enteroinvasive *E. coli*: عامل سندرم دیسانتری (التهاب و تخریب سلول های اپیتلیال روده بزرگ همراه با دفع مدفوع آبکی یا خون آلود و بسیار شبیه بیماری شیگلوز) در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه می باشد. جایگاه اثر پاتوتایپ های انترواینوسیو و انتروهموراژیک روده بزرگ است. سایر پاتوتایپ ها روده کوچک را درگیر می کنند. ژنهای پلاسمیدی pInv عامل تهاجم باکتری به سلول های اپیتلیال مخاط کولون هستند. این باکتری واکوئل فاگوسیتی را تخریب و همانند لیستریا بوسیله دم اکتینی در داخل سیتوپلاسم سلول میزبان جابجا می شود. این باکتری می تواند زخم کولون ایجاد کند. مخزن این باکتری انسان بوده و افرادی که با غذا سر و کار دارند و همچنین فاضلاب می تواند به عنوان منبع آلودگی عمل نماید. برای تشخیص از روش های تست سرنی با ایجاد کراتوکونژنکتویت در خوکچه هندی (همانند لیستریا)، سنجش ایجاد پلاک در سلول های HeLa و پروب های ردیابی ژن های تنظیمی تهاجم باکتری استفاده می شود.

(ETEC) Enterotoxigenic *E. coli*: عامل اسهال حاد آبکی در مسافران و کودکان زیر 5 سال سن کشورهای در حال توسعه است. انتروتوکسین LT و ST (پلاسمیدی) باکتری باعث دفع مایعات (نه مانع از جذب) و الکترولیت ها از روده کوچک می شود. LT-I از طریق فعالسازی آدنیلات سیکلاز سبب افزایش cAMP و افزایش دفع کلر و کاهش باز جذب کلر و سدیم شده و Sta از طریق فعالسازی گوانیلات سیکلاز سبب افزایش cGMP و دفع مایعات می شود. انسان مخزن و افرادی که با امر غذا سر و کار دارند و فاضلاب می تواند به عنوان منبع آلودگی هستند. جهت تشخیص از تست های سرولوژی ردیابی پروتئین توکسین ST در کشت باکتری و PCR استفاده می شود.

(EAEC) Enteroaggregative *E. coli*: عامل اسهال حاد و مزمن در کشورهای در حال توسعه و همچنین از عوامل اسهال مسافرتی، اسهال کودکان و اسهال مداوم و ناپایدار در افراد HIV مثبت است. این باکتری از عوامل شایع منتقله از طریق مواد غذایی در کشورهای صنعتی است. این پاتوتایپ سبب کوتاه شدن میکروویلی ها و نشر منونوکلرها به همراه کاهش جذب مایعات در روده می شود. در تشخیص از سنجش اتصال باکتری به سلول های HEp-2 (اتواگلوتیناسیون به شکل آجرهای انباشته یا Stacked-Brick) و پروب ردیابی پلاسمید استفاده می شود.

(STEAEC) Shiga toxin-producing Enteroaggregative *E. coli*: از عوامل مسمومیت غذایی است. دارای توکسین Stx، ادهسین های AAF و IrgA homologue adhesin (IrgA) می باشد. در سال 2011 شیوعی از اسهال در آلمان توسط سروتایپ EAEC O₁₀₄:H₄ رخ داد. این سروتایپ دارای ژن های توکسین Stx₂، مقاومت به تلوریت، بتالاکتامازهای amp و فاقد ادهسین اینتیمین بود. این سروتایپ STEAEC نام گرفت.

(EHEC) Enterohemorrhagic *E. coli*: از پاتوتایپ EPEC منشعب شده است. عامل سندرم اسهال خونی (کولیت هموراژیک) می باشد که ممکن است منجر به سندروم اورمی همولیتیک شود. شیگا توکسین باکتری (سیتوتوکسین های Stx-1 و Stx-2) که ژن آن بر روی پروفاز لامبویید است با عملکرد ریبونوکلنازی و شکستن 28S rRNA ریپوزوم سبب توقف پروتئین سازی در انتروسیت ها و ایجاد ضایعات A/E با تخریب میکروویلی های روده می شود که با کاهش جذب در روده، ابتدا اسهال آبکی و سپس اسهال خونی همراه است. مخزن باکتری گوساله، مدفوع گوساله و لبنیات است. مسمومیت غذایی با شیر غیر پاستوریزه و پخت ناکافی گوشت هم می تواند یکی از دلایل شیوع این بیماری باشد. سروتایپ O157:H7 عامل اصلی کولیت هموراژیک است و برخلاف سایر سروتایپ های ایکولای تخمیر سوربیتول منفی است. جهت تشخیص از تست های سرولوژی ELISA و آگلوتیناسیون لاتکس و پروب ردیابی ژن توکسین Stx برای ردیابی توکسین باکتری در نمونه مدفوع و کشت استفاده می شود.

(DAEC) Diffusely adherent *E. coli*: عامل اسهال حاد در کودکان کمتر از 5 سال سن است. دارای ژن های Afa/Dr است که آدهسین های Afimbrial (Afa) و Fimbrial (Dr) را کد می کند.

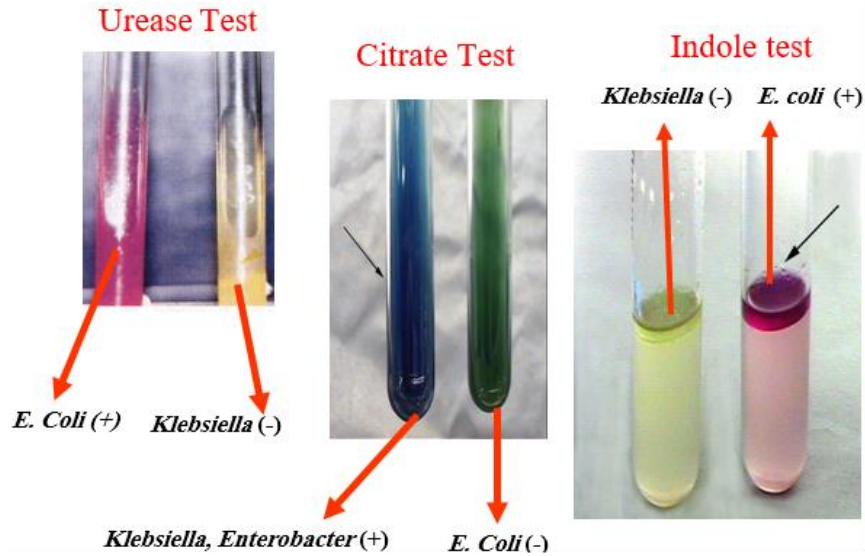
فاکتورهای بیماریزایی پاتوتایپ های اشریشیا کولی

Bacteria	Adhesins	Exotoxins
EPEC	Colonization factor antigens (CFA/I, CFA/II, CFA/III)	Heat-labile toxin (LT-1); Heat-stable toxin (STa)
EPEC	Bundle-forming pili (Bfp); intimin	
EAEC	Aggregative adherence fimbriae (AAF/I, AAF/II, AAF/III)	Enteraggative heat-stable toxin (EAST); Plasmid encoded toxin (Pet) همولیزین
EHEC	Bfp; intimin	Shiga toxins (Stx-1, Stx-2)
EIEC	Invasive plasmid antigen (Ipa)	Hemolysin (HlyA)
Uropathogens	P pili; Dr fimbriae, Capsul, ompA, ompT	CNF1, Hemolysin α , Urease, Entrobactin, Aerobactin

فیمبریة نوع یک اشریشیا کولای به D-Mannose متصل می شود. CFA به گانگلیوزید GM1 متصل می شود.

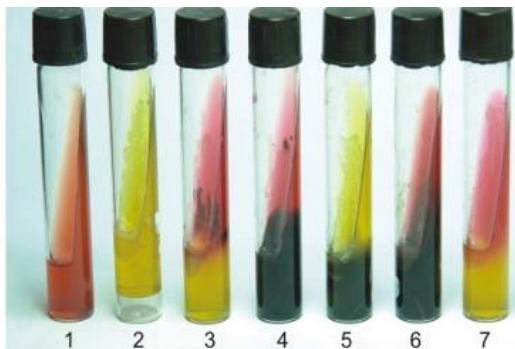
توصیف تست های بیوشیمیایی افتراقی انتروباکتریاسه

اندول: توانایی تولید اندول از اسید آمینه تربیتوفان که بواسطه تغییر رنگ معرف کواکس مشخص می شود.
متیل رد: توانایی تولید اسید از تخمیر قند که بواسطه تغییر رنگ معرف متیل رد مشخص می شود.
وورژ-پروسکاور: توانایی تولید استن از تخمیر قندهایی مانند گلوکز که بواسطه تغییر رنگ معرف پتاس و آلفانفتول مشخص می شود.
سیترات: توانایی استفاده از سیترات بعنوان تنها منبع کربن که با تغییر رنگ معرف برومو تیمول بلو مشخص می شود.
اوره آز: تشخیص وجود اوره آز که بواسطه تولید آمونیاک و CO₂ از اوره و تغییر رنگ معرف فنل رد مشخص می شود.
تولید گاز: تولید گاز از تخمیر قندها و سنجش در لوله دورهام (یک لوله آزمایشگاهی کوچک که به طور معکوس در محیط مایع قرار می گیرد و تولید گاز به صورت تولید حباب نمایان می شود)
دکربوکسیلاز: رشد باکتری در محیط مولر دکربوکسیلاز غنی شده با اورنیتین، لایزین و آرژنین که با تولید آمین و تغییر رنگ معرف برومو کروزول ارغوانی مشخص می شود. زرد شدن محیط کشت نشانه منفی بودن و تولید رنگ بنفش محیط کشت نشانه مثبت بودن تست است.
حرکت: انتشار باکتری در محیط کشت آگار ژله ای که با ایجاد کورت در محیط کشت مشخص می شود.
ذوب ژلاتین: وجود آنزیم پروتئولیتیک ژلاتیناز سبب هضم و ذوب ژلاتین محیط کشت می شود.



محیط کشت افتراقی تریپل شوگر آیرون آگار (TSI)

این محیط بطور گسترده در تشخیص باکتری های روده‌ای (انتروباکتریاسه) کاربرد دارد. بصورت شیب دار در لوله آزمایش ساخته می شود و سطح بیشتری برای رشد باکتری ها فراهم می‌آورد. کشت بصورت عمقی - سطحی صورت می گیرد. محیط TSI حاوی معرف فیل-رد، سولفات فرو، تیوسولفات سدیم (برای تولید گاز سولفید هیدروژن) و سه قند گلوکز (0.1%)، لاکتوز (1%) و سوکروز (1%) است. رنگ زرد نشانه تخمیر گلوکز است. رنگ قرمز نشانه مصرف پپتون (پروتئین) و تولید آمونیاک است. رنگ سیاه نشانه تولید H_2S است. فاصله گرفتن محیط از ته لوله نشانه تولید گاز از تخمیر قند است. اگر گلوکز و لاکتوز هر دو تخمیر شوند و اسید زیادی تولید شود هم سطح شیبدار و هم عمق محیط زرد رنگ می شود اما اگر فقط گلوکز تخمیر شود و مقدار اسید تولید شده کم باشد تنها عمق لوله (شرایط بی هوازی و مناسب برای تخمیر) زرد رنگ و سطح لوله به علت مصرف و اکسیداسیون اسید آمینه منجر به تولید آمین (قلیایی) شده که سطح شیبدار لوله (شرایط هوازی و مناسب برای اکسیداسیون) قرمز می شود.



Triple Sugar Iron Agar

1. Control
2. Escherichia coli
3. Salmonella Typhi
4. Proteus vulgaris
5. Citrobacter freundii
6. Salmonella Typhimurium
7. Shigella flexneri

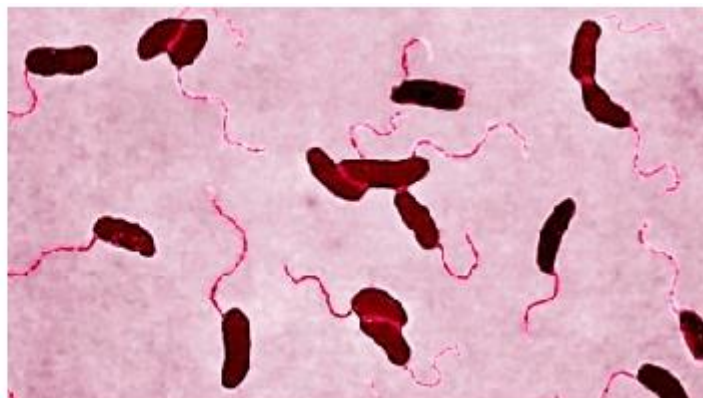


	<u>I</u>	<u>M</u>	<u>Vi</u>	<u>C</u>
<i>Escherichia coli</i>	+	+	-	-
<i>Proteus vulgaris</i>	+	+	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	+	+
<i>Klebsiella oxytoca</i>	+	-	+	+
Enterobacter spp.	-	-	+	+
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	+	+
<i>Citrobacter freundii</i>	-	+	-	+
<i>Citrobacter koseri</i>	+	+	-	+

تست VP با تولید اتیل متیل کرینول از قند دکستروز سنجیده می شود.

ویبریو کلرا *Vibrio cholera*

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Gammaproteobacteria
Order:	Vibrionales
Family:	Vibrionaceae
Genus:	<i>Vibrio</i>
	Pacini 1854



ویبریوها باسیل های گرم منفی، خمیده، بی هوازی اختیاری و متحرکی بوده که 1 تاژک قطبی دارند (مونوتریش) و فاقد اسپور می باشند. این باکتری ها اکسیداز و کاتالاز مثبت هستند. همچنین قادر به مصرف سیترات، تخمیر گلوکز و مانیتول می باشند. ویبریوها قادر به احیای نیترات و تست اندول مثبت اما اوره آز منفی هستند. تست VP بجز در بیوتایپ های التور ویبریو کلرا در سایر گونه های ویبریو منفی است. این باکتری ها توانایی تولید SH_2 را ندارند و تنها گونه پاراهمولیتیکوس توانایی تخمیر اینوزیتول را دارد. ویبریوها معمولاً در آب دریاها و آب شیرین یافت می شوند و بیش از 60 گونه دارند که سه گونه زیر در انسان بیماریزاثر هستند:

ویبریو کلرا (*V. cholera*)

ویبریو پاراهمولیتیکوس (*V. parahaemolyticus*)

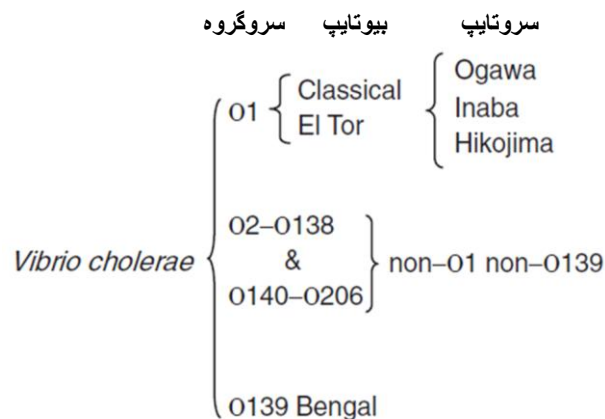
ویبریو ولنیفیکوس (*V. vulnificus*)

ویبریو کلرا یک ارگانیزم بی هوازی اختیاری است که درجه حرارت رشد آن از 18 تا 38 درجه سانتی گراد متغیر است. متابولیسم آن از طریق تنفسی و تخمیری می باشد و رشد آن در حضور نمک تشدید می شود. تنها گونه کلرا توانایی رشد در محیط فاقد نمک را دارد و جهت رشد گونه های پاراهمولیتیکوس و ولنیفیکوس حضور نمک الزامی است (هالوفیل). تا PH 9 را تحمل می نماید اما در برابر PH اسیدی به شدت حساس است. ویبریوها اکسیداز مثبت هستند و می توان آنها را از سایر باسیل های گرم منفی اکسیداز مثبت مانند سودوموناس بر اساس حساسیت در برابر 0129 (2 و 4 دی آمین 6- و 7- دی ایزوپروپیل پتریدین) متمایز کرد. اکسیداز مثبت وجه تمایز آن با خانواده انتروباکتریاسه است. برخلاف آنچه که در توکسین حساس به حرارت اشتریشیا کولی (LT) دیده می شود ژن های انتروتوکسین ویبریو کلرا بر روی کروموزوم هستند (در اشتریشیا کولی این ژن بر روی پلاسمید قرار دارد).

گونه های ویبریو و بیماری های مرتبط با آنها

Species	Source of Infection	Clinical Disease
<i>V. alginolyticus</i>	Seawater	Wound infection, external otitis
<i>V. cholerae</i>	Water, food	Gastroenteritis
<i>V. cincinnatiensis</i> *	Unknown	Bacteremia, meningitis
<i>V. fluvialis</i> *	Seafood	Gastroenteritis, wound infection, bacteremia
<i>V. furnissii</i> *	Seawater	Gastroenteritis
<i>V. harveyi</i> *	Seawater	Wound infection (shark bite)
<i>V. metschnikovii</i> *	Unknown	Bacteremia
<i>V. mimicus</i> *	Fresh water	Gastroenteritis, wound infection, bacteremia
<i>V. parahaemolyticus</i>	Shellfish, seawater	Gastroenteritis, wound infection, bacteremia
<i>V. vulnificus</i>	Shellfish, seawater	Bacteremia, wound infection, cellulitis

ویبریو کلرا 206 سرورگروه دارد که بر اساس آنتی ژن O تقسیم بندی شده است. تنها سرورگروه های 01 و 0139 کپسول دارند و عامل وبای کلاسیک هستند سایر سرورگروه ها بیماری شبه وبا ایجاد می کنند. سرورگروه 01 براساس همآگلوتیناسیون و لیز گلبول های قرمز خون به 2 بیوتایپ کلاسیک و التور تقسیم می شوند که این دو نیز بر اساس تفاوت های آنتی ژن O هر کدام به 3 سروتایپ اوگاوا، اینابا و هیکوجیما تقسیم می شوند. سروتایپ اوگاوا دارای آنتی ژن A و B، سروتایپ اینابا دارای آنتی ژن A و C و هیکوجیما دارای آنتی ژن A، B و C می باشد. تاکنون 8 پاندمی رخ داده، شش پاندمی اول ناشی از ویبریو 01 کلاسیک، پاندمی هفتم ناشی از سویه التور و پاندمی هشتم ناشی از سرورگروه 0139 (بنگال) بوده است. انسان تنها مخزن وبا است. انتقال باکتری از طریق آب و غذای آلوده رخ می دهد. حشرات می توانند بعنوان حامل عمل کنند. انتقال مستقیم از شخصی به شخص دیگر ثابت نشده است.

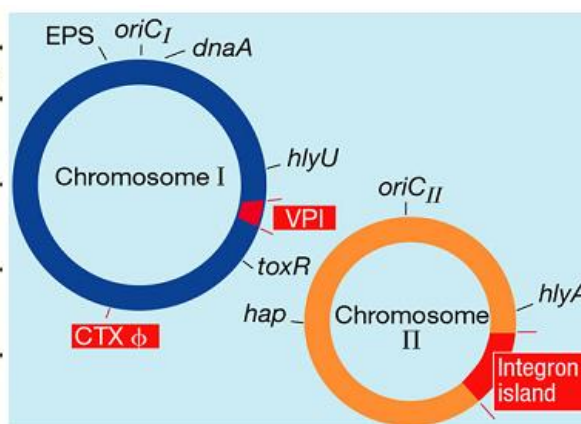


برخلاف بیوتاپ کلاسیک، بیوتاپ EL Tor توانایی هماگلوتیناسیون گلبول های قرمز خون جوجه، گوسفند و گروه خونی O انسانی را دارد. همچنین این بیوتاپ توانایی همولیز خون گوسفند (تست Greig) و آگلوتیناسیون در حضور آنتی سرم پلی والان را دارد. بیوتاپ El Tor تست VP مثبت، به پلی میکسین و باکتریوفاژ IV موکرجی مقاوم است اما به باکتریوفاژ V موکرجی و باسیو حساس است.

فاکتورهای بیماری‌زایی ویبریو کلرا

Virulence Factor	Biologic Effect
Cholera toxin (CTX)	Hypersecretion of electrolytes and water
Toxin co-regulated pilus (TCP)	Adherence to intestinal mucosal cells; binding site for CTX ϕ
Accessory cholera enterotoxin (ACE)	Increases intestinal fluid secretion
Zonula occludens toxin (Zot)	Increases intestinal permeability
Neuraminidase	Modifies cell surface to increase GM ₁ binding sites for cholera toxin

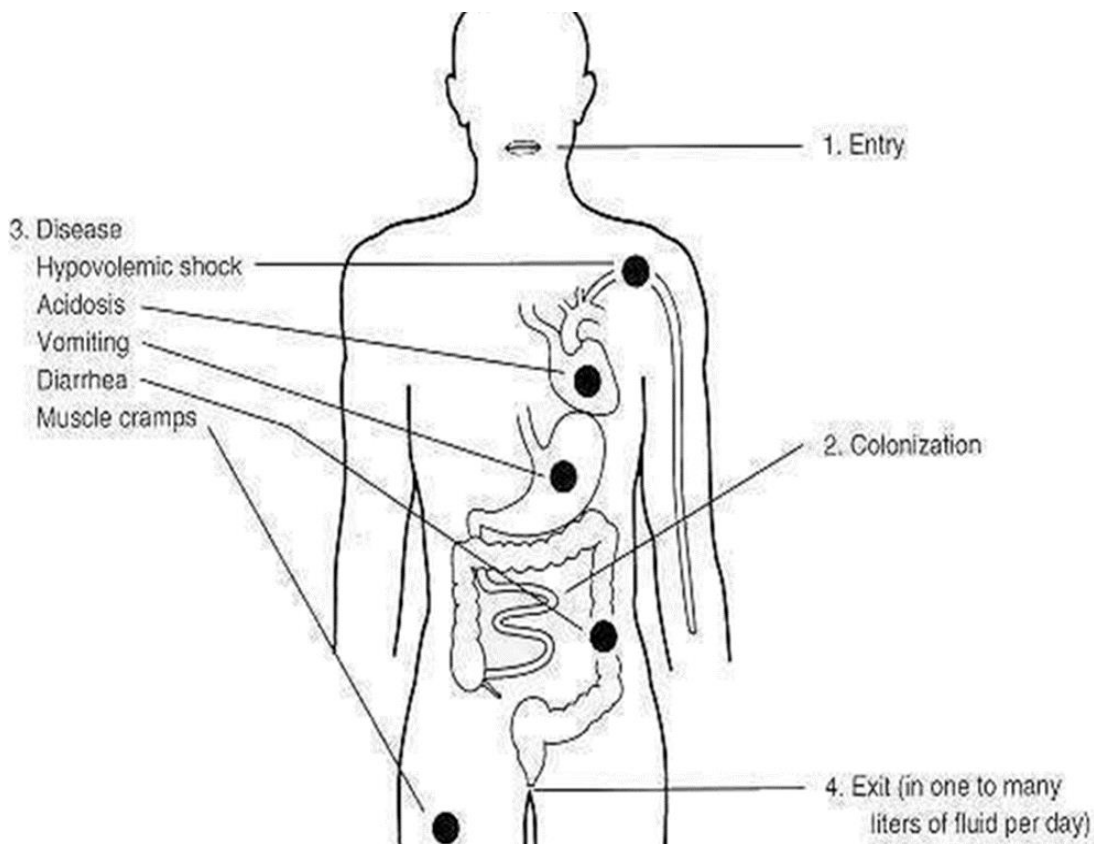
موقعیت ژن های بیماری‌زایی ویبریو کلرا

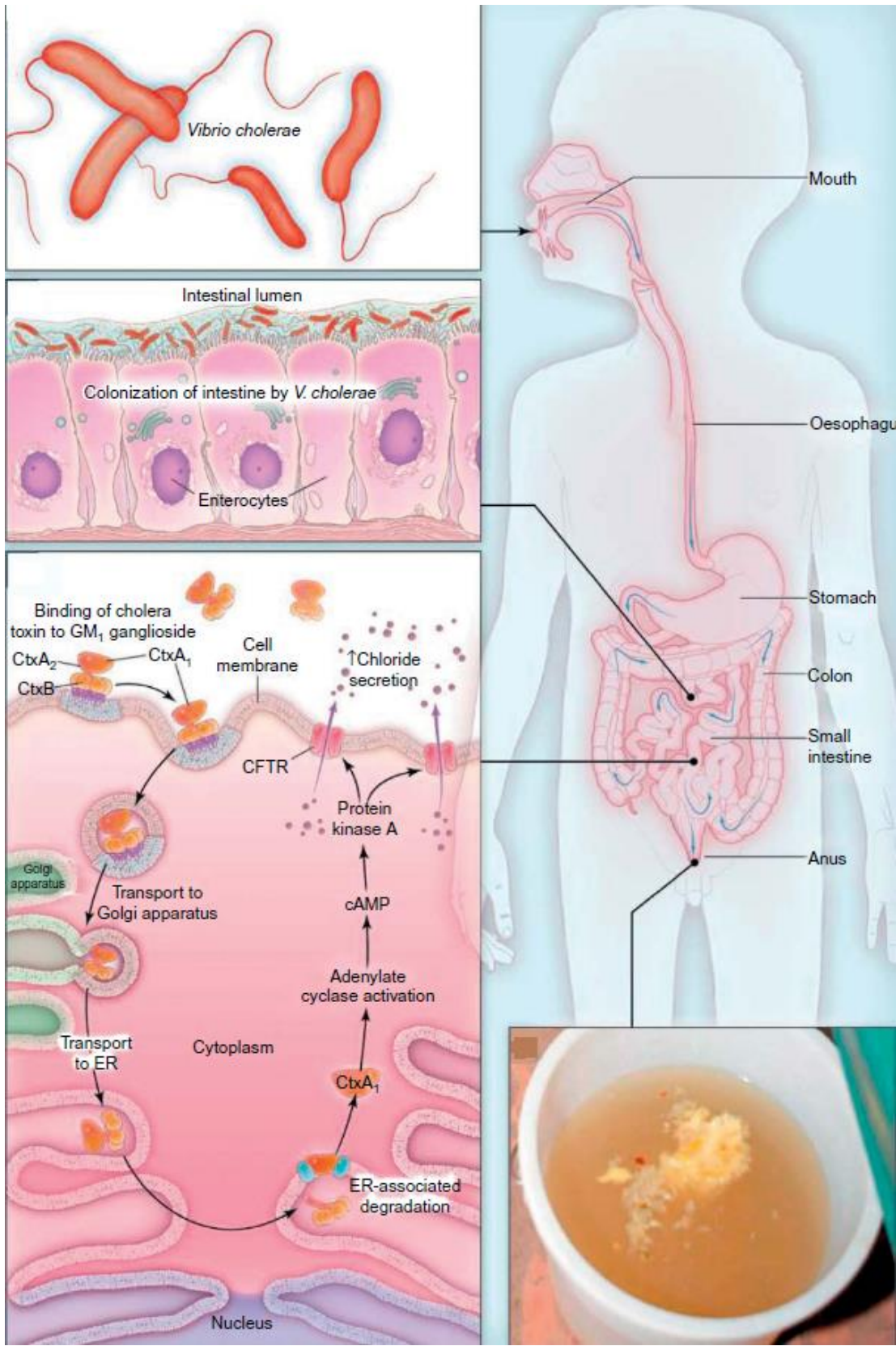


ویبریو کلرا دارای دو کروموزوم غیر همسان است. پیلی TCP جایگاه اتصال فاژ معتدل Phi (Φ) است که ژن *ctx* بر روی آن قرار دارد. علاوه بر ژن *ctx* ژن های *ace*، *zot* و *cep* نیز بر روی فاژ Phi قرار دارند. ژن *cep* (chemotaxis proteins) پروتئین های سطحی کموتاکسی را کد می کند که در اتصال باکتری به سلول های پوششی روده نقش دارند. ژن های *tcp*، *toxT* و *tagA* بر روی جزایر پاتوژنیسیته ویبریو (VPI) قرار دارند. تنظیم بیان و ترشح توکسین CTX توسط سیستم دو جزئی ToxR و ToxT، سیستم ترششی نوع سه ESP (*Escherichia* Secretion Protein) به همراهی پروفاژ Phi انجام می گیرد. از دیگر فاکتورهای بیماری‌زایی این باکتری، توکسین فرعی RTX

(Repeat in Toxin)، همولیزین A (*hlyA*) و همچنین موسینازهای TagA (ToxR-activated gene) و *hap* (Haemagglutinin Protease) می باشد. توالی ژن *tagA* مشابه ژن موسیناز (*stcE*) در ایکولای است. *hlyU* در تنظیم بیان ژن *hlyA* نقش دارد. به همراه *Cep*، *ACE* و *TCP*، پبلی نوع 4 (MSHA) با اتصال به فوکوز و مانوز سطح سلول های میزبان، MAM7 با اتصال به فیبرونکتین، پروتئین OmpU و لیپوپروتئین ایمونوژن (IIPa) نیز در اتصال باکتری به سلول های میزبان نقش دارند. سیستم پمپ افلوکس (Vibrio Efflux Pump) VexAB در افزایش بیان *CTX*، *TCP*، کلونیزاسیون و مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری نقش دارد. توکسین های *CTX* با افزایش دفع الکتروولیت ها و یون های سدیم و کلر، *ACE* با افزایش دفع مایعات و *Zot* با افزایش نفوذپذیری سلول های پوششی روده در ایجاد اسهال نقش دارند. در تصویر صفحه قبل موقعیت ژن های همانندسازی کروموزوم (*dnaA*، *oriC*) نیز مشخص است.

مراحل عفونت ویبریو کلرا





علائم بالینی وبا

دوره کمون 1 تا 3 روز است. شروع علائم با اسهال ملایم و سپس اسهال شدید با دردهای شکمی، تهوع و از دست رفتن خاصیت ارتجاعی پوست (تب وجود ندارد) همراه است. سلول های مخاطی روده در مدفوع مشاهده می شوند (اسهال آب برنجی). اسهال به علت تولید آگزوتوکسین (CTX) در روده کوچک است. جزء B توکسین به گیرنده سلولی GM1 متصل شده باعث ورود جزء A توکسین به درون سلول می شود. جزء A توکسین، مولکول ADP-ribose را از NAD جدا کرده و سبب ADP ریپوزیلاسیون پروتئین اتصالی GTP (GS) و فعال شدن آن می شود که به دنبال آن آدنیلات سیکلاز فعال شده و منجر به تولید و افزایش CAMP می شود. افزایش CAMP در نهایت باعث فعال شدن پروتئین کیناز A و باز شدن کانال های غشایی CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) شده که سبب افزایش ترشح مایعات و الکترولیت ها (افزایش دفع کلر و سدیم و ممانعت از جذب سدیم) به درون روده و بروز اسهال می شود.

تشخیص

کشت باکتری باید در دمای 37 درجه و محیط قلیایی (PH: 8.5_9.9) فاقد کربوهیدرات قابل تخمیر انجام شود زیرا این باکتری به اسید حاصل از تخمیر حساس است. محیط های انتخابی شامل تیوسولفات سیترات بایل سالت سوکروز آگار (TCBS)، تلوریت توروکولات ژلاتین آگار یا محیط منصور (TTGA) و توروکولات ژلاتین آگار (TGA) می باشد. ویبریو کلرا و ویبریو آلزینولتیکوس در محیط TCBS به علت تخمیر ساکاروز کلونی زرد می دهند اما سایر ویبریو ها مانند پاراهمولیتیکوس، ولینفیکوس و میمیکوس به علت عدم توانایی تخمیر ساکاروز، کلونی سبز رنگ ایجاد می کنند.

درمان

اگر آب و الکترولیت ها سریع جایگزین شود در مدت چند ساعت موجب بهبودی بیمار خواهد شد. در موارد شدید انفوزین داخل وریدی محلول های کلرید سدیم و بی کربنات به میزان 2 لیتر در ساعت نیاز است. بعد از بهبودی اولیه و نجات یافتن از شوک هیپوولومیک، از طریق تجویز خوراکی الکترولیت ها و گلوکز می توانیم تعادل الکترولیتی بیمار را حفظ کنیم. درمان خوراکی به تنهایی در درمان موارد خفیف تر بیماری استفاده می شود. عفونت خفیف ویبریو کلرا در قدرت جذب روده تغییری ایجاد نمی کند. تتراسیکلین تعداد ارگانسیم های عفونت زا را کاهش می دهد و از دست رفتن مایع به میزان 69% کاهش می یابد. از آنجایی که تتراسیکلین در کیسه صفرا تغلیظ می شود لذا در کاهش باکتری در کیسه صفرا و کاهش میزان ناقلین موثر است (همانند سالمونلا).

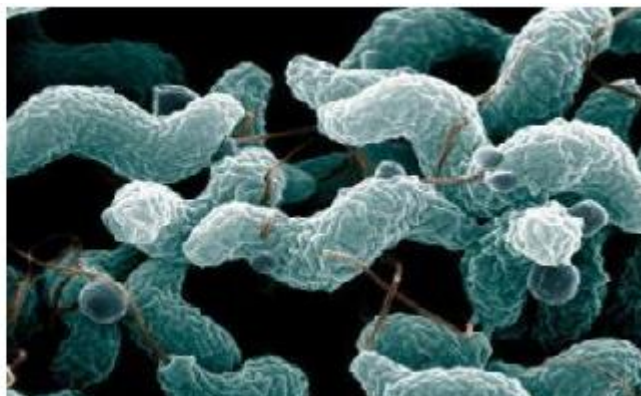
ویبریو پاراهمولیتیکوس: این باکتری در آب های شور موجود بوده و گاستروانتریت حاد و دیسانتری (تهاجم باکتری به انتروسیت ها) را پس از خوردن غذای دریایی آلوده ایجاد می کند. برای رشد خود حداقل به 2% نمک نیاز دارد (هالوفیلیک). ویبریو پاراهمولیتیکوس فاکتور بیماریزایی همولیزین مقاوم در برابر حرارت دارد اما همولیزین حساس در برابر حرارت ترجیحا در سوش های کاناگوا منفی یافت می شود (همولیز بر روی آگار واگاتسوما پدیده کاناگوا نام دارد). کیپسول پلی ساکاریدی ضد فاگوسیتوز، سیتولایزین، کلاژناز، پروتئاز و سیدروفورها از فاکتورهای بیماریزایی ویبریو ولنیفیکوس می باشند. همچنین کلاژناز در بیماریزایی ویبریو آلزینولیتیکوس نقش دارد.

آئروموناس (*Aeromonas*): یک باسیل بی هوازی اختیاری، گرم منفی و جزء خانواده آئروموناداسه است. آئروموناس برخلاف ویبریوها به ترکیب O/129 مقاوم بوده و توانایی رشد در محیط حاوی 6% نمک را ندارد. تاژک آئروموناس مونوتریش است. آئروموناس سالمونیسیدا در دمای 22 تا 29 درجه سانتی گرا رشد می کند (سایکروفیل) و غیر متحرک است. گونه های بیماریزای آن هیدروفیلا، کاویه و ورونی (بیووار سوبریا) می باشد که مزوفیل هستند. فاکتورهای بیماریزایی آنها آئرولایزین، انترتوکسین، سیتوتوکسین RtxA و پیلی نوع یک و چهار می باشد. سیتوتوکسین RtxA سبب آپتوزیس و گرد شدن سلول میزبان می شود. پیلی نوع 4 باکتری شامل انواع Flp، MSHA و Tap است. این باکتری دارای سیستم ترشی نوع 2 و 6 می باشد. برخلاف اصول کخ، حیوان آزمایشگاهی مناسبی در ایجاد بیماری اسهال آئروموناسی وجود ندارد. گونه کاویه عامل اکثر موارد اسهال (گاستروانتریت) آئروموناس است. آئروموناس از عوامل عفونت زخم است و در افراد با ایمنی سرکوب شده عامل باکتری می و سندروم اورمی همولیتیک می باشد.

پلزیوموناس شیگلوییدس (*Plesiomonas shigelloides*): پلزیوموناس جزء خانواده انتروباکتریاسه می باشد و با شیگلا سونئی شباهت آنتی ژنی دارد اما برخلاف انتروباکتریاسه ها اکسیداز مثبت است. پلزیوموناس برخلاف آئروموناس تست DNase مثبت است. این باکتری به صورت فرصت طلب عامل اسهال در انسان است و در محیط های اختصاصی شیگلا و سالمونلا رشد می کند. این باکتری از روده بسیاری از حیوانات جدا شده است و آب به عنوان مخزن اصلی باکتری مطرح می باشد. با اینکه برخی مطالعات نشان دهنده وجود یک انترتوکسین شبه وبا در این باکتری می باشد اما به دلیل موارد فراوان جداسازی باکتری از حاملین سالم، پلزیوموناس شیگلوییدس به عنوان یک پاتوژن فرصت طلب مطرح می باشد.

کمپیلوباکتر *Campylobacter*

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Epsilonproteobacteria
Order:	Campylobacterales
Family:	Campylobacteraceae
Genus:	<i>Campylobacter</i>
	Sebald & Véron, 1963



کمپیلوباکتر یک باکتری شایع روده ای است. کمپیلو به معنای خمیده (Curve) است. این باکتری گرم منفی، مارپیچی شکل (S شکل و شبیه بال پرنده یا Gull Wing)، اسپور تولید نمی کند و میکروآنروفیلیک است. تاژک کمپیلوباکتر ژرونی مونوتریش و برخی مواقع دوقطبی (Bipolar) است و سبب حرکت باکتری (Darting) می شود. این باکتری اکسیداز مثبت و در دمای 42 درجه در مجاورت با CO₂ رشد بهتری دارد (کاینوفیلیک). همانند باکتری های نازک و مارپیچی در لام مستقیم با رنگ آمیزی گیمسا و رنگ آمیزی اختصاصی نقره بهتر مشاهده می شود. کمپیلوباکتر ژرونی و کمپیلوباکتر کولی از مهمترین عوامل گاستروانتریت حاد در جهان هستند. کمپیلوباکتر بعنوان یک باکتری زئونوز از شایعترین عوامل ایجاد مسمومیت غذایی حتی در کشورهای توسعه یافته است (همانند شیوع اسهال روتا ویروس در کودکان کشورهای توسعه یافته). معمولاً اصطلاح مسمومیت غذایی (Food Poisoning) معادل عفونت های میکروبی منتقله از طریق غذا (Foodborne) است که ماده غذایی حاوی میکروب عامل عفونت باشد و میکروب پس از ورود به بدن توکسین و بیماری ایجاد می کند. اصطلاح Food Intoxication به حالتی اطلاق می شود که ماده غذایی حاوی توکسین میکروب باشد. مخزن اصلی گونه های کمپیلوباکتر طیور و راه شایع انتقال مصرف گوشت دام، شیر و آب آلوده می باشد. گونه های کمپیلوباکتر دارای وسیعترین طیف مخزن در میان حیوانات می باشند. کمپیلوباکتر ژرونی با تهاجم به انتروسیت ها موجب اسهال خونی (دیسانتری) همراه با دردهای شکمی می شود (بیشتر در اطفال). عامل 90% از اسهال های کمپیلوباکتر، گونه ی ژرونی و 10% مابقی گونه ی کولی می باشد و منشاء اغلب این عفونت ها به دلیل خوردن گوشت خام و یا آلوده طیور (80 درصد موارد آلودگی) است. کمپیلوباکتر ژرونی می تواند آپاندیسیت کاذب ایجاد کند، همچنین می تواند با ورود به خون افراد مبتلا به ایدز عفونت منتشر ایجاد کند. عفونت سروتایپ O19 کمپیلوباکتر ژرونی می تواند تا 30 درصد موارد عامل آسیب به سیستم اعصاب مرکزی و نوعی فلج عضلانی به نام سندروم اتوایمن گیلن باره (Guillain-Barre Syndrome) باشد. کمپیلوباکتر ژرونی همانند سایر میکروب های شایع منتقله از طریق غذا می تواند از عوامل آرتریت واکنشی (Reactive Arthritis) باشد و بروز آن با فنوتایپ آنتی ژن لکوسیتی HLA-B27 در ارتباط

است. از دیگر عوارض عفونت کمپیلوباکتر در انسان هیپاتیت و پانکراتیت می باشد. کمپیلوباکتر فتوس دو زیرگونه ی ونرالیس و فتوس دارد که بصورت فرصت طلب در بیماران نقص ایمنی بیماری سیستمیک و در سایرین گاهی اسهال ایجاد می کنند (در گاو و گوسفند عامل ناباروری و سقط جنین است). کمپیلوباکتر لاری (*C. lari*) عامل اسهال عود کننده در کودکان است. کمپیلوباکتر اسپوتروم (*C. sputorum*) فلور حفره دهان است و می تواند با ایجاد پریودنتیت در ارتباط باشد. ویتامین C بر روی کمپیلوباکتر ژرونی اثر کشندگی دارد.

فاکتورهای بیماریزایی: کمپیلوباکتر دارای پوشش پروتئینی سطحی S. Layer است که مانع از اتصال C3b به باکتری و مقاومت در برابر فاگوسیتوز می شود. کیسول اولیگوساکاریدی باکتری دارای تغییرات فاز آنتی ژنی است و باکتری را در برابر عوامل محیطی و سیستم ایمنی مقاوم می کند. انتروتوکسین کمپیلوباکتر ژرونی نقشی در ایجاد اسهال ندارد. سیتوتوکسین CDT (Cytolethal Distending Toxin) در تمایز سلولی و تقسیم میتوز اختلال ایجاد می کند و باعث مرگ انتروسیت ها، اختلال در جذب و اسهال می شود. فاکتور بیماریزایی (*Campylobacter Invasion*) Cia (Antigens) در تهاجم باکتری به سلول های اپیتلیال روده نقش دارد. آدهسین های (*Campylobacter adhesion*) CadF (to fibronectin)، (*Jejuni lipoprotein A*) JlpA، MOMP و PEB1 (آدهسین پروتئینی مشترک در سوش های کمپیلوباکتر ژرونی) عامل اتصال باکتری به سلول میزبان هستند. کمپیلوباکتر دارای سیستم ترشی نوع 3 و نوع 4 است.

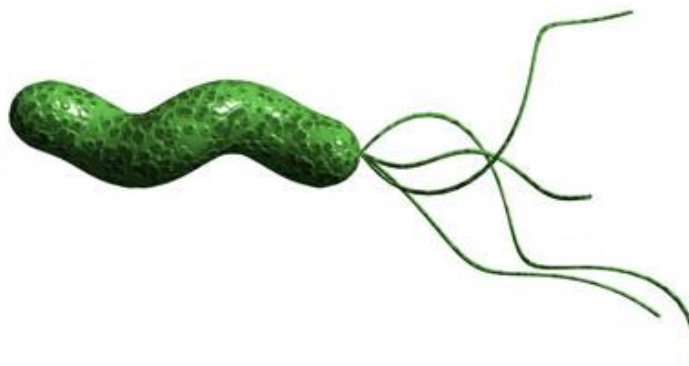
گونه	مخزن	نوع بیماری	میزان شیوع
<i>C. jejuni</i>	Poultry, pigs, bulls, dogs, cats, birds, minks, rabbits, insects	Gastroenteritis, septicemia, meningitis, spontaneous abortion, proctitis, Guillain-Barré syndrome	Common
<i>C. jejuni</i> subsp. <i>doylei</i>	Humans	Gastroenteritis, gastritis, septicemia	Uncommon
<i>C. coli</i>	Pigs, poultry, bulls, sheep, birds	Gastroenteritis, septicemia, gastroenteritis, spontaneous abortion, meningitis	Uncommon
<i>C. upsaliensis</i>	Dogs, cats	Gastroenteritis, septicemia, abscesses	Uncommon
<i>C. fetus</i>	Cattle, sheep	Septicemia, gastroenteritis, spontaneous abortion, meningitis	Uncommon

مراحل کشت و جداسازی کمپیلوباکتر ژرونی

- 1) انتقال نمونه مدفوع و یا سواب رکتال در محیط انتقالی Cary-Blair
 - 2) تهیه سوسپانسیون در 10 میلی لیتر محیط غنی کننده (Brain-Heart Infusion) BHI
 - 3) کشت چند قطره از سوسپانسیون بر روی محیط اختصاصی Skirrow حاوی ونکومايسين، پلی میکسین و تریمتوپریم
 - 4) انکوباسیون در شرایط مناسب (42 درجه سانتی گراد در شرایط کاپنوفیلیک به مدت 3 تا 5 روز)
- درمان:** معمولاً اسهال های کمپیلوباکتریایی خود محدود شونده است و تنها به درمان علامتی با مایعات و الکترولیت ها نیاز است. استفاده از آنتی بیوتیک در درمان بجز در مواردی توصیه نمی شود. در مورد اسهال کودکان آزیترومايسين و در مورد عفونت های منتشر آمپی سیلین، کوآموکسی کلاو و یا آمینوگلیکوزید تجویز می شود.

هلیکوباکتر پیلوری *Helicobacter pylori*

Scientific classification	
Domain:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Epsilonproteobacteria
Order:	Campylobacterales
Family:	Helicobacteraceae
Genus:	<i>Helicobacter</i>
	Goodwin et al. 1989



یک باکتری گرم منفی، خمیده شکل، میکروآنروفیلیک و کند رشد است که با بررسی میکروسکوپی اپیتلیوم معده بیماران مبتلا به گاستریت مزمن فعال در سال 1983 توسط Warren و Marshall در استرالیا شناخته شد (برندگان جایزه نوبل پزشکی در سال 2005). این باکتری تعدادی آنزیم تولید می کند که از مهم ترین آنها می توان سه آنزیم اکسیداز، کاتالاز و اوره آز را نام برد. هلیکوباکتر پیلوری شایعترین عامل ایجاد عفونت باکتریایی مزمن و عامل اصلی ایجاد زخم پپتیک، زخم دوازدهه و گاستریت فعال مزمن در دنیا است به طوری که در معده بیش از 50 درصد مردم جهان وجود دارد. این باکتری باعث بروز بعضی از سرطان های گوارشی شده و مهمترین علت ایجاد سرطان معده و لنفومای بافت لنفونیدی مخاط معده (MALT: Mucosa-associated Lymphoid Tissue) محسوب می شود (در 15% موارد عفونت مزمن، سرطان ایجاد می شود). سازمان بهداشت جهانی، این باکتری را در گروه 1 عوامل سرطانزا طبقه بندی کرده است. روش انتقال مدفوعی - دهانی یا تماس دهانی - دهانی می باشد. هلیکوباکتر پیلوری پس از گذشت 3 تا 4 روز از کشت و در شرایط محیطی به اشکال کوکسی زنده اما غیرقابل کشت (VBNC) تبدیل می شود. توانایی بیماریزایی اشکال کوکسی کاهش می یابد اما همچنان بیماریزا هستند. هلیکوباکتر هیلمنی (*H. heilmannii*) که میزبان آن سگ، گربه و خوک است، می تواند بصورت زئونوز در انسان گاستریت خفیف ایجاد کند. هلیکوباکتر سیندنی (*H. cinaedi*) و هلیکوباکتر فنلئی (*H. fennelliae*) در ایجاد گاستروانتریت، سپتی سمی و پروکتوکولیت نقش دارند.

فاکتورهای بیماریزایی

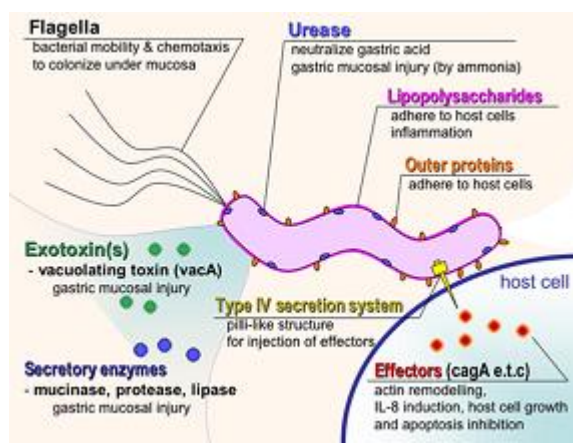
تحرك: این باکتری دارای 3-7 تاژک غلاف دار در یک قطب خود بوده (لوفوتریش) و به شدت متحرک می باشد. این تاژک ها سبب توانایی عبور باکتری به زیر لایه ی مخاط معده که دارای PH خنثی است می شوند.

آنزیم ها: آنزیم اوره آز، اوره پلاسمایی مترشحه از جداره معده را تجزیه کرده و یون آمونیوم آزاد می کند که می تواند PH محیط پیرامون باکتری را خنثی نگه دارد و از طرفی خود آمونیاک تولید شده نیز به طور مستقیم به سلول های اپیتلیال آسیب می رساند. این باکتری آنزیم های موسیناز، پروتئاز و لیپاز نیز تولید کرده که به مخاط معده آسیب می رساند.

چسبندگی: پروتئین‌هایی مانند هم‌گلوتینین و پروتئین‌های HOP سبب چسبندگی باکتری به سلول‌های پوششی مخاط معده می‌شوند. بیان OipA ارتباط مستقیم با بیان CagA و VacA دارد. لپید A در هلیکوباکتر پیلوری برخلاف LPS در انتروباکتریاسه فقط یک فسفات دارد و آنتی ژن O آن شبیه آنتی ژن گروه خونی Lewis است که در اتصال نقش دارد. پروتئین Nap (Neutrophil-activating protein) سبب فعالسازی نوتروفیل‌ها و افزایش التهاب می‌شود. پروتئین‌های غشای خارجی که در اتصال نقش دارند در پنج خانواده قرار می‌گیرند. **(1)** خانواده Hop و Hor دارای 21 و 12 عضو، **(2)** خانواده Hof دارای 8 عضو، **(3)** خانواده Hom دارای 4 عضو، **(4)** خانواده fec و hef و frp دارای 9 عضو و **(5)** خانواده پروتئین‌های غشای خارجی طبقه بندی نشده که دارای 10 عضو می‌باشند. پروتئین‌های Bab، Hop، Sab، Oip، Dup و Alp از اعضای خانواده Hop می‌باشند. در مراحل ابتدایی عفونت، Bab با اتصال به آنتی ژن‌های Lewis^b در سطح سلول‌های اپیتلیال معده، سبب اتصال محکم سیستم ترشحی نوع 4 و در نهایت سبب ترشح پروتئین‌های باکتری به داخل سلول میزبان می‌شود. با پیشرفت عفونت و التهاب، آدهسین Sab با اتصال به Sialyl-Lewis^x سبب افزایش اتصال و کلونیزاسیون باکتری می‌شود. تغییر شرایط معده سبب تغییر بیان ژن Sab با مکانیسم Switching (خاموش و روشن شدن ژن) می‌شود. Alp با تاثیر بر روی سیگنال‌های پیش التهابی سلول اپیتلیال معده، سبب کاهش بیان تولید IL-6 و افزایش کلونیزاسیون باکتری می‌شود. HopZ دارای توالی تکراری CT در ناحیه سیگنالینگ بوده و دارای تغییرات فاز آنتی ژنی است. با تغییرات PH و تماس باکتری با سلول‌های اپیتلیال معده، سطح بیان ژن HopZ تغییر می‌یابد. Oip به همراهی با سیستم ترشحی نوع 4 باکتری، سبب افزایش بیان IL-8 و التهاب می‌شود. بیان ژن Oip با مکانیسم Slipped-strand Repair Mechanism بواسطه توالی تکراری CT در انتهای 5' کنترل می‌شود. Oip در کلونیزاسیون باکتری نقش دارد و بیان آن با تظاهرات بالینی شدید مانند سرطان معده ارتباط دارد.

Hop: Helicobacter Outer Membrane Protein
Hor: Hop related
Hom: Helicobacter outer membrane
Hef: Helicobacter Efflux Pump
Bab: Blood Group Antigen Binding Adhesin
Oip: Outer Inflammatory Protein

Hof: Helicobacter Outer Membrane Protein family
Alp: Adherence-associated Lipoproteins
Fec: Ferric Dicitrate Transport System
Frp: Ferritin Repressor Protein
Sab: Sialic Acid Binding Adhesin
Dup: Duodenal Ulcer Promoting



سیتوتوکسین: سیتوتوکسین واکوئل دهنده VacA (Vacuolating Cytotoxin A) موجب آسیب به سلول های پوششی مخاط معده و افزایش نفوذپذیری آنها به اوره شده و جریان عبور اوره بیشتر می شود، از طرفی با آسیب رساندن به غشاء میتوکندری باعث ترشح سیتوکروم C می شود که سبب آپوپتوزیس یا مرگ سلولی در سلول های مخاطی معده می شود.

سیستم ترشحاتی نوع 4: توسط جزایر پاتوژن cag (Cytotoxin-associated Gene) که تقریباً دارای 30 ژن است کد می شود. با تزریق پروتئین CagA به داخل سلول های اپیتلیال معده باعث تولید IL-8، التهاب و آپوپتوزیس می شود. CagA دارای توالی اسیدآمینوهای EPIYA (گلوتامیک اسید - پرولین - ایزولوسین - تیروزین - آلانین) در انتهای سیگنالی تیروزین فسفریلاسیون خود است که روی سیگنالینگ سلولی و اکتین اسکلت سلولی تاثیر گذار است.

جذب آهن: سیستم Fec-Exb به همراهی TonB در جذب فریک (Fe^{3+}) و سیستم Feo در جذب فرو (Fe^{2+}) نقش دارند.

پاتوژنز: هلیکوباکتر پیلوری تنها باکتری است که می تواند به مدت طولانی در معده زنده بماند و بیماری ایجاد کند. این باکتری به دلیل ورود به دستگاه گوارش افراد مختلف و سازگاری با شرایط میزبان انسانی جدید دارای تنوع ژنتیکی زیادی است. این باکتری بقای خود را مرهون خواص متعددی است که به علت قدرت سازگاری منحصر به فرد آن است:

- 1- این میکروب به مقدار کمی اکسیژن برای ادامه حیات نیاز دارد.
- 2- شکل مارپیچی آن به این باکتری اجازه می دهد در میان لایه مخاطی پوشاننده معده وارد شود.
- 3- این باکتری تا هفت پروتئین شلاق مانند تاژک دارد که باکتری را درون لایه موکوس مخاط معده حرکت می دهند.
- 4- این باکتری دارای گیرنده های مخصوصی است که به آن امکان می دهد که به سلول های پوششی معده بچسبد.
- 5- این باکتری می تواند مولکول های اوره را تجزیه کند و باعث ایجاد آمونیاک و دی اکسید کربن شود، که غلاف ابرمانندی در اطراف باکتری به وجود می آورد و آن را از اسید معده محافظت کند.



رژیم های درمانی عفونت هلیکوباکتر پیلوری

Therapy	Regimen
Triple	Clarithromycin + amoxicillin + PPI Clarithromycin + metronidazole + PPI Levofloxacin + amoxicillin + PPI Rifabutin + amoxicillin + PPI
Quadruple	Bismuth + metronidazole + tetracycline + PPI
Sequential	PPI + amoxicillin for 5 days, followed by PPI + clarithromycin + metronidazole for 5 days
Combination products	Helidac Pylera Prevpac

PPI: proton pump inhibitor.

تشخیص

(1) روش های تهاجمی

الف: بیوپسی آندوسکوپی از مخاط معده و انجام تست اوره از سریع

ب: بیوپسی آندوسکوپی از مخاط معده و انجام کشت: برای بررسی حساسیت باکتری به آنتی بیوتیک ها فقط در موارد مقاومت به درمان و مواردی که درمان خط اول با شکست مواجه شود انجام می شود و بطور معمول برای تشخیص اولیه عفونت انجام نمی گیرد. بیوپسی را در دمای 37 درجه سانتی گراد در یک محیط میکروآئروفیلیک طی 3 تا 6 روز بر روی محیط Skirrow حاوی ونکومایسین، پلی میکسین B، تریمتوپریم و یا شکلات آگار حاوی آنتی بیوتیک های ونکومایسین، نالیدیکسیک اسید و آمفوتریسین کشت می دهند. برای رنگ آمیزی باکتری در بافت از روش های فست ویوله و گیمنز و روش Brown-Hopps در بافت پارافینه استفاده می شود.

(2) روش های غیر تهاجمی

الف: آزمون های سرولوژیک

ب: تست تنفسی اوره: این روش بر اساس فعالیت آنزیم اوره آز هلیکوباکتر پیلوری است. اوره نشاندار موجود در کپسول خوراکی که توسط بیمار خورده می شود به آمونیاک و CO₂ حاوی کربن نشاندار شده متابولیزه شده و CO₂ از طریق مخاط به جریان خون انتشار یافته و از آنجا به شش ها و در نهایت به بازدم انتقال می یابد. با جمع آوری CO₂ نشاندار موجود در بازدم میزان CO₂ تولید شده در معده را می توان اندازه گیری نمود. اگر CO₂ نشاندار آشکار گردد نشانه عفونت فعال هلیکوباکتر پیلوری می باشد. روش مرجع (Gold Standard) برای پیگیری نتایج درمان می باشد.

ج: تست تعیین آنتی ژن هلیکوباکتر پیلوری در مدفوع به روش PCR

Characteristics	<i>C. jejuni</i>	<i>C. coli</i>	<i>C. upsaliensis</i>	<i>C. fetus</i>	<i>H. pylori</i>	<i>H. cinaedi</i>	<i>H. fennelliae</i>
Oxidase	+	+	+	+	+	+	+
Catalase	+	+	-/W	+	+	+	+
Nitrate reduction	+	+	+	+	-	+	-
Urease	-	-	-	-	+	-	-
Hydrolysis of:							
Hippurate	+	-	-	-	-	-	-
Indoxyl acetate	+	+	+	-	-	-	+
Growth at:							
25°C	-	-	-	+	-	-	-
37°C	+	+	+	+	+	+	+
42°C	+	+	+	-	-	-	-
Growth in 1% glycine	+	+	V	+	-	+	+
Susceptibility to:							
Nalidixic acid	S	S	S	V	R	S	S
Cephalothin	R	R	S	S	S	I	S

تشخیص افتراقی گونه های مهم کمپیلوباکتر و هلیکوباکتر

سودوموناس *Pseudomonas*

Scientific classification

Domain: Bacteria
Phylum: Proteobacteria
Class: Gammaproteobacteria
Order: Pseudomonadales
Family: Pseudomonadaceae
Genus: ***Pseudomonas***
Migula 1894



جنس سودوموناس *Pseudomonas*

- گونه اشتوتزری *P. stutzeri*
- گونه انروژینوزا *P. aeruginosa*
- گونه پوتیدا *P. putida*
- گونه مندوسینا *P. mendocina*
- گونه فلورسنس *P. fluorescens*

جنس بورخولدريا *Burkholderia*

- گونه سپاشیا *B. cepacia*
- گونه سودومالئی *B. pseudomallei*
- گونه مالئی *B. mallei*
- گونه گلائیولی *B. gladioli*

جنس استنوتروفوموناس *Stenotrophomonas*

- گونه مالتوفیلیا *S. maltophilia*

جنس رالوستونیا *Ralstonia*

- گونه پیکتی *R. picketti*

و جنس های: کوپریاویدوس (*Cupriavidus*)، دلفشیا (*Delftia*)، پاندورا (*Pandoraea*)، کوماموناس (*Comamonas*)، اسیدوراگس (*Acidovorax*)، بروندی موناس (*Brevundimonas*)

سودوموناس آئروژینوزا *Pseudomonas aeruginosa*

این باکتری در دمای 37°C تا 42°C رشد می کند. اکسیداز مثبت، هوازی اجباری و متحرک (مونوترش) است. هیچ قندی را تخمیر نمی کند و متابولیسم آن اکسیدی است. کموارگانوتروف است و دارای یکی از وسیع ترین طیف های منابع تامین انرژی و کربن می باشد. فلور طبیعی پوست و روده انسان می باشد. بسیار مقاوم به آنتی بیوتیک ها و حتی برخی گندزداها می باشد. از عوامل اصلی عفونت های بیمارستانی (Nosocomial) مخصوصا عفونت سوختگی (10% کل عفونت ها) است. این باکتری عامل طیف وسیعی از عفونت های سطحی و عمقی در انسان مانند بیماری شبه حصبه تب شانگهای می باشد. این باکتری پیوسین (نوعی باکتریوسین) تولید می کند و توسط سروتایپ های لیپوپلی ساکارید و حساسیت به پیوسین تقسیم بندی می شود. کلونی باکتری بواسطه تولید تری متیل آمین بوی شبیه به انگور یا گل یاس دارد.

فاکتورهای بیماریزایی

پروتئازهای ترشحی

- الاستاز ها (Las): شامل دو نوع سرین پروتئاز (LasA) و متالوپروتئاز Zn (LasB) می باشد. سبب تخریب پروتئین های الاستین، کلاژن، ترانسفرین و.. می شوند و در ایجاد آسیب پوستی اکتیما گانگرونوزوم نقش دارند.
- پروتئاز آلکالین (AprA): همانند HasAP (Heme acquisition system) توسط سیستم ترشحی نوع یک ترشح می شود.
- پروتئاز 4: همانند الاستاز، استافیلولایزین، آگزوتوکسین A، فسفولیپاز C و لیپاز توسط سیستم ترشحی نوع دو ترشح می شود.

توکسین ها

- آگزوتوکسین A (ETA): همانند توکسین دیفتری با تاثیر بر فاکتور EF₂ مانع از سنتز پروتئین می شود اما ساختار و بافت هدف متفاوتی دارد. بافت هدف توکسین دیفتری قلب و آگزوتوکسین A سودوموناس آئروژینوزا کبد است.
- آگزوانزیم ها (Exo): آگزوانزیم های سودوموناس توسط سیستم ترشحی نوع 3 ترشح می شوند. نوع S و T انتهای آمینی آنها GTPase بوده و سبب دپلمریزاسیون اکتین و انتهای کربوکسیلی آنها سبب ADP ریبوزیلاسیون و ممانعت از سنتز پروتئین می شود. نوع U یک فسفولیپاز و نوع Y یک آدنیلیل سیکلاز می باشد.
- لکوسیدین

همولیزین

- فسفولیپاز C: به گرما حساس است و با تجزیه لیپیدها و لسیتین سبب تخریب بافتی می شود.

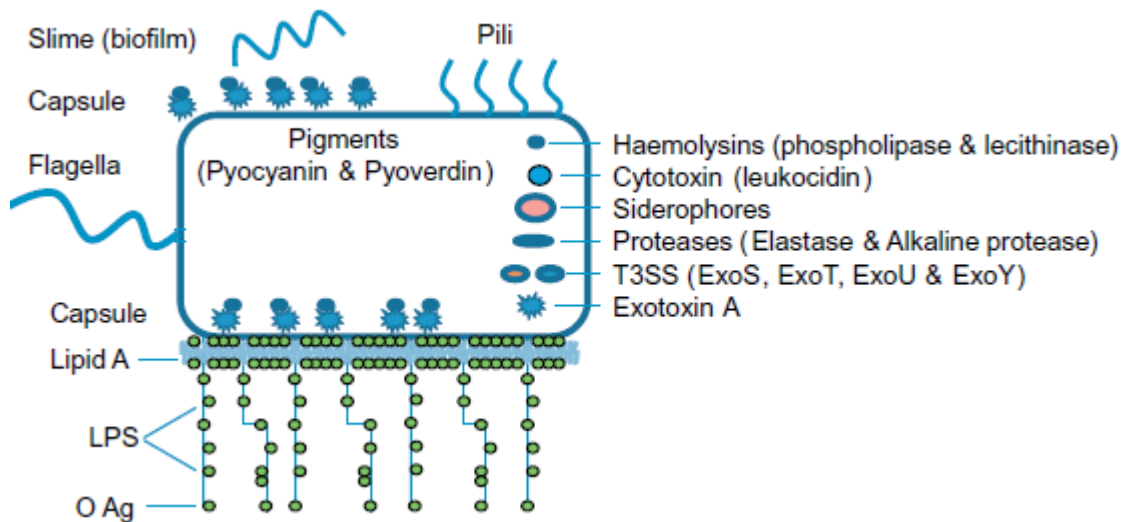
رنگدانه ها (مشتقات فنزاین)

- پیوردین: یک سیدروفور می باشد که به رنگ سبز فلورسنس است و در تنظیم ترشح فاکتورهای بیماریزایی مانند ETA نقش دارد.
 - پیوسیانین: فراوانترین رنگدانه، محلول در آب، در PH اسیدی زرد، در PH قلیایی قرمز و در PH خنثی آبی می باشد.
 - پیوچلین: یک سیدروفور است.
 - پیوملانین: به رنگ قهوه ای تا سیاه است و پیش ساز آن تیروزین و فنل آلانین می باشد.
 - فلورسین
 - پیوروبین: به رنگ قرمز تیره است و پیش ساز آن گلوتامات می باشد.
- لیپوپلی ساکارید: به همراه فلاژل، پیلی و آلژینات در اتصال باکتری به سلول های میزبان نقش دارد.

پیلی نوع 4

کپسول آلژیناتی: در سوش های عامل سیستمیک فیبروزیس بیان می شود و مانع از اثر آنتی بیوتیک و فاگوسیتوز می شود.

در سودوموناس ائروژینوزا فلاژل مونوتریش باعث حرکت Swimming در محیط مایع، دو فلاژل قطبی باعث حرکت Swarming در سطح محیط نیمه جامد، پیلی نوع 4 باعث حرکت Twitching در سطح مرطوب محیط جامد و رشد باکتری سبب حرکت Sliding در سطح محیط نیمه جامد می شود.



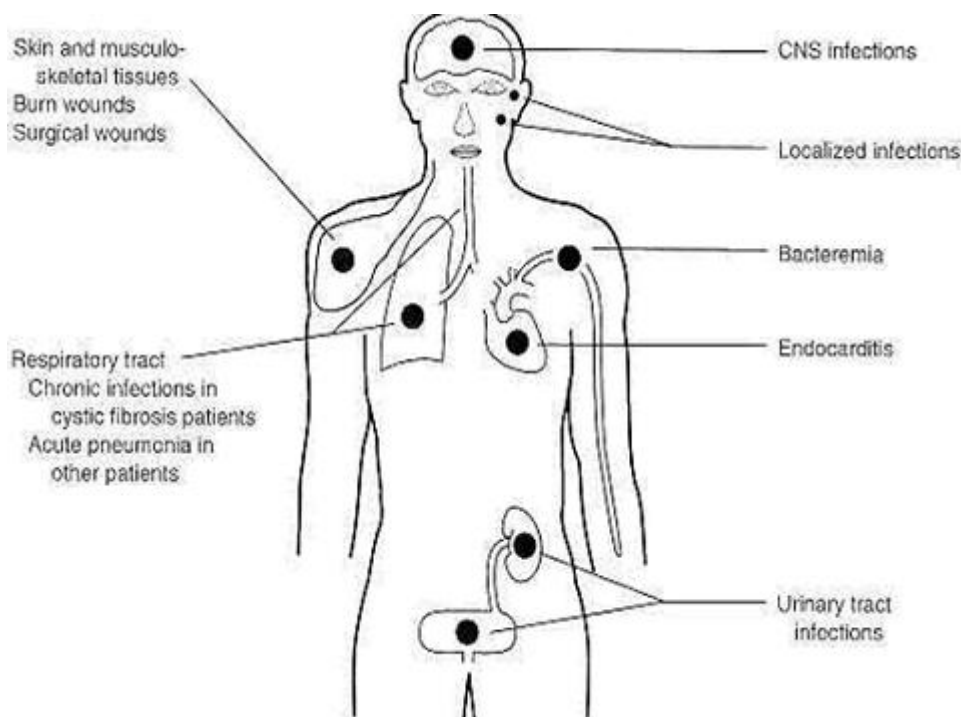
اجزای ساختاری	
پلی ساکارید موکونیدی ، ادهسین ، ممانعت از عمل آنتی بیوتیک ها (آمینوگلیکوزید ها) ، مهار فعالیت نوتروفیل و لنفوسیت	کپسول
ادهسین	پیلی
فعالیت اندوتوکسینی دارد	LPS
تحریک عملکرد مژه ، تحریک پاسخ التهابی ، تخریب بافتی از طریق ایجاد رادیکال های اکسیژن سمی ، افزایش ترشح اینترلوکین 8	پیوسیانین
سموم و آنزیمها	
ممانعت از سنتز پروتئین ، ایجاد آسیب بافتی در پوست و قرنیه ، سرکوب سیستم ایمنی	اگزوتوکسین A
ممانعت از سنتز پروتئین ، سرکوب سیستم ایمنی	اگزواتریم S
تخریب غشاء لکوسیت ها و ایجاد آسیب در مویرگ های ریوی	لکوسیدین
تخریب الاستین در رگ ها ، ریه و پوست و تخریب کلاژن ، تخریب آنتی بادی ها و فاکتورهای کمپلمان	الاستاز
تخریب بافتی ، غیرفعال سازی اینترفرون و TNF α	الکالین پروتئاز
همولیزین حساس به حرارت ، تخریب بافتی و تحریک پاسخ التهابی	فسفولیپاز C
همولیزین مقاوم به حرارت ، تخریب لسیترین ، ممانعت از فعالیت مژه های ریوی	رامنولیپید
ممانعت از درمان و ریشه کنی عفونت سودوموناس آنروژینوزا	مقاومت آنتی بیوتیکی

عوارض بالینی عفونت سودوموناس آنروژینوزا

1. Urinary tract infections
2. Ventilator-associated pneumonia
3. Surgical site infection
4. Respiratory infections
5. Ocular infections
6. external otitis, malignant external otitis (Ear infections)
7. Skin and soft tissue infections, including hot tub folliculitis, osteomyelitis and Ecthyma gangrenosum
8. Burn sepsis



Ecthyma gangrenosum



تشخیص: سودوموناس آنروژینوزا جزء باکتری های گرم منفی غیر تخمیری است که بصورت فرصت طلب در انسان بیماری ایجاد می کنند. تقریباً در کمتر از 20% نمونه های کلینیکی با باکتری های گرم منفی غیر تخمیری مواجه هستیم که حدود 70% آنها سودوموناس آنروژینوزا پیوسیانوژنیک می باشد. سایر موارد به ترتیب فراوانی عبارتند از اسپینتوباکتر، استنوتروفوموناس مالتوفیلا، بورخولدريا سپاشیا، بورخولدريا سودومالئی، بورخولدريا مالئی، آلكالیژن ها، اکتینوباسیلوس ها و ... راه های اصلی تشخیص باکتری های گرم منفی غیر تخمیری، بررسی تخمیر قندها در محیط OF (Oxidative Fermentative)، تست اکسیداز، بررسی وضعیت فلاژل و غیره می باشد. بیشتر این باکتری ها به پلی میکسین حساس هستند. سودوموناس آنروژینوزا به خوبی بر روی اغلب محیط های کشت آزمایشگاهی از جمله آگار خونی و آگار آبی رنگ انوزین متیل تیونین رشد می کند. این باکتری براساس مورفولوژی رنگ آمیزی گرم، ناتوانی در تخمیر لاکتوز، اکسیداز مثبت، بوی کلونی (با طعم انگور) و توانایی رشد در دمای 42 درجه سانتی گراد شناسایی می شود. سودوموناس آنروژینوزا قادر به هیدرولیز ژلاتین، احیای نیترات، مصرف مانیتول، تجزیه اوره و مصرف سیترات می باشد. همچنین این باکتری تست کاتالاز و لیپاز مثبت است. خاصیت فلئورسانس زیر نور فرابنفش نیز در تشخیص سریع کلونی های سودوموناس آنروژینوزا و وجود آن در زخم ها کمک می کند. در موارد اکتیما گانگرونوزوم کشت از محل ضایعه مناسب نمی باشد زیرا باکتری در محل ضایعه وجود نداشته و ضایعات بالینی در پوست به علت توکسین منتشر شده در بدن است.

درمان: سودوموناس آنروژینوزا به علت پوشش آلژیناتی، پمپ های افلوکس (ژن های کروموزومی *mexXY*, *mexAB* و *AdeABC*)، موتاسیون های کروموزومی، اینتگرون ها، تولید آنزیم های تخریب گر آنتی بیوتیک ها مانند بتالاکتامازها و ایجاد بیوفیلم دارای مقاومت آنتی بیوتیکی بالایی است. برخی عفونت ها به درمان جنتامایسین، توبرامایسین، کولیسیتین، نوروفلوکساسین، سیپروفلوکساسین و آمیکاسین پاسخ می دهند. جنتامایسین و کاربنی سیلین بیشتر برای درمان آلودگی های شدید کاربرد دارند. بهترین آنتی بیوتیکی طبق مطالعات باکتریولوژیک، برای درمان عفونت های سودوموناسی در مواقع بحرانی ایمپی پنم است.

بورخولدريا *Burkholderia*

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Betaproteobacteria
Order:	Burkholderiales
Family:	Burkholderiaceae
Genus:	<i>Burkholderia</i>



بورخولدريا یک باکتری گرم منفی، داخل سلولی اختیاری و دارای فلاژل قطبی (مونوتریش) است که در داخل فاگوسیت ها و سلول های اپیتلیال پوششی تکثیر می یابد. این باکتری توسط سیستم ترشحی نوع 3 با فرار از واکوئل فاگوسیتی وارد سیتوزول می شود. بورخولدريا سودومالئی توسط سیستم ترشحی نوع 6 با جوش دادن غشای سلول های مجاور سبب ایجاد سلول های چند هسته ای غول پیکر می شود. پروتئین BimA (*Burkholderia intracellular motility A*) با تاثیر مستقیم بر اکتین و پلیمریزاسیون اکتین سبب جابجایی باکتری در داخل سلول و از سلولی به سلول دیگر می شود. ادهسین های (*Burkholderia oligomeric coiled-coil adhesin*) Boa و پپلی نوع 4 در اتصال باکتری به سلول های میزبان نقش دارند. کپسول پلی ساکاریدی مانع از اتصال جزء سوم کمپلمان (C3b) به باکتری و مانع از فاگوسیتوز می شود.

بورخولدريا سودومالئی (*B. pseudomallei*): ویژگی های ساختاری و بیوشیمیایی آن شبیه سودوموناس آنروژینوزا است. عامل ملبیوئیدوز در انسان است که یک بیماری بومی نواحی جنوب شرقی آسیا است. ملبیوئیدوزیس بیشتر به صورت پنومونی و بیماری شبه سل بروز می یابد. این باکتری توانایی رشد در 42 درجه سانتی گراد را دارد.

بورخولدريا مالئی (*B. mallei*): در طبقه بندی بر اساس همولوژی rRNA مانند سایر بورخولدریاها جزء گروه II سودومونادها هستند. غیرمتحرک است. پیگمان تولید نمی کند. عامل گلاندروز یا مشمشه (درگیری سیستم تنفسی و قطور شدن عروق لنفاوی در اسب) است. این باکتری زئونوز است و با انتقال به انسان سبب بیماری تنفسی می شود.

بورخولدريا سپاشیا (*B. cepacia*): همانند سودوموناس آنروژینوزا عامل عفونت تنفسی در بیماران سیستمیک فیبروزیس است. در کودکان مبتلا به سیستمیک فیبروزیس به علت نقص ژنتیکی در عملکرد کانال های سلول های اپیتلیال ترشحی مجاری تنفسی، مقادیر زیادی موکوس چسبناک در مجاری تنفسی تجمع می یابد که مانع از زنش مژک ها و دفع باکتری ها شده و شرایط برای کلونیزاسیون باکتری ها و ایجاد عفونت تنفسی فراهم می شود.

بورخولدريا گلائیولی (*B. gladioli*): عامل عفونت تنفسی در بیماران سیستمیک فیبروزیس (Cystic Fibrosis) و بیماری گرانولوماتوز مزمن است که نوعی نقص اولیه سیستم ایمنی در کشتن باکتری های داخل گلبول های سفید خون است.

استنوتروفوموناس مالتوفیلیا (*S. maltophilia*): در طبقه بندی بر اساس همولوژی rRNA جزء گروه V سودومونادها است. یک باکتری اکسیداز منفی، لیزین دکربوکسیلاز و DNase مثبت است. قندها را اکسید می کند و کلونی های آن در محیط بلاد آگار سبز تا خاکستری است. از عوامل مهم عفونت های بیمارستانی در افراد تحت شیمی درمانی و دارای سیستم ایمنی سرکوب شده است. درمان عفونت های آن با کوتریموکسازول انجام می شود.

باکتری های گرم منفی غیرشایع

باکتری های گروه HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*) به مقدار فراوان در حفره ی دهانی انسان وجود داشته و کاپنوفیلیک هستند. این باکتری ها توانایی رشد در محیط مک کانکی را نداشته و از عوامل اندوکاردیت در افرادی که دریچه های قلب آنها مشکل دارد، می باشند.

1) **اوکروباکتروم آنتروپی (*Ochrobactrum anthropi*):** جزء خانواده بروسلاسه می باشد. یک باکتری گرم منفی و هوازی اجباری که بواسطه فلاژل پری تریش متحرک است. اکسیداز، کاتالاز و احیای نیترات و نیتريت مثبت است. یک باکتری فرصت طلب که از نمونه های باکتری ناشی از کاتتر داخل عروقی و محصولات بیولوژیکی جدا شده است. باکتری با انتشار در خون می تواند سپتی سمی، اندوکاردیت و استنومیلیت ایجاد کند. این باکتری به بسیاری از آنتی بیوتیک ها از جمله بتالاکتام ها بواسطه ی تولید بتالاکتاماز مقاوم است.

2) **کاپنوسایتوفاگا (*Capnocytophaga*):** جزء خانواده فلاوباکتریاسه می باشد. یک باسیل گرم منفی رشته ای و موزی شکل، بی هوازی اختیاری، کند رشد و کاپنوفیلیک است. فاقد فلاژل است اما دارای حرکت لغزشی (*Gliding*) می باشد. بطور طبیعی ساکن مجاری حلقی-دهانی پستانداران است. کلونی های آن پیگمان نارنجی تولید می کند. این باکتری سبب کموتاکسی نوتروفیل ها می شود. گونه های اوکراسه (*C. ochracea*)، اسپوتیجنا (*C. sputigena*)، جینجیوالیس (*C. gingivalis*) و لیدبتری (*C. leadbetteri*) جزء فلور طبیعی دهان انسان هستند. گونه ی سینودگمی (*C. cynodegmi*) باعث عفونت زخم ناشی از گازگرفتگی سگ و گربه در انسان می شود. گونه کنیمورسوس (*C. canimorsus*) در دهان سگ وجود دارد و می تواند بعنوان یک باکتری زئونوز در انسان فاقد طحال و افراد الکلی عفونت برق آسا ایجاد کند. تشخیص باکتری به علت کند رشد بودن بر پایه ی تکنیک PCR و ردیابی 16S rRNA باکتری می باشد.

3) **اگرگاتی باکتر اکتینومایستم کومیتانس (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*):** در سال 1912 توسط کلینگر کشف شد. جزء خانواده پاستورلاسه می باشد. یک باسیل گرم منفی، بی هوازی اختیاری و غیرمتحرک است. در ایجاد اکتینومایکوزیس، پریودنتیت، اندوکاردیت و... نقش دارد. اولین بار نقش آن در ایجاد پریودنتیت تهاجمی موضعی توسط یک دندانپزشک و میکروب شناس دانمارکی کشف شد. فاکتورهای بیماریزایی آن عبارتند از: CDT (Cytotoxicity Distending Toxin)، لکوتوکسین (کشنده نوتروفیل ها و مونوسیت ها)، فاکتورهای سرکوبگر سیستم ایمنی (مانعت کننده از بلاستوزنزیس، تولید آنتی بادی، فعالیت نوتروفیل ها و سیستم کمپلمان)، لیپوپلی ساکارید، پروتئین شوک حرارتی و گونه های دیگر آن آرفیلوس (*A. aphrophilus*) و سگنیس (*A. segnis*) می باشد.

4) **کروموباکتریوم ویولاسنوم (*Chromobacterium violaceum*):** جزء خانواده نایسریاسه می باشد. یک کوکوباسیل، متحرک (مونوتریش) و بی هوازی اختیاری می باشد. پیگمان بنفش درخشان تولید می کند. این باکتری می تواند نفت را تجزیه کند. منشاء تولید آنتی بیوتیک ویولاسین (*Violacein*) است که می تواند در درمان سرطان کولون مفید باشد.

همچنین منشاء تولید آنتی بیوتیک های دیگری مانند ازترونام، ائروسیانیدین و ائروکاوین می باشد. به بسیاری از آنتی بیوتیک ها مقاوم است. کاتالاز و اکسیداز مثبت و توانایی تخمیر گلوکز و ترهالوز را دارد. عامل عفونت های فرصت طلبی مانند زخم جلدی، سپتی سمی، آبسه های کبدی و ... می باشد.

5) **ایکنلا کورودنس** (*Eikenella corrodens*): جزء خانواده نایسریاسه است. یک باسیل گرم منفی، بی هوازی اختیاری، سخت رشد و کاپنوفیلیک است. کاتالاز، اکسیداز و احیای نیترات به نیتريت مثبت است. رشد این باکتری در سطح آگار فرورفتگی و حفره ایجاد می کند. کلونی های آن خاکستری تا سبز کم رنگ بوده و بوی مواد سفید کننده (هیپوکلریت) ایجاد می کند. از عفونت زخم ناشی از گازگرفتگی انسان جدا می شود. این باکتری می تواند با تولید فرمون AI-2 (*luxS*) سبب تولید بیوفیلم در دهان و ایجاد پریودنتیت شود.

6) **کریزوباکتریوم ایندولوژنز** (*Chryseobacterium indologenes*): جزء خانواده فلاووباکتریاسه است. یک باسیل گرم منفی، بی هوازی اختیاری و غیرمتحرک است. کلونی زرد رنگ ایجاد می کند. تخمیر لاکتوز منفی، اندل، کاتالاز، اکسیداز، پروتئاز و فسفاتاز مثبت است. این باکتری توانایی لیز اسکولین، DNA، نشاسته و Tween-80 را دارد. باکتری می، عفونت پوستی و آلودگی ابزار پزشکی ایجاد می کند. به اکثر آنتی بیوتیک ها مقاوم است.

7) **کینگلا کینگا** (*Kingella kingae*): جزء خانواده نایسریاسه است. یک کوکوباسیل، گرم منفی، هوازی و همولیتیک است. قسمتی از فلور دهان انسان است. بعد از استافیلوکوک اورئوس شایع ترین عامل آرتريت سپتیک حاد در بچه های بالای 5 سال سن است.

8) **کاردیوباکتریوم هومینیس** (*Cardiobacterium hominis*): جزء خانواده کاردیوباکتریاسه است. یک باسیل گرم منفی، اکسیداز و اندل مثبت اما کاتالاز منفی می باشد. فلور طبیعی مجاری فوقانی دستگاه تنفسی انسان و گاو است. در برخی موارد عامل اندوکاردیت در انسان است.

9) **آکروموباکتر و آلكالیژنز** (*Achromobacter and Alcaligenes*): جزء خانواده آلكالیژناسه هستند. آکروموباکتر یک باسیل گرم منفی، هوازی، سیترات، اکسیداز و کاتالاز مثبت است. دارای فلاژل پری تریس هستند. فلور طبیعی انسان هستند و در عفونت های فرصت طلب مانند باکتری می در افراد سیستمیک فیبروزیس نقش دارند. از عوامل اووتیت مدیا است. به خوبی بر روی اکثر محیط کشت های انتروباکتریاسه ها رشد می کنند.

10) **موراکسلا کاتارالیس** (*Moraxella catarrhalis*): جزء خانواده موراکسلاسه است. همانند نایسریا دیپلوکوک گرم منفی است. هوازی مطلق، سخت رشد، غیرمتحرک، DNase مثبت و از پاتوژن های شایع سیستم تنفسی انسان است. عامل برونشیت و برنکوپنومونی در افراد با سابقه بیماری تنفسی مزمن است. همچنین از عوامل سینوزیت و اووتیت مدیا می باشد. فلوروکینولون ها، سفالوسپورین های نسل دوم و سوم، اریترومایسین و آموکسی کلاو در درمان بکار می روند.

Moraxella catarrhalis موراکسلا کاتارالیس

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Gammaproteobacteria
Order:	Pseudomonadales
Family:	Moraxellaceae
Genus:	Moraxella



موراکسلا کاتارالیس (برانهاملا کاتارالیس) یک کوکوباسیل گرم منفی و هوازی است که به صورت دوتایی (دیپلوکوک) دیده می شود. این باکتری اکسیداز مثبت است و قندها را تخمیر نمی کند. اغلب سوش های باکتری با تولید آنزیم بتالاکتاماز در برابر پنی سلین مقاوم هستند. این باکتری از عوامل شایع عفونت سیستم تنفسی فوقانی بالغین (سینوزیت و لارنژیت)، عفونت گوش میانی کودکان، عفونت دستگاه عصبی مرکزی و مفاصل در انسان می باشد. باکتری از شخصی به شخص دیگر منتقل می شود و عفونت های آن بعنوان یک پاتوژن فرصت طلب در بالغین و بیشتر در افراد دارای انسداد ریوی مزمن رخ می دهد. تابلوی بالینی پنومونی موراکسلا کاتارالیس مشابه پنومونی پنوموکک و هموفیلوس انفلونزا است و در تشخیص افتراقی مد نظر است. بیماریزایی موراکسلا همانند ایکولای، استافیلوکوک اورئوس و باسیلوس سابوتیلیس تحت تاثیر شوک حرارتی افزایش می یابد. در دمای 26 درجه سانتی گراد و با کاهش دما میزان نسخه برداری از فاکتورهای بیماریزایی باکتری از جمله آدهسین ها افزایش می یابد. این فرایند دلیلی بر شیوع فصلی بیماری های تنفسی موراکسلا در ابتدای فصل سرما می باشد. باکتری به صورت فلور در مجاری تنفسی کودکان و نوزادان کلونیزه می شود.

فاکتورهای بیماریزایی

آدهسین ها: پیلی، UspA1/A2 و UspA2H (لیگاند آنها فیبرونکتین، لامینین، ویترونکتین و اینتگرین سیستم ایمنی است و در تشکیل بیوفیلم نقش دارند)، MID/Hag (لیگاند آن IgD است و در آگلوتیناسیون اریتروسیت ها و اتصال به لنفوسیت B نقش دارد)، McaP (دارای فعالیت استرازی و فسفولیپازی است)، OMP CD (یک پروتئین شبه پورین که به موسین متصل می شود)، MchA1/A2/B ، MchA ، Mha C/B که سیستم ترشحی دو جزئی در عرض غشاء هستند.

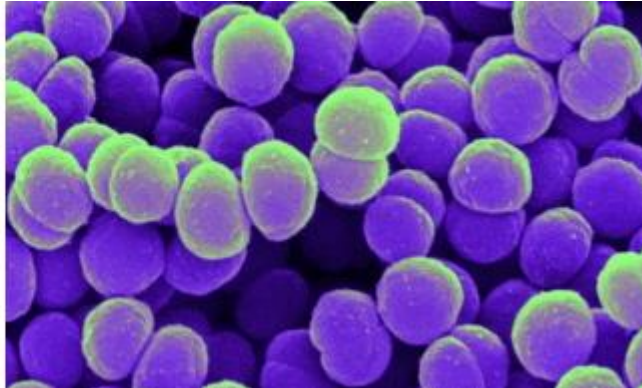
جذب آهن: CopB (بعنوان ترانسفرین و لاکتوفرین عمل می کند و در مقاومت سرمی نیز نقش دارد)، TbpA/B (ترانسفرین)، LbpA/B (لاکتوفرین)، HmaA (جذب آهن از همین)، Msp22 و Mhu (جذب آهن از هموگلوبین).

مقاومت آنتی بیوتیکی: M35 به عنوان یک پورین غشای خارجی در ممانعت از ورود آنتی بیوتیک های آمینو پنی سیلین نقش دارد. بیشتر سوش ها به علت آنزیم بتالاکتاماز BRO-1 و BRO-2 به پنی سیلین ها مقاومند. BRO-1 سبب مقاومت آنتی بیوتیکی بیشتری می شود. برخلاف باکتری های گرم منفی آنزیم بتالاکتاماز موراکسلا متصل به غشای سیتوپلاسمی است و ترشحی نمی باشد. پروتئین غشای خارجی OMP E مشابه OMP F ایکولای است که در مقاومت سرمی نقش دارد.

لیپوآولیگوساکارید: شامل سروتایپ های A، B و C می باشد. مشابه لیپوپلی ساکارید انتروباکتریاسه است.

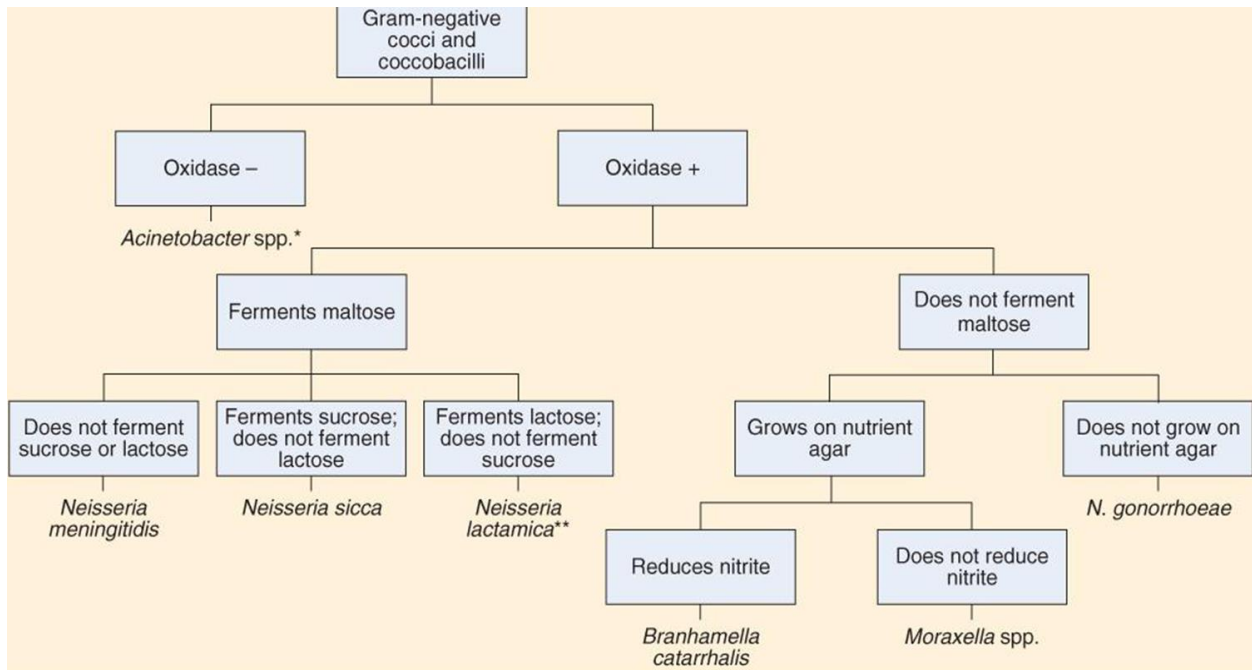
Neisseria نایسریا

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Betaproteobacteria
Order:	Neisseriales
Family:	Neisseriaceae
Genus:	Neisseria
	Trevisan, 1885



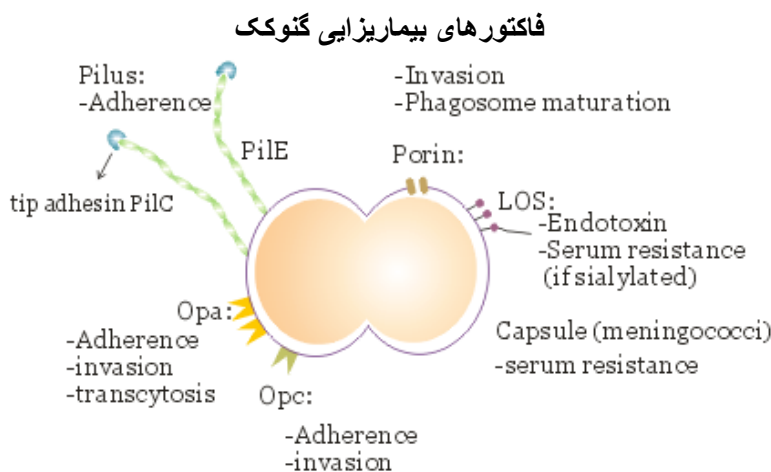
- *Neisseria* نایسریا
- *Kingella* کینگلا
- *Eikenella* ایکنلا
- *Simonsiella* سیمونسیلا
- *Alysiella* آلیسیلا

طبقه بندی کوکسی های گرم منفی



نایسریا گونرا (گنوک) *Neisseria gonorrhoeae*

نایسریا گونرا در سال 1879 توسط نایسر شناسایی شد. یک دیپلوک گرم منفی، غیرمتحرک، فاقد کپسول، دارای پیلی، کاپنوفیلیک، بی هوازی اختیاری (در حضور نیترات دارای متابولیسم تنفس بی هوازی) و سخت رشد است. این باکتری از مننگوک سخت رشدتر است. فقط گلوکز را تخمیر و اسید تولید می کند. به شرایط محیطی، مواد ضد عفونی کننده و ماده ضد انعقاد در کشت خون حساس است. از نشاسته برای مهار اثر سمی اسیدهای چرب بر روی رشد گنوک استفاده می شود. نایسریاها به حالت دیپلوک به همراهی یا در داخل نوتروفیل ها در نمونه های بالینی مشاهده می شوند. در شرایط 25 درجه سانتی گراد و pH قلیایی، آنزیم های اتولیتیک نایسریا فعال و باکتری اتولیز می شود. گنوک نسبت به اوراسیل، هیپوگزانتین و آرژنین آکسوتروف است. نایسریا مننژیتیدیس (*N. meningitidis*) یا مننگوک دیگر گونه ی مهم جنس نایسریا است که در حلق انسان کلونیزه می شود. انسان تنها میزبان طبیعی گنوک و مننگوک است.



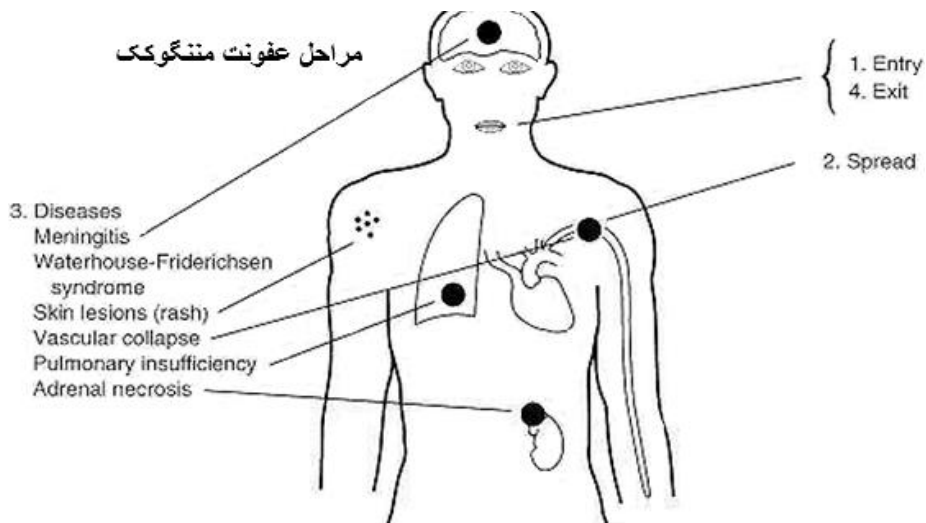
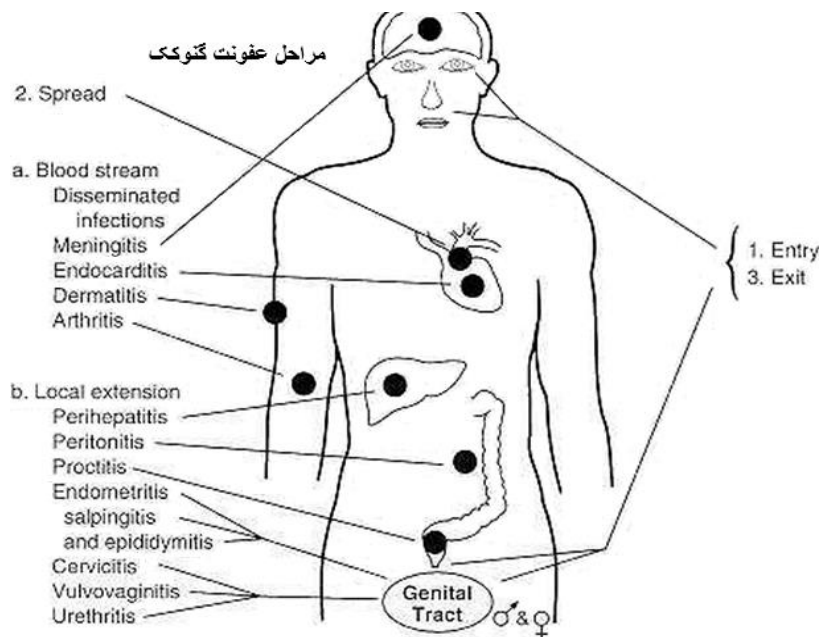
آنتی ژن های پوشش سلولی گنوک و مننگوک

گنوک	مننگوک	توصیف آنتی ژن	عملکرد
Por	Class 1 (Por A)	Major (Outer membrane protein) OMP	Porin/Transcytosis
	Class 2/3 (Por B)	Major OMP	Porin/Transcytosis
Rmp	Class 4	Reduction-modified protein	Site for blocking antibody
Opa	Class 5	Family of heat-modifiable proteins	Attachment/Invasion
Pilin	Class 1 pilin	Pilin	Attachment
LOS	LOS	Lipooligosaccharide	Toxic to epithelial cells
Fbp/Frp	Fbp/Frp	Iron binding/restricted protein	Iron acquisition
Tbp A and B	Tbp A and B	Transferrin-binding protein	Iron acquisition

فاکتورهای بیماری‌زایی: گنوکک برخلاف مننگوکک دارای پلاسمید و فاقد کپسول است. مهمترین فاکتور بیماری‌زایی در مننگوکک کپسول (آنتی ژن گروه) و در گنوکک پیلی است. لیپوپروتئین H8 (Lip) تنها در گنوکک و در سطح باکتری وجود دارد. پروتئین Por در سروتایپینگ بکار می‌رود. در مننگوکک PorA دارای 18 سروتایپ بوده و در عفونت‌های منتشر شونده بیان می‌شود. PorB دارای 28 سروتایپ بوده و در عفونت‌های موضعی بیان می‌شود. PorA مانع از تشکیل فاگولیزوزوم می‌شود. PorB با اتصال به C3b و C4b سیستم کمپلمان مانع از خاصیت کشندگی سرم می‌شود. پروتئین غشایی Por عامل انتقال و عبور باکتری از سلول‌های پوششی مخاطی (ترانسیتوزیس) می‌باشد (همانند عملکرد پروتئین InA لیستریا مونوسایتوزنز در عبور باکتری از گابلت سل‌های پوشش روده). پروتئین Opa دارای 11 ژن است که در یک زمان تنها 3 ژن آن بیان می‌شود. پروتئین Opa و Opc باعث اتصال محکم و تهاجم باکتری به سلول‌های یوکاریوتی شده و تنها در عفونت‌های موضعی بیان می‌شود. پروتئین Opa در انتقال پیام بین سلولی نقش دارد. در مقابل، در عفونت‌های منتشر پیلی بیان می‌شود. بیشترین تنوع آنتی ژنی در پروتئین پیلین فیمبریه نوع IV وجود دارد (تا صدها سروتایپ). پیلی عامل اتصال و حرکت است (Twitching Motility). Pila قسمت اصلی پیلین است. PilQ مسیر عبور پروتئین‌های پیلین است. PilT یک ATPase است که با مصرف انرژی باعث انقباض و انقباض پیلی می‌شود. ژن اصلی تولید پروتئین پیلین *pilE* است که در نوترکیبی همولوگ با الل خاموش *pilS* توالی‌های متنوعی به صورت تنوع آنتی ژنی (Antigenic Variation) در قسمت انتهایی کربوکسیلی پیلی (PilC) ایجاد می‌شود. در برخی باکتری‌ها تغییرات آنتی ژنی به صورت Phase Variation رخ می‌دهد. در این حالت ژن یا خاموش است و یا بیان می‌شود که به صورت حضور و یا عدم وجود آنتی ژن نمایان می‌شود. به علت این تغییرات آنتی ژنی تولید واکسن برای گنوکک دشوار است. پیلی به گانگلیوزید GD1 سلول‌های اپیتلیال غیرسیالیله متصل می‌شود و همچنین باعث اختلال در عملکرد کشندگی نوتروفیل‌ها می‌شود. LOS شبیه گلیکواسفنگولیپید انسانی بوده و اگر سیالیله باشد دارای خاصیت مقاومت به کشندگی سرم است. پروتئین Rmp (Reduction-modifiable protein) با تحریک تولید آنتی بادی‌های ناکارآمد بلوک‌کننده، سبب محافظت از آنتی ژن‌های سطحی باکتری می‌شود. آنتی بادی غالب در پاسخ به عفونت گنوکک IgG3 می‌باشد. افراد دارای نقص در اجزای انتهایی آبشار سیستم کمپلمان (C5-C8) بیشتر در معرض خطر عفونت‌های مننگوککی می‌باشند. پروتئین IgA در باکتری‌های گنوکک، مننگوکک، پنوموکک، هموفیلوس آنفولانزا، پروتلا ملانینوزنیکا، پورفیروموناس ژینژیوالیس و استرپتوکوک موتانس وجود دارد. پمپ‌های افلوکس FarAB و MtrCDE سبب مقاومت باکتری به آنتی بیوتیک‌ها و اسیدهای چرب می‌شوند. پروتئین‌های fHbp و NspA با اتصال به فاکتور H سیستم کمپلمان مانع از کشته شدن باکتری از طریق سیستم کمپلمان می‌شوند. کاتالاز، سیستم انتقال منگنز (MntABC)، متیونین سولفوکسید ردوکتاز (MsrAB) و پروتئین RecN سبب مقاومت باکتری در برابر شوک اکسیداتیو می‌شوند. مننگوکک پس از کلونیزاسیون در گلو فارنژیت ایجاد می‌کند. سپس وارد غدد لنفاوی گردنی شده و از طریق لنف وارد خون شده و خود را به مننژ می‌رساند. در خون LOS باکتری به صورت حباب و وزیکول (Bleb) از باکتری جدا شده و پاسخ التهابی سیستم ایمنی را ایجاد می‌کند. مننگوکک و پورفیروموناس باکتری‌های گرم منفی هستند که بدون نیاز به لیز غشای باکتری قسمت LOS آنها آزاد می‌شود.

بیماری ها و درمان انتخابی عفونت های مننگوکوک و گنوکوک

گونه	نوع عفونت	بیماری	درمان
<i>N. meningitidis</i>	Pyogenic جرکی	Meningitis, meningococemia	Penicillin G
<i>N. gonorrhoeae</i>	Pyogenic جرکی		
	1. Local موضعی	Gonorrhea, e.g., urethritis, cervicitis	Ceftriaxone plus doxycyclin
	2. Ascending بالارونده	Pelvic inflammatory disease	Cefoxitin plus doxycycline
	3. Disseminated منتشرشونده	Disseminated gonococcal infection	Ceftriaxone
	4. Neonatal نوزادان	Conjunctivitis (ophthalmia neonatorum)	Ceftriaxone



سوزاک در مردان	سوزاک در زنان
20 درصد ریسک عفونت پس از هر بار تماس جنسی	50 درصد ریسک عفونت پس از هر بار تماس جنسی
95 درصد عفونت ها دارای علامت و قابل تشخیص	اغلب عفونت ها بدون علامت و غیرقابل تشخیص
زنان بدون علامت (حاملین) بعنوان مخزن عمل می کنند	زنان بدون علامت (حاملین) بعنوان مخزن عمل می کنند
عفونت تناسلی معمولا محدود به مجاری ادراری بوده که با دفع چرک و مشکل در دفع ادرار همراه است	شایعترین محل کلونیزاسیون اولیه سرویکس (گردن رحم) می باشد
عفونت های بالا رونده به ندرت سبب اپیدیمیت، پروستاتیت و آبسه های اطراف مجاری ادراری می شود. ممکن است منجر به عقیمی شود (در زنان سیفلیس باعث عقیمی می شود).	عفونت های بالا رونده در 10 تا 20 درصد موارد منجر به سالیپزیت، آبسه تخمدان، عفونت لگن (PID)، همانند عفونت کلامیدیا تراکوماپیتیس بارداری خارج رحمی (Ectopregnancy) و در موارد مزمن عقیمی می شود
عفونت های منتشر شونده بسیار نادر است	عفونت های منتشر شونده در 1 تا 3 درصد موارد منجر به سپتی سمی، عفونت پوست و مفاصل می شود
عفونت در افراد همجنس گرا شایعتر از سایر مردان است	سبب کونژونکتیویت و افتالمیای نوزادان در زایمان میشود

گنوکک عامل سندروم پری هپاتیت (Fitz-Hugh-Curtis syndrome) است. در درمان عفونت های گنوکک به علت وجود سویه های مقاوم به پنی سیلین (وابسته به پلاسمید) و مقاوم به تتراسیکلین (وابسته به کروموزوم) از سفتریاکسون استفاده می شود. در درمان عفونت های مننگوکک از پنی سیلین و در ناقلین از ریفامپین استفاده می شود. سروگروه های کپسولی شایع مننگوکک شامل W135 / Y / C / B / A می باشند. ترکیب کپسول در سروگروه A ان استیل مانوز آمین فسفات اُ استیل، در سروگروه B ان استیل نورامینیک اسید یا اسید سیالیک، در سروگروه C اسید سیالیک اُ استیل و در سروگروه W135 گالاکتوز و اسید سیالیک می باشد. سروگروه C و خصوصا سروگروه A در بروز اپیدمی ها نقش دارند. سروگروه A در نیمه ی اول قرن بیستم و سروگروه C در نیمه دوم قرن بیستم بیشتر در بروز اپیدمی ها نقش داشته اند. کپسول تیپ B با سایر کپسول ها تفاوت دارد به طوری که از لیز شدن باکتری توسط سیستم کمپلمان جلوگیری می کند و از آنجا که ساختار آنتی ژنی آن مشابه آنتی ژن های انسان است، ایمنوژن خوبی نمی باشد و به تنهایی قابلیت تولید واکسن را ندارد. سروگروه B عامل اصلی موارد تک گیر است. سروگروه Y از افراد مسن و سروگروه های Y و W-135 از افراد مبتلا به پنومونی جدا شده اند. سروگروه های A و W135 در کشورهای در حال توسعه شایع می باشند. مننگوکک در نازوفارنکس 10% افراد سالم کلونیزه می شود. اوج بروز عفونت های مننگوککی در زمستان و همراه با بیماری های ویروسی است. مننگوکک به ندرت سپتی سمی می دهد اما کشنده ترین نوع سپسیس در عفونت های باکتریایی است و تمایز آن ضایعات خونریزی دهنده پوستی (پتشی و پورپورا) و DIC است. مننگوکک عامل سندرم واتر هوس فریدریشن است که نوعی میکروآمبولی ناشی از DIC و آسیب بافتی است. واکسیناسیون در هر سنی برای افراد فاقد طحال و مسافران مناطق اندمیک الزامی است. در حال حاضر سه نوع واکسن برای مننگوکک وجود دارد. 1) دو نوع واکسن کونژوگه چهار ظرفیتی (MenACWY (MCV4) شامل Menactra و Menveo که تجویز برای تمامی افراد در 11 سالگی الزامی است. 2) واکسن پلی ساکاریدی نوترکیبی سروگروه B یا MenB که بعنوان دوز یادآور در سنین

بالای 16 سالگی تجویز می شود و 3) واکسن پلی ساکاریدی چهار ظرفیتی MPSV4 یا Menomune. معمولا از واکسن چهار ظرفیتی پلی ساکاریدی مننگوکوک (A,C,Y,W135) در ترکیب (کونژوگه) با کپسول Hib و توکسوئید کزاز (Hib-MenCY-TT) و یا توکسوئید دیفتری (MCV4-CRM) برای واکسیناسیون کودکان زیر 24 ماهگی استفاده می شود که Menactra (MCV4-D) در 9 ماهگی و Menveo (MCV4-CRM) در دو سالگی تجویز می شود.

تشخیص: لام مستقیم در تشخیص سوزاک زنان ارزش تشخیصی ندارد و کشت مناسب است. کشت گنوکوک در شکلات آگار (جداسازی از نایسریاهای فلور طبیعی)، تایرمارتین آگار (شکلات آگار حاوی ونکومایسین، کلیستین و نیستاتین) و MTM (تایرمارتین بعلاوه تریمتوپریم) در دمای 35 درجه سانتی گراد، داخل جار حاوی 5 درصد CO₂ انجام می شود. باید از کلونی های تازه رشد یافته جهت تست های بیوشیمیایی استفاده کرد زیرا گنوکوک حاوی آنزیم های اتولیتیک است که به سرعت باکتری را اتولیز می کنند. از دی متیل یا تترا متیل اکسیداز در تست اکسیداز استفاده می شود. کلونی گنوکوک در مجاورت این آنزیم بنفش ارغوانی می شود. جهت پیگیری نتایج درمان عفونت های تناسلی گنوکوک و کلامیدیا تراکومایتیس از تست تکثیر اسیدهای نوکلئیک (NAAT: Nucleic Acid Amplification Testing) استفاده می شود.

Characteristic	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>N. meningitidis</i>	<i>N. lactamica</i>	<i>N. sicca</i>	<i>N. mucosa</i>	<i>N. flavescens</i>
Growth on:						
CHOC, BA (22°C)	0	0	V	+	+	+
MTM, ML (35°C)	+	+	+	0	0	0
Nutrient agar (35°C)	0	V	+	+	+	+
Acid from:						
Glucose	+	+	+	+	+	0
Maltose	0	+	+	+	+	0
Lactose	0	0	+	0	0	0
Sucrose	0	0	0	+	+	0
Fructose	0	0	0	+	+	0
Nitrate reduction	0	0	0	0	+	0

BA, Blood agar; CHOC, chocolate agar; ML, Martin-Lewis agar; MTM, modified Thayer-Martin agar; V, variable growth; 0, unable to grow or utilize substrate.

اسینتوباکتر *Acinetobacter*

جنس اسینتوباکتر جزء خانواده موراکسلاسه از راسته ی سودومونادال می باشد. گونه های مهم اسینتوباکتر عبارتند از بومانی (*A. baumannii*) شایع ترین گونه در عفونت انسان، لوفی (*A. lwoffii*)، همولیتیکوس (*A. haemolyticus*) و جانسونی (*A. johnsonii*). اسینتوباکتر یک کوکسی گرم منفی، غیرمتحرک، و هوازی مطلق است. این باکتری فرصت طلب از عوامل پنومونی بیمارستانی و اکتسابی از جامعه، باکتریمی، اندوکاردیت، UTI و مننژیت می باشد. در نمونه های مننژیت شبیه مننگوکوک و در نمونه های واژنیت شبیه گنوکوک است. اما برخلاف نایسریاهای اسینتوباکتر اکسیداز منفی است. این باکتری کاتالاز مثبت است. اسینتوباکتر به بسیاری از آنتی بیوتیک ها مقاوم است. فاکتور بیماریزایی OmpA سبب اتصال و تهاجم باکتری به سلول اپیتلیال میزبان، آپوپتوزیس از طریق آزادسازی سیتوکروم C میتوکندری و مقاومت در برابر سرم می شود. پمپ افلوکس AdeFGH، پروتئین Bap، پیلی Csu و پلی ساکارید سطحی PNAG در ایجاد بیوفیلم نقش دارند. فسفولیپاز C و فسفولیپاز D در لیز سلول میزبان و تسهیل تهاجم باکتری نقش دارند. کپسول و لیپوپلی ساکارید باکتری در فرار باکتری از سیستم ایمنی نقش دارند. اسینتوباکترین (سیدروفور کاتکول-هیدروکسامات) در جذب آهن نقش دارد. سیستم دو جزئی BfmRS در تنظیم بیان ژن های بیماریزایی و ایجاد بیوفیلم نقش دارد. درمان عفونت های اسینتوباکتر با تجویز آمینوگلیکوزیدها یا پنی سیلین های وسیع الطیف و یا سفالوسپورین ها انجام می گیرد.

هموفیلوس *Haemophilus*

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Gammaproteobacteria
Order:	Pasteurellales
Family:	Pasteurellaceae
Genus:	<i>Haemophilus</i>
	Winslow et al. 1917



- ☒ *H. influenzae*
- ☒ *H. parainfluenzae*
- ☒ *H. ducreyi*
- ☒ *H. influenzae aegyptius*

هموفیلوس آنفولانزا یا باسیل فیفر یا باسیل آنفولانزا یک کوکوباسیل گرم منفی است که اولین بار در یک اپیدمی آنفولانزا در سال 1982 توسط ریچارد فیفر توصیف شد. هموفیلوس آنفولانزا عضوی از خانواده پاستورلاسه است و هوازی می باشد اما می تواند در حالت بی هوازی اختیاری نیز رشد کند. هموفیلوس آنفولانزا به اشتباه تا سال 1933 به عنوان عامل آنفولانزا در نظر گرفته می شد تا اینکه عامل ویروسی آنفولانزا کشف شد. با این وجود، هموفیلوس آنفولانزا می تواند بیماری های گوناگونی را در انسان ایجاد کند. هموفیلوس آنفولانزا، اولین موجودی بود که ژنوم آن بطور کامل در سال 1995 تعیین توالی شد.

هموفیلوس آنفولانزا به دو شکل کپسول دار و بی کپسول دیده می شود. سویه های کپسول دار بر اساس آنتی ژن های کپسولی به 6 گروه a,b,c,d,e,f تقسیم بندی می شوند. تنوع ژنتیکی در سویه های بدون کپسول بیش از سویه های کپسول دار است. سویه های دارای کپسول سروتیپ b یا به اصطلاح Hib، از مهمترین سویه های ایجاد کننده بیماری (مانند اپی گلوتیت) هستند. کپسول موجب مقاومت نسبت به فاگوسیتوز و سیستم کمپلمان می شود. سویه های بدون کپسول، ویژگی های تهاجمی کمتری دارند. هموفیلوس آنفولانزا بر اساس واکنش های بیوشیمیایی تولید اندول، فعالیت اوره آزی و فعالیت اورنیتین دکربوکسیلازی به 8 بیوتایپ (I تا VIII) تقسیم بندی می شود. بیشتر موارد مننژیت هموفیلوس آنفولانزا مربوط به بیوتایپ I است. بیشتر سویه های آن فرصت طلب هستند و بدون ایجاد بیماری در بدن میزبان زندگی می کنند. در

شرایط خاص مانند بیماری های ویروسی، کاهش سیستم ایمنی بدن باکتری فعال می شود. بیشتر عفونت های هموفیلوس در کودکان و نوزادان دیده می شود. هموفیلوس اجیپتوس در واقع بیوتایپ III از هموفیلوس آنفلونزا است (H. influenzae biotype III) که عامل نوعی کونژنکتیویت در کودکان به نام چشم صورتی (Pink-eye) است.

فاکتورهای بیماریزایی

لیپوالیگوساکارید: موجب فلج مژک های اپیتلیوم سیستم تنفسی می شود و در اتصال و تهاجم باکتری شرکت می کند. علاوه بر این، مشابه با لیپوپلی ساکارید سایر باسیل های گرم منفی، خاصیت سمی یا اندوتوکسینی دارد اما تمامی فعالیت های بیولوژیکی آنها را نشان نمی دهد.

کپسول: کپسول پلی ساکاریدی از عوامل موثر در وایرولانس است و باکتری ها را در برابر فاگوسیتوز محافظت می کند. سوش هایی از هموفیلوس آنفلونزا که فاقد کپسول هستند معمولا همراه با بیماری های مزمن تنفسی می باشند و به بافتها تهاجم ندارند اما هموفیلوس آنفلونزای کپسول دار به بافت های موضعی تهاجم دارد. کپسول از جنس پلی ریبتول ریروز فسفات (PRP) است.

پروتئاز IgA1: این آنزیم موجب هیدرولیز زنجیره سنگین IgA انسانی می شود. تنها گونه آنفلونزا در جنس هموفیلوس این آنزیم را تولید می کند و با شکستن مولکول های آنتی بادی IgA سیستم ایمنی مخاطی را در هم می شکند.

فاکتورهای اتصالی: HMW1/HMW2، پیلی همگلوتینین، Hap، Hia/Hsf، OapA

پروتئین p5 به آنتی ژن کارسینومامبریونیک (CEA) متصل می شود.

پروتئین p2 مسئول فرار از سیستم ایمنی و دارای تغییرات فاز آنتی ژنی است.

فاکتورهای جذب آهن: Hgp، HhuA، HitABC، HxuABC، Tbp

FbpA: Ferin-binding protein

Hap: Haemophilus adhesive and penetraxin

Hgp: Hemoglobin-binding protein

Hhu: Hemoglobin-hepatoglobin

Hia: Haemophilus influenzae Surface fibrils

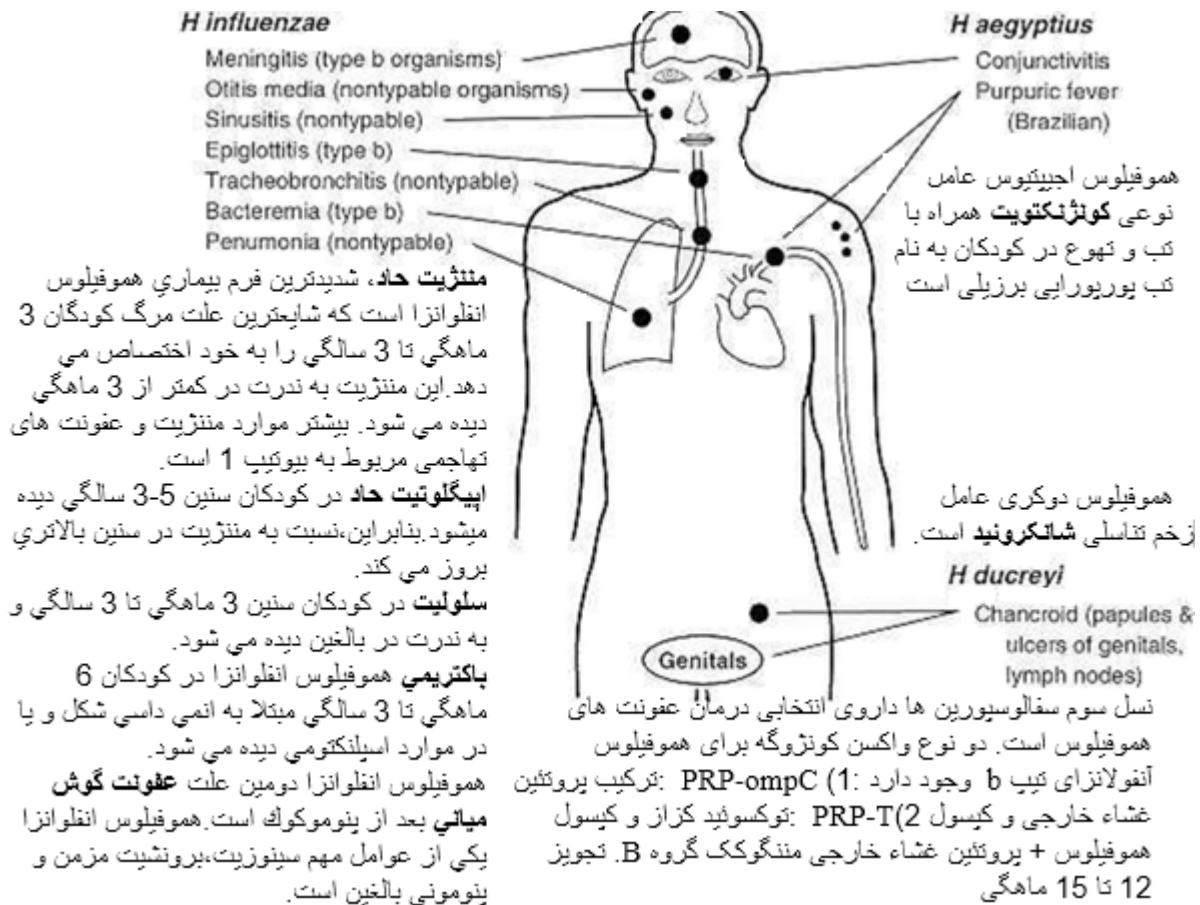
Hit (fab): Haemophilus Iron Transport

Hmw: High molecular weight proteins

Hxu: Heme-Hemopexin

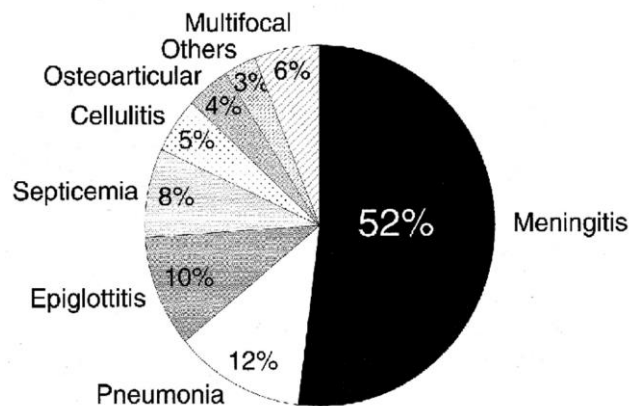
Opa: opacity associated protein

Tbp: Transferrin-binding protein



گونه های پارآنفلوانزا، سگنیس، آروفیلوس و پارآروفیلوس در ایجاد باکتری می و دیگر عفونت های فرصت طلب متعاقب آسیب پوشش مخاطی دهان مانند اندوکاردیت تحت حاد، آبسه های مغزی، آرتریت، استنومیلیت و عفونت زخم نقش دارند. هموفیلوس پاراهمولیتیکوس در ایجاد پنومونی آتیپیک (فارنژیت) و پنومونی تیپیک (ذات الریه) نقش دارد. هموفیلوس همولیتیکوس فلور طبیعی دهان انسان است. گونه های سگنیس و آروفیلوس در جنس اگرگاتی باکتر قرار گرفته اند.

میزان شیوع بیماری های هموفیلوس آنفلوانزا



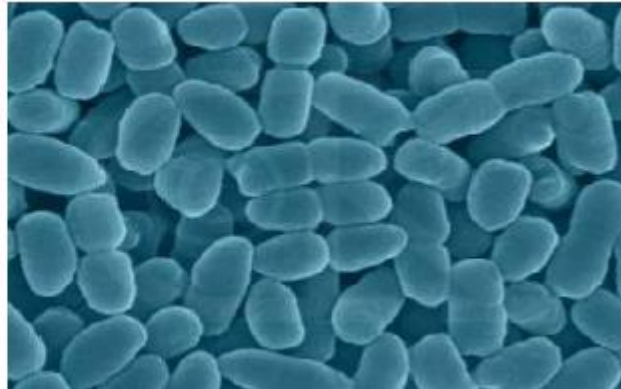
تشخیص: برای کشت هموفیلوس آنفلانزا می‌توان از محیط آگار شکلاتی حاوی یک درصد IsoVitaleX به همراه فاکتور X (همین)، فاکتور V (نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید)، ونکومایسین و انکوباسیون در دمای 37 درجه سانتی‌گراد غنی از دی اکسید کربن استفاده کرد. هموفیلوس آنفلانزا همانند نایسریا گنورا رشد آن در حضور 10% CO₂ تحریک و تسریع می‌شود (کاپنوفیلیک). باکتری از نظر تولید آنزیم های کاتالاز و اکسیداز مثبت است. برای جداسازی این باکتری از نمونه بالینی بهترین محیط کشت، آگار فیلدز است. سویه‌های کپسول دار در محیط لوینتال کلونی هایی با نمای رنگین کمائی تولید می‌کنند. هموفیلوس آنفلانزا همولیز منفی است و می‌تواند بر روی محیط کشت آگار خون دار در ناحیه ی همولیتیک استافیلوکک اورئوس رشد کند زیرا همولیز گلبول‌های قرمز توسط استافیلوکک اورئوس موجب آزادسازی فاکتور V مورد نیاز برای رشد هموفیلوس خواهد شد، به این پدیده رشد اقماری (Satellite Phenomenon) می‌گویند. تنها هموفیلوس همولیتیکوس و هموفیلوس پاراهمولیتیکوس همولیز مثبت هستند و خون اسب و خرگوش را لیز می‌کنند که این ویژگی پس از کشت های متوالی باکتری (Subculture) حذف می‌شود. هموفیلوس اجیبیتوس و هموفیلوس همولیتیکوس نیز همانند هموفیلوس آنفلانزا برای رشد به هر دو فاکتور X و V نیاز دارد اما هموفیلوس دوکری تنها به فاکتور X (همین) و هموفیلوس پارآنفلانزا تنها به فاکتور V (NAD⁺) برای رشد نیاز دارند.

درمان: در عفونت های هموفیلوس آنفلانزا سفوتاکسیم داخل وریدی تجویز می‌شود. درمان شانکروئید (شانکر نرم) با تجویز آزیترومایسین، سیپروفلوکساسین و یا اریترومایسین خوراکی انجام می‌شود. همچنین سفتریاکسون بصورت داخل عضلانی می‌تواند تجویز شود.

واکسن: واکسن هموفیلوس آنفلانزای تیپ b (Hib) سبب کاهش موارد مننژیت، پنومونی و اپیگلوتیت تا 90 درصد موارد می‌شود. حداقل سه تجویز در 2، 4 و 6 ماهگی برای کودکان زیر 6 ماه سن بصورت تزریق داخل عضلانی لازم است. تجویز یک دوز یادآور (Booster) در 12 ماهگی انجام می‌شود. ترکیب واکسن Hib پلی ساکارید خالص شده کپسول باکتری یا همان پلی ریبیتول پلی فسفات (PRP) می‌باشد که بصورت سه نوع واکسن پلی ساکاریدی خالص شده، واکسن کونژوگه و واکسن ترکیبی موجود می‌باشد. واکسن ترکیبی بصورت 5 ظرفیتی شامل واکسن های دیفتیری، سیاه سرفه، کزاز و هپاتیت B به همراه Hib می‌باشد. سه نوع واکسن کونژوگه نیز برای Hib وجود دارد. در یک نوع پلی ساکارید کپسولی باکتری به توکسوئید تتانی متصل است. در نوعی دیگر به پروتئین دیفتیری و در یک نوع دیگر به پروتئین غشای خارجی مننگوکک تیپ B متصل است. WHO تجویز واکسن نوع کونژوگه را در کودکان و افراد فاقد طحال توصیه می‌کند.

Bordetella بوردتلا

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Betaproteobacteria
Order:	Burkholderiales
Family:	Alcaligenaceae
Genus:	Bordetella
	Moreno-López 1952



پرتوسیس (*B. pertussis*) <=== سیاه سرفه

پاراپرتوسیس (*B. parapertussis*) <=== بیماری شبه سیاه سرفه

برونشی سپتیکا (*B. bronchiseptica*) <=== بیماری های تنفسی در حیوانات

آویوم (*B. avium*) <=== کوریزای بوقلمون

هینزی (*B. hinzii*) <=== بیماری های تنفسی با باکتری می، آرتریت

هولمسی (*B. holmesii*) <=== باکتری می در بیماران سرکوب سیستم ایمنی

ترماتوم (*B. trematum*) <=== عفونت زخم و اوتیت مدیا

بوردتلا پرتوسیس

یک کوکوباسیل کوتاه گرم منفی و شبیه هموفیلوس آنفلوانزا است. با رنگ آمیزی به روش تولونیدین آبی می توان دانه های متاکروماتیک را به طور مشخص در دو قطب آن مشاهده کرد. این باکتری هوازی مطلق است (بجز گونه پتری) و از گلوکز و لاکتوز، اسید بدون گاز تولید می کند. اکسیداز مثبت اما سیترات، اوره آز و احیای نیترات منفی است. بوردتلا پرتوسیس در کشت های بعدی (Subculture) به عوامل V و X نیازی ندارند. بوردتلا پرتوسیس غیرمتحرک و همولیز مثبت است. بوردتلا پرتوسیس در دمای 28 درجه سانتی گراد و در حضور MgSO₄ با تغییر از فاز یک به فاز چهار، غیر همولیتیک، غیر تولید کننده ی توکسین پرتوسیس و غیر بیماریزا می شود.

فاکتورهای بیماریزایی

بوردتلا پرتوسیسی دارای دو دسته فاکتور بیماریزایی شامل ادهسین ها و توکسین ها می باشد. ادهسین ها شامل فیمبریه، همآگلوتینین رشته ای، توکسین پرتوسیسی و پرتاکتین می باشند. توکسین ها شامل توکسین پرتوسیسی، توکسین آدنیلات سیکلاز-همولایزین، توکسین درمونکروتیک، سیتوتوکسین تراکنال (نایی) و لیپولی ساکارید می باشند.

بوردتلا دو نوع **همآگلوتینین** دارد: **1- فیمبریه** یا همآگلوتینین رشته ای (FHA: Filamentous Hemagglutinin) که کلاسترول غشای سلول میزبان گیرنده آن است و عامل اصلی چسبندگی به مژه های سلول های اپیتلیال و گلبول قرمز می باشد. همچنین یک جایگاه اتصال با توالی Arg-Gly-Asp بر روی گیرنده اینتگرینی CR3 (گیرنده C3b سیستم کمپلمان) ماکروفاژها دارد. فیمبریه و سایر ادهسین های بوردتلا به همراه پرتاکتین از ترکیبات به کار رفته در واکسن بدون سلول بوردتلا می باشند. **2- توکسین سیاه-سرفه-همآگلوتینین (PTx):** یک پروتئین کروی است، محل اتصال آن گیرنده های حاوی اسید سیالیک مخاط تنفسی است و فقط توسط گروه فاژ 1 تولید می شود، سیالوپروتئین ها مانند هاپتوگلوبین و سرولوپلاسمین با رقابت بر سر اتصال به توکسین سیاه سرفه - همآگلوتینین مانع از اتصال ارگانسیم به سلول های سیستم تنفسی می شوند. توکسین پرتوسیسی دارای 6 زیرواحد است. زیر واحدهای S2 و S3 در اتصال توکسین به گیرنده های سطحی سلول میزبان نقش دارند. S2 به یک گلیکولیپید به نام لاکتوزیل سرامید در سطح سلول های اپیتلیال مژه دار متصل می شود. زیرواحد S3 به گلیکوپروتئین سطح ماکروفاژها متصل می شود و سبب افزایش بیان CR3 در سطح ماکروفاژها و تسهیل فاگوسیتوز باکتری می شود. زیرواحد S1 قسمت فعال توکسین است و دارای فعالیت ADP ریبوزیلاسیون است.

آدنیلات سیکلاز: عملکرد آن مشابه فاکتور ادم زای باسیلوس انتراسیس و وابسته به کالمودولین است که سبب خروج آب از سلول و ایجاد ادم می شود. همچنین سبب ممانعت از فاگوسیتوز به صورت موضعی می شود. دو نوع دارد یک نوع به صورت داخل سلولی مقاوم به حرارت 100 درجه که فقط در گونه ی بوردتلا پرتوسیسی یافت می شود و نوع دوم خارج سلولی و حساس به حرارت 56 درجه است که توسط پرتوسیسی فاز 1، برونشی سپتیکا و پاراپرتوسیسی ترشح می شود و یک نوع آگزوتوکسین و همولیزین است.

توکسین درمونکروتیک یا توکسین کشنده (Lethal Toxin): نوعی توکسین حساس به حرارت (HLT) که توسط بوردتلا پرتوسیسی فاز 1 در هنگام لیز باکتری آزاد می شود و پس از فعال شدن توسط آدنیلات سیکلازها، اثر گذار می شود. این توکسین سبب التهاب و نکروز در محل عفونت می شود. بوردتلا آویوم دارای توکسین پروتئینی استئوتوکسین است.

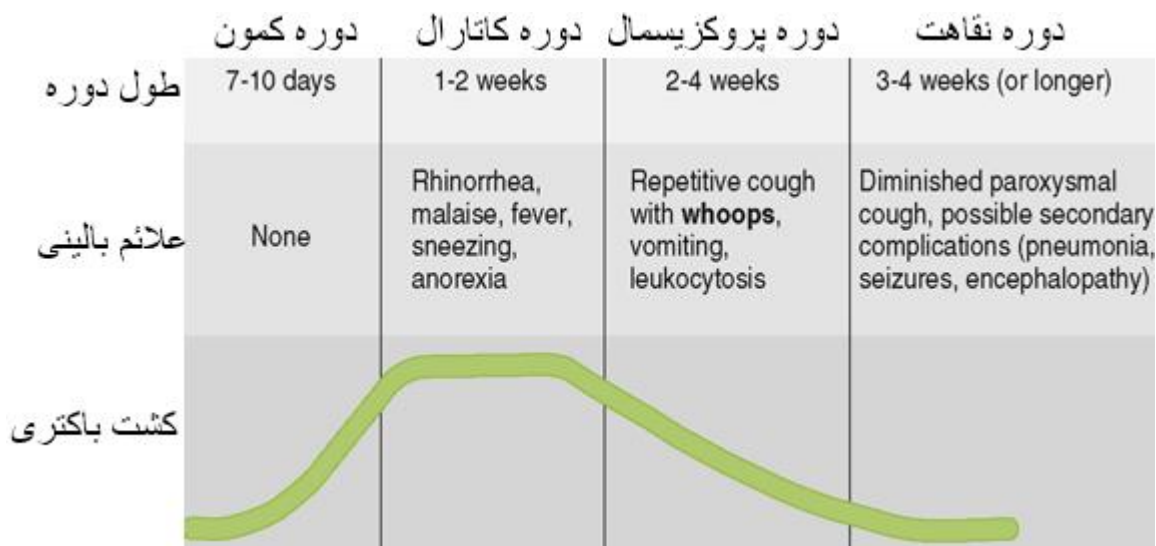
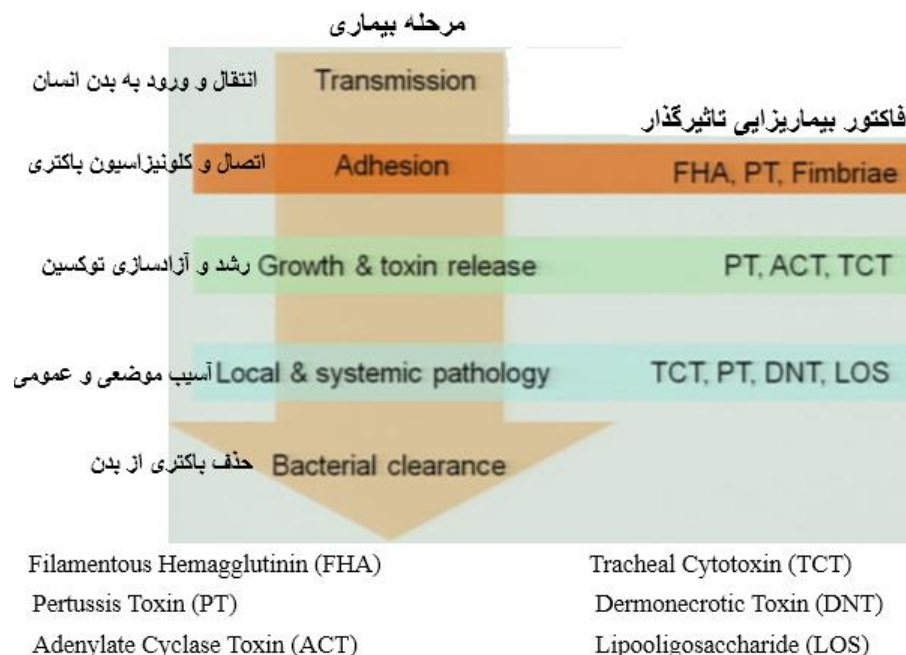
LPS: سمیت بوردتلا به لیپیدی بنام X وابسته است که این سمیت به 2- متیل 3- هیدروکسی دکانویک اسید و تترا دکانویک اسید در ساختمان این لیپید نسبت داده شده است و باعث آسیب به سلول های اپیتلیال مجاری فوقانی تنفسی می

شود. بوردتلا دارای دو نوع لیپید در LPS است که در جزء فسفات تفاوت دارند. لیپید X دارای فسفات است و برخلاف لیپید A دارای فعالیت تب زایی می باشد و آنتی ژن O متصل به آن یک ادجوانت و ایمنی زای قوی است.

سیتوتوکسین تراکنال (TCT): مونومری از پپتیدوگلیکان با وزن مولکولی پایین است. توسط بوردتلا در فاز لگاریتمی رشد در محیط آزاد می شود، این توکسین یک مونومر پپتیدی است که بر سلول های مژکدار اپیتلیالی اثر کرده و مانع از رشد، تکثیر DNA و تمایز آنها می شود. در غلظت پایین و مراحل اولیه عفونت مانع از حرکت مژک ها (Ciliostasis) و در غلظت بالا و مراحل پیشرفت عفونت سبب انفصال و جدا شدن سلول های مژک دار می شود. این سیتوتوکسین اثر خود را به صورت اتصال رقابتی با 5 هیدروکسی - تریپتامین در اتصال به سلول های اپیتلیال اعمال می کند. این توکسین سبب آزاد سازی اینترلوکین 1 و تب زایی نیز می شود.

پرتاکتین: یک پروتئین غشای خارجی با وزن 69 کیلو دالتون که به اتصال و قدرت چسبندگی باکتری کمک می کند و همانند همگلوتینین رشته ای یک ایمونوژن قوی است (کاربرد بعنوان واکسن). پرتاکتین و همگلوتینین رشته ای دارای توالی و قطعه RGD (آرژنین-گلیسین-آسپارژین) هستند که به گلیکوپروتئین سولفات ه اینتگرین های سطح سلول های مژک دار تنفسی و گیرنده های CR3 سطح ماکروفاژها متصل می شوند و سبب فاگوسیتوز باکتری می شوند. این نوع فاگوسیتوز مانع از انفجار اکسیداتیو ماکروفاژها و کشته شدن باکتری می شود. پروتئین سطحی BapC نیز در اتصال باکتری به سلول های میزبان نقش دارد.

لوکوس (Bordetella virulence genes) bvg: بر روی کروموزوم بوردتلا پرتوسیس قرار دارد و بعنوان تنظیم گر اصلی بیان ژن های وایرولانس عمل می کند. این لوکوس دارای دو ژن *bvgA* و *bvgS* بعنوان سیستم تنظیم کننده دو جزئی است. *bvgA* عامل نسخه برداری از ژن های وایرولانس است و *bvgS* بعنوان حسگر غشایی به علائم محیطی پاسخ می دهد. بیان ژن های توکسین آدنیلات سیکلاز، توکسین درمونکروتیک و همولیزین توسط سیستم *bvg* کنترل می شود. اما بیان ژن سیتوتوکسین نابی توسط سیستم *bvg* کنترل نمی شود. همگلوتینین فیلامنتی و توکسین پرتوسیس پروتئین های ترشحی هستند. توکسین پرتوسیس باعث لنفوسیتوز، حساسیت به هیستامین و اثر روی ترشح انسولین می شود. مکانیسم عمل آن مشابه توکسین وبا است که دارای ساختار A/5B و فعالیت ADP ریبوزیله کنندگی است. این توکسین یک پروتئین دو قسمتی مقاوم به حرارت و هتروهمگزامر است، محل اثر قسمت A پروتئین تنظیمی Gi متصل به GTP است که فعالیت آدنیلات سیکلاز را مهار می کند (برخلاف قسمت A توکسین ویبریو کلرا که با تحریک پروتئین تنظیمی Gs سبب فعال شدن آدنیلات سیکلاز می شود). این توکسین نقش ADP ترانسفرازی دارد که باعث افزایش cAMP داخل سلولی می شود. علاوه بر این خاصیت ایجاد حساسیت به هیستامین (**Histamine Sensitizing Factor**)، لنفوسیتوز (**Lymphocytosis-Promoting Factor**) و فعال کننده جزایر سلولی (**Islet-Activating Protein**) را نیز دارد.



بوردتلا پرتوسیس در خارج از بدن انسان فقط به مدت کوتاهی قادر به ادامه حیات است و ناقلی برای این باکتری وجود ندارد. انسان و گوریل تنها مخزن طبیعی این باکتری هستند. راه انتقال این باکتری از طریق ترشحات تنفسی در مراحل اولیه عفونت (کاتارال) از بیمار و ناقلین انسانی به افراد سالم می باشد. این باکتری پس از ورود به بدن به سرعت به سلول های پوششی در سطح نای و برونش ها اتصال یافته و تکثیر می یابد و موجب اختلال در عمل طبیعی مژه های سلول های پوششی می شود. دوره کمون بیماری سیاه سرفه حدود ده روز است و پس از دوره زکام (کاتارال) شروع می شود. علائم این دوره به صورت عطسه، سرفه های خشک و خفیف است. در طول این دوره، مقدار زیادی از باکتری ها از راه ترشحات تنفسی دفع می شوند، بیمار بسیار مسری است، ولی چندان کسالت ندارد. دوره دوم بیماری که دوره

پروکزیسمال نامیده می شود، با سرفه های شدید و پی در پی با صدای خاصی همراه است. این سرفه ها باعث خستگی و ضعف شده و گاهی به همراه آن استفراغ، سیانوز و تشنج رخ می دهد. سرفه با صدای خاص و اکثر عوارض آن به طور عمده در نوزادان مشاهده می شود اما سرفه حمله ای اغلب در کودکان بزرگتر و بزرگسالان دیده می شود. بهبودی از این بیماری تدریجی است و گاهی بعد از سیاه سرفه، انسفالیتی که علت آن ناشناخته است بروز می کند. بیماری مشابه با سیاه سرفه گاهی توسط آدنووایروس ها و کلامیدیا پنومونیه ایجاد می شود.

تشخیص: برای کشت بوردتلا پرتوسیس از نمونه بالینی (خلط) از محیط بورده - ژانگو حاوی سیب زمینی، خون اسب یا گوسفند و گلیسرول همراه پنی سیلین G و یا محیط کشت انتقالی رگان - لوهه دارای شارکول (ذغال)، خون اسب و سفالکسین استفاده می شود. محیط انتخابی برای کشت بوردتلا محیط مصنوعی آگار استینر- شولتز حاوی سیکلودکسترین و سفالکسین است. محیط کشت دیگر جونز - کندریک است که حاوی شارکول، عصاره مخمر و نشاسته می باشد. همچنین می توان از محیط BCYE (عصاره مخمر همراه با ذغال بافری) که مخصوص کشت لژیونلا است استفاده کرد.

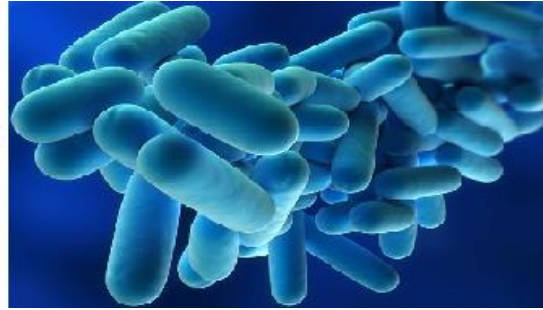
تست های افتراقی گونه های بوردتلا

	<i>B. pertussis</i>	<i>B. parapertussis</i>	<i>B. bronchiseptica</i>
Oxidase	+	-	+
Urease	-	+	+
Motility	-	-	+
Growth on:			
Sheep blood agar	-	+	+
MacConkey agar	-	+/-	+

پیشگیری و درمان: بیماری سیاه سرفه را با تجویز اریترومایسین در مراحل کاتارال بیماری درمان می کنند. واکسن بوردتلا به صورت ترکیبی با تتانی و دیفتری استفاده می شود (واکسن سه گانه DTaP). این واکسن حاوی توکسوئید دیفتری، توکسوئید تتانی و اجزای آنتی ژنیک بوردتلا می باشد. واکسن (DTaP, Tetanus, acellular Diphtheria, Pertussis) در کودکان زیر 7 سال سن تجویز می شود. 5 دوز از واکسن در زمان 2 ماهگی، 4 ماهگی، 6 ماهگی، 15 ماهگی و 4 سالگی تجویز می شود. نوع دیگری از این واکسن سه گانه وجود دارد که Tdap نام دارد. در واکسن Tdap دوز و غلظت توکسوئید دیفتری و آنتی ژن های پرتوسیس کاهش یافته است و بعنوان یادآور واکسن اصلی، بعد از سن 11 سالگی تجویز می شود. در واکسن قدیمی سه گانه DTWP (Diphtheria, Tetanus, whole-cell Pertussis) سلول باکتری کشته شده و غیرفعال پرتوسیس به کار رفته بود.

لژیونلا Legionellae

Scientific classification	
Domain:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Gammaproteobacteria
Order:	Legionellales
Family:	Legionellaceae
Genus:	Legionella
	Brenner et al. 1979



- پنوموفیلا (*L. pneumophila*)
- میکدادی (*L. micdadei*) اسید فست نسبی
- لانگ بیچه (*L. longbeachae*) دارای کپسول پلی ساکاریدی
- فلنی (*L. feeleii*)
- گورمانی (*L. gormanii*)
- بوزمانی (*L. bozemanii*)
- دوموفی (*L. dumoffii*)

لژیونلا پنوموفیلا

خانواده لژیونلاسه شامل چهار جنس لژیونلا، فلوری باکتر، تاتلوکیا و سارکوبیوم و 53 گونه می باشد. لژیونلا یک کوکوباسیل گرم منفی است. این باکتری فاقد کپسول اما دارای پبلی و فلاژل مونوتریش است. ژلاتیناز، اوره آز و بتالاتاماز مثبت است. هوازی مطلق، کاتالاز و اکسیداز مثبت و توانایی تخمیر قندها را ندارد. یک باکتری مشکل پسند که جهت رشد به آهن و سیستئین نیاز دارد (Auxotroph). از اسید آمینه به عنوان منبع کربن و انرژی استفاده می کند و دارای دانه های PHB می باشد. تنها گونه ی لژیونلا پنوموفیلا قادر به هیدرولیز هیپورات است. توان زنده ماندن و بقا در شرایط 63 درجه سانتی گراد، فقر غذایی، استرس فشار اسمزی و استرس اکسیداتیو در هنگام کلرزنی آب را دارد، اما در این شرایط تکثیر ندارد و قابل کشت نمی باشد (VBNC: Viable But Non Culturable). به آب کلر دار مقاوم و در آب مقطر 140 روز و در آب معمولی تا یک سال زنده می ماند. یک باکتری درون سلولی اختیاری و عامل پنومونی در انسان است. می تواند در درون تک یاخته های آزادی نگلریا زندگی کند که در صورت ورود به بدن در این حالت افزایش بیماریزایی مشاهده می شود. تک یاخته ی آکانتاموبا کاستلانی میزبان طبیعی آن است. لژیونلا پنوموفیلا از عوامل پنومونی اکتسابی از جامعه (CAP) و بیمارستان (HAP) است. این باکتری عامل 40 درصد از موارد HAP می باشد. انسان در عفونت های لژیونلا یک میزبان بن بست است و باکتری از بدن انسان خارج نمی شود.

فاکتورهای بیماری‌زایی

لژیونلا پنوموفیلا به کمک پروتئین Mip (Macrophage infectivity potentiator) از سد اپیتلیال پوششی ریه عبور می‌کند و وارد ماکروفاژ آلوئولار شده و در داخل فاگوزوم تکثیر و بقا می‌یابد. Mip یک آنزیم پپتیدیل پرولیل ایزومراز است. مکانیسم Coiling Phagocytosis و سیستم ترشحی Dot/Icm باکتری مانع از ادغام فاگوزوم و لیزوزوم (تشکیل فاگولیزوزوم) و تخلیه ی محتویات لیزوزوم در فاگوزوم شده و در نتیجه سبب کاهش انفجار سلولی و اسیدی شدن فاگوزوم می‌شود. در اطراف فاگوزوم حاوی لژیونلا (LCV: *Legionella* Containing Vacuole)، ریبوزوم، میتوکندری و وزیکول‌های کوچک تجمع می‌یابند. سپس لژیونلا وارد وزیکول‌های شبکه اندوپلاسمیک شده و تکثیر می‌یابد. حضور آهن جهت رشد داخل سلولی باکتری الزامی است. فلاژل در حرکت خارج سلولی باکتری نقش دارد.

سیستم جذب آهن (پلاسمیدی): CcmC (Cytochrome c maturation)، FeoAB (عامل جذب Fe^{+2} وابسته به GTP که باعث کشتن ماکروفاژ می‌شود)، FrgA (Fur-regulated)، IraAB (در رشد و تکثیر داخل و خارج سلولی باکتری نقش دارد)، Legiobactin (LbtA: عامل جذب Fe^{+3})، پیوملانین و McoL (Multicopper oxidase).

عوامل اتصالی و ادهسین‌ها: RtxA (Repeat in Toxin) به غشای سلول میزبان متصل و آن را سوراخ می‌کند. Hsp60 در اتصال، تهاجم و فاگوسیتوز باکتری نقش دارد. پورین MomP (Major Outer Membrane Protein) در اتصال، تکثیر داخل سلولی، ایجاد بیوفیلیم و انتقال ژن نقش دارد. پپلی نوع IV در ورود به ماکروفاژها و جابجایی داخل سلولی واکوئل‌ها نقش دارد. LadC (*Legionella* adenylate cyclase) در اتصال به ماکروفاژ و تکثیر داخل سلولی باکتری نقش دارد و بعنوان یک آدنیلات سیکلاز نیز مطرح می‌باشد. Lcl (*Legionella* collagen-like) در اتصال و تهاجم باکتری، بیان سایتوکاین‌ها و تجمع میتوکندری در اطراف واکوئل‌ها نقش دارد. EnhC (Enhanced entry) در استحکام دیواره سلولی و تکثیر داخل سلولی باکتری نقش دارد. LpnE (*Legionella pneumophila* Entry) در اتصال باکتری به سلول‌های میزبان و LaiA/SdeA (*Legionella* adhesion integrin analogue) بعنوان یک پروتئین سطحی در اتصال و تهاجم باکتری به سلول‌های اپیتلیال آلوئول‌های ریوی نقش دارد.

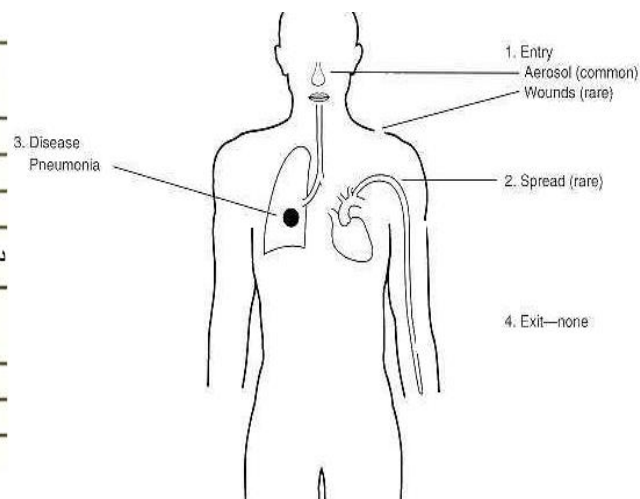
آنزیم‌ها: شامل فسفولیپاز A (PLA)، کاتالاز (KatA)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، فسفاتاز، متالوپروتئیناز روی همولیتیک و سمی (MspA: Major Secretory Protein)، DNase، RNase و IcmX که بعنوان یک DNA پلیمراز در بقای باکتری در داخل واکوئل سلولی و سوراخ کردن غشای سلولی ماکروفاژها نقش دارد.

لیپوپروتئین مرتبط با پپتیدوگلیکان (PAL): با تحریک ماکروفاژها سبب تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی میشود

سیستم‌های ترشحی نوع II و نوع IVB (Defect in organelle trafficking genes/ Intracellular) Dot/Icm: شامل پروتئین‌های DotC، DotD و IcmN که در پینوسیتوز و بقای داخل سلولی باکتری نقش دارند.

بیماری لژیونر		تب پونتیاک
وضعیت انتشار	تک گیر و همه گیر	همه گیر
میزان ابتلا	<5	>90
انتقال شخص به شخص	No	No
درگیری ریه ها	Yes	No
فصل شیوع	همه گیری در اواخر تابستان و پاییز و موارد انفرادی در تمام طول سال رخ می دهد	در تمام طول سال رخ می دهد
دوره کمون	2-10	1-2
ایجاد پنومونی	Yes	No
بهبودی	نیاز به درمان آنتی بیوتیکی دارد (اریترومایسین)	خودمحدود شونده
میزان مرگ و میر	15-20	<1

زیرگروه های 1 و 6 لژیونلا پنوموفیلا و لژیونلا فلنی عامل تب پونتیاک هستند



تشخیص

لژیونلا با رنگ آمیزی نقره به خوبی مشاهده می شود. کشت اختصاصی ترین روش است که پس از نمونه برداری از خلط و شستشو با اسید (برای از بین بردن فلور نرمال) انجام می گیرد. حساسترین روش تشخیصی در نمونه های بالینی (بافت ریه)، تست سرولوژی فلورسنس آنتی بادی مستقیم است که به علت دشواری چندان رایج نمی باشد. روش رایج در تشخیص عفونت سروگروه 1 (عامل 80 درصد موارد عفونت های لژیونلایی)، تست سریع ردیابی آنتی ژن سروگروه 1 در نمونه ادراری در هنگام وجود علائم تنفسی است. در مورد عفونت سایر سروگروه ها روش کشت توصیه می شود.

محیط های کشت

- مولر هینتون آگار حاوی ایزووینالکس و هموگلوبولین
- محیط فیلی و گرم (F & G)
- محیط CYE مناسب ترین محیط است و می تواند حاوی N- استیل آمینو اتان سولفنیلک اسید به عنوان بافر باشد که در این صورت نام این محیط BCYE (Buffered Charcoal Yeast Extracted) می باشد. کلونی روی این محیط نمای شیشه خورد شده و مات دارد. وجود عصاره مخمر در محیط کشت، ظاهر کلونی را مات (Opal-Like) می کند. این محیط حاوی آلفاکتوگلوکوتارات و آهن است که باکتری بر روی آن در دمای 35 درجه و PH: 6/9 به خوبی رشد می کند. از محیط دو فازی BCYE جهت کشت خون بهره می گیرند. محیط های دی فازی یک قسمت آگار و یک قسمت برات بر روی آن می باشند. کلونی به رنگ سبز بعد از 3 تا 5 روز ظاهر می شود و 5% دی اکسید کربن باعث تحریک رشد می شود. کلونی زیر نور UV فلورسنس سفید-آبی دارد

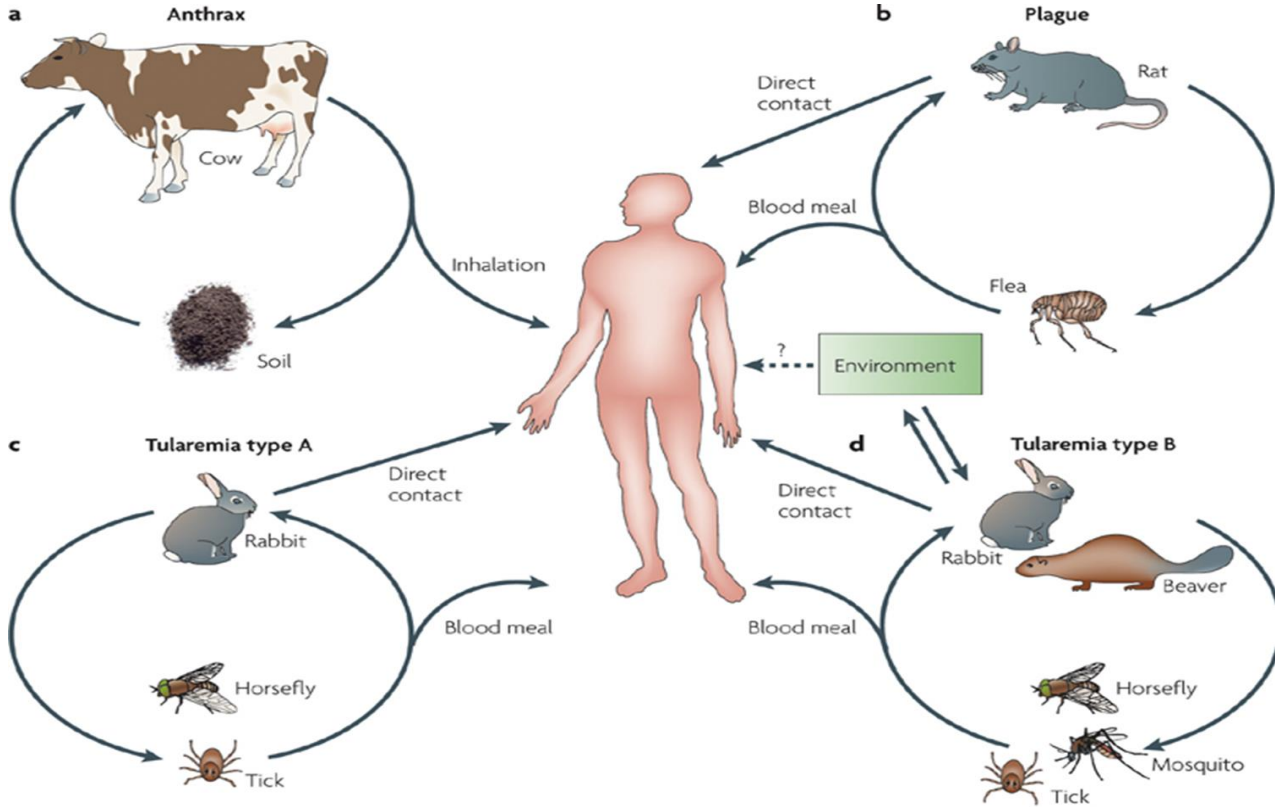
درمان: درمان با تجویز ماکرولیدها (اریترومایسین یا آزیترومایسین) و فلوروکینولون ها و گاهی ریفامپین انجام می شود. بیماری شبه آنفلونزای تب پونتیاک خودمحدود شونده است و به درمان آنتی بیوتیکی نیازی ندارد.

عفونت های قابل انتقال از حیوانات به انسان Zoonoses

Bacillus anthracis
Bartonella henselae
Borrelia burgdorferi
Brucella spp.
Burkholderia mallei
Campylobacter spp.
Chlamydia psittaci
Coxiella burnetii
Erysipelothrix rhusiopathiae

Francisella tularensis
Leptospira interrogans
Listeria monocytogenes
Mycobacterium bovis
Pastorella multocida
Rickettsia rickettsii
Salmonella spp.
Yersinia pestis

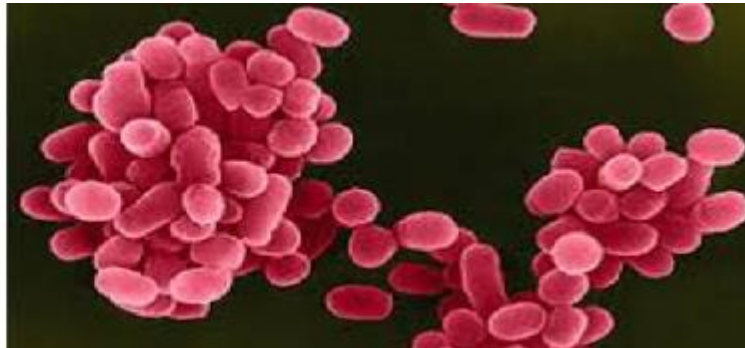
چرخه اپیدمیولوژی بیماری های زئونوز



در تصویر بالا چرخه طبیعی بیماری های زئونوز شاربن (Anthrax)، طاعون (Plague)، تولارمی نوع A یا چرخه خشکی و تولارمی نوع B یا چرخه آبی مشاهده می شود. انسان در بیماری های زئونوز میزبان اتفاقی یا تصادفی است و نقشی در چرخه طبیعی این بیماری ها ندارد. در بسیاری از بیماری های زئونوز ویروسی (مانند آبله)، انسان بعنوان میزبان بن بست (Dead-End) نیز مطرح می باشد، زیرا شرایط خروج و انتقال میکروب از بدن انسان فراهم نمی باشد.

بروسلا *Brucella*

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Alphaproteobacteria
Order:	Rhizobiales
Family:	Brucellaceae
Genus:	<i>Brucella</i>



بروسلا اولین بار توسط دیوید بروس در سال 1887 از طحال سربازان انگلیسی که در جزیره مالت مرده بودند، جدا شد. برای اولین بار در سال 1932 بروسلوز در انسان توسط کارشناسان انستیتو پاستور در ایران مشخص گردید. بروسلاها فاقد فلاژل، پیلی، کپسول و اسپور هستند. این باکتری کوکوباسیل گرم منفی بوده که به روش کاستر به خوبی رنگ می شود. هوازی اجباری و کاتالاز مثبت است. دارای فعالیت سوپراکسید دیسموتاز است. رشد باکتری در حضور گاز دی اکسید کربن افزایش می یابد اما وجود این گاز برای رشد برخی از گونه ها مانند بروسلا آورتوس ضروری است. بروسلا همانند مایکوباکتریوم ها و لژیونلا درون سلولی اختیاری می باشد. بروسلا می تواند از طریق هر یک از بافت ها وارد بدن شود (حتی پوست). انتقال از مادر به جنین و انتقال از طریق تماس جنسی به ندرت رخ می دهد. این باکتری بیشتر از طریق شیر و فرآورده های آن به انسان منتقل می شود. حداقل ID₅₀ بروسلا کمتر از 100 عدد باکتری است. ID₅₀ باکتری ها علاوه بر وایرولانس باکتری به محل ورود و روش انتقال باکتری نیز بستگی دارد. به عنوان مثال تعداد بیشتری باکتری بروسلا جهت انتقال گوارشی نسبت به انتقال جنینی و یا جنسی در ایجاد عفونت نیاز است. بجز گونه های اوویس و نئوتومه سایر گونه های بروسلا برای انسان بیماریزا هستند. سیر بروسلوز ابتدا با یک فاز باکتریمی حاد شروع می شود که متعاقب آن یک مرحله مزمن ایجاد می شود که ممکن است سال ها طول بکشد. باکتری در دستگاه رتیکلوآندوتلیال جایگزین شده و ایجاد یک واکنش نسجی از تیپ گرانولوما می کند. لیپو پلی ساکارید دیواره سلولی بروسلا دارای سه نوع واریانت S، R و M می باشد. واریانت S (صاف) بیماریزا بوده و ممکن است در نتیجه جهش یا موتاسیون به شکل R (خشن) غیربیماریزا تبدیل شود. لیپوپلی ساکارید علاوه بر تاثیر بر روی سیستم ایمنی و تولید فاکتورهای پیش التهابی و تب زاء، عامل اتصال و ورود باکتری به ماکروفاژ و بقای داخل سلولی باکتری است. فسفاتیدیل کولین دیواره سلولی باکتری با تقلید آنتی ژنی سبب فرار باکتری از سیستم ایمنی و همچنین باعث ممانعت از ادغام لیزوزوم با فاگوزوم می شود. ساختار بتا گلوکان حلقوی دیواره سلولی نیز با ممانعت از ادغام لیزوزوم با فاگوزوم سبب بقا و تکثیر داخل سلولی باکتری می شود. پروتئین RecA با اتصال به پروتئین Rab2 در مسیر سیگنالینگ سلولی، با تاثیر بر روی BCV سبب بقای داخل سلولی باکتری می شود. شرایط اسیدی فاگوزوم سبب بیان ژن *virB* از اجزاء سیستم ترشی نوع 4 می شود.

پروتئین VirB سبب اتصال واکوئل های حاوی بروسلا (BCV) به شبکه اندوپلاسمیک و تکمیل چرخه تکثیر باکتری می شود. عفونت ناشی از بروسلا ملیتینسیس در ایران شایعتر است و بواسطه مقاومت در برابر سیستم کمپلمان از سایر بروسلاها مهاجم تر و بیماریزاتر است. بروسلا با اتصال به اریتریتول جفت حیوانات موجب سقط جنین مسری می شود.

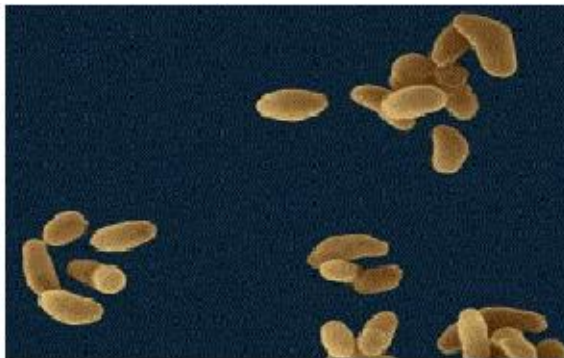
گونه	میزبان	بیماری
Brucella abortus	گاو*	سقط، تورم بیضه(نرها)
	گوسفند	سقط جنین
	اسب	با تورم بورس(bursitis) ارتباط دارد
Brucella melitensis	انسان	تب مواج (بروسلوز ملایم بدون ضایعات زخم و گرانول چرکی)
	بز*	سقط
	گوسفند	سقط
Brucella suis	گاو	مورد اتفاقی سقط دفع باکتری در شیر
	انسان	تب مالت (بروسلوز حاد و شدید)
	خوک*	سقط، تورم بیضه، آرتریت، عقیمی گله
Brucella ovis	انسان	تب مواج (بروسلوز مزمن با ضایعات زخم و گرانول چرکی)
Brucella canis	گوسفند*	سقط(میش)، تورم بند بیضه(قوچ)
Brucella neotomae	سگ*	سقط و تورم بند بیضه و عقیمی دائمی در نرها
	انسان	تب مواج(بروسلوز ملایم با احتمال ضایعات زخم و گرانول چرکی)
	Wood rat	برای wood rat غیر بیماریزا است و از سایر گونه های حیوانات جدا نشده است

تشخیص: کشت از نمونه خون در محیط دی فازیگ کاستاندا انجام می شود اما چون کشت بروسلا خطرناک و طولانی مدت است (تا 21 روز) از تست های سرولوژیک جهت تایید تشخیص یافته های بالینی استفاده می شود. از تست رایت که یک نوع آزمون آگلوتیناسیون می باشد (استفاده از آنتی ژن های بروسلا آبورتوس در ردیابی و تیتراسیون آنتی بادی ضد آن در سرم) به همراه 2- مرکاپتو اتانول جهت شناسایی بروسلوز در مرحله حاد یا مزمن استفاده می شود. تیتراژ آنتی بادی مساوی یا بیشتر از 1:160 نشان دهنده آلودگی با بروسلا است. به دلیل اینکه کشت بروسلا وقت گیر است این تست امروزه اساس تشخیص افراد مبتلا به تب مالت در کشور ما می باشد. امروزه برای تشخیص از تست الایزا (ردیابی پروتئین های سیتوپلاسمیک باکتری) استفاده می شود که از روش آگلوتیناسیون حساس تر و اختصاصی تر است. نمونه های تازه می توانند بر روی محیط تریپتیکاز سوی آگار (حاوی 5% خون گوسفند) و بلاد آگار کشت داده شوند. از محیط های کشت دیگر BHI و شکلات آگار هستند. از تست های تولید H2S (آبورتوس، سویس و نئوتومه مثبت)، رشد در حضور فوشین (ملیتینسیس، آبورتوس و اوویس مثبت)، رشد در حضور تیونین 0.002% (آبورتوس منفی) و حساسیت به فاژ Tb (آبورتوس حساس) جهت تشخیص افتراقی گونه های بروسلا استفاده می شود. تنها *B. ovis* اوره آز منفی است.

درمان و پیشگیری: به این علت که نتراسایکلین باکتریواستاتیک است و در تجویز جداگانه شانس عود بیماری وجود دارد، سازمان بهداشت جهانی برای درمان بروسلوزیس در انسان تجویز ترکیبی از نتراسایکلین و ریفاپین را توصیه می کند. پیشگیری بروسلوز با به کار بردن سویه خشن RB51 بروسلا آبورتوس یا واکسن زنده تخفیف حدت یافته بروسلا آبورتوس و بروسلا ملیتینسیس در حیوانات انجام می گیرد. برای پیشگیری بیماری در انسان، در بسیاری از کشورها هیچگونه واکسنی وجود ندارد ولی در فرانسه واکسن ضد بروسلا آبورتوس در دسترس است. پاستوریزاسیون باعث از بین رفتن بروسلا در شیر می شود.

فرانسیسلا *Francisella*

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Gammaproteobacteria
Order:	Thiotrichales
Family:	Francisellaceae
Genus:	<i>Francisella</i>
	Dorofe'ev 1947



1. تولارنسیس (*F. tularensis*)

2. فیلومیراجیا (*F. philomiragia*)

3. هیسپانیسیس (*F. hispaniensis*)

4. نوتونسیس (*F. noatunensis*)

فرانسیسلا تولارنسیس

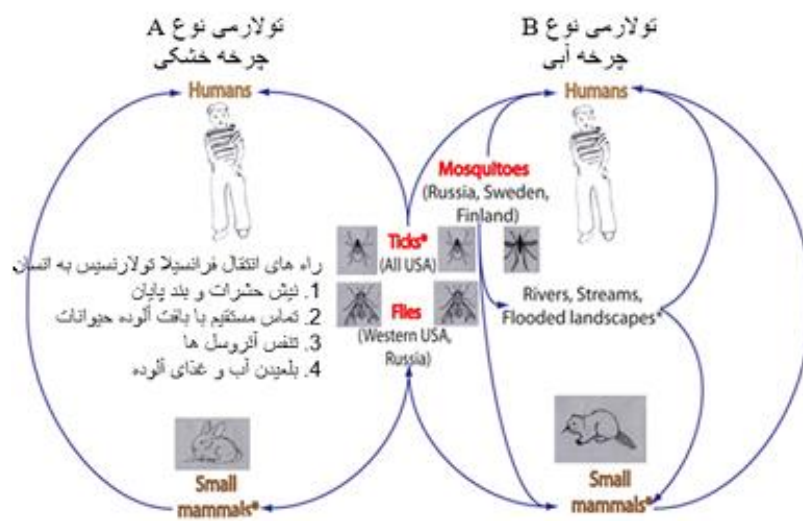
فرانسیسلا اولین بار در سال 1911 توسط مک کوی در کالیفرنیا از سنجاب جدا شد. فرانسیسلا نوعی کوکوباسیل کوچک، غیرمتحرک، هوازی اجباری، گرم منفی و دارای کپسول گلیکولیپیدی و پوشش نازک لیپوپلی ساکاریدی بوده و علیرغم عدم تولید اسپور از مقاومت بالایی برخوردار است. لیپید A در این باکتری فاقد فسفات است و سمیت کمی دارد. این باکتری سخت رشد نسبت به سیستین و سیستئین اکسوتروف است. نوعی باکتری داخل سلولی اختیاری است که بوسیله پیلی نوع 4 به سطح ماکروفاژ متصل و پس از ورود به داخل ماکروفاژها، تکثیر می یابد. پروتئین جزایر پاتوژنیسیتهی IgIC (Intracellular growth locus) که توسط دو پروتئین تنظیمی MglA/SspA (Macrophage Locus Protein) بیان آن کنترل می شود، سبب فرار باکتری از فاگوزوم و تکثیر باکتری در داخل سیتوزول ماکروفاژ می شود. فاکتور بیماریزایی همولیزین اسید فسفاتاز (AcpA) مانع از انفجار تنفسی ماکروفاژها می شود و در نهایت سلول ماکروفاژ دچار آپوپتوزیس می شود. زیرگونه نوویسیدا دارای همولیزین NlyA می باشد که شباهت آنتی ژنی با همولیزین HlyA ایکولای دارد و در تخریب فاگوزوم نقش دارد. فرانسیسلا سیستم ترشحی خاصی برای ترشح فاکتورهای بیماریزایی ندارد و در این راستا از روش انتقال فعال اولیه (ATP-Binding Cassette) با مکانیسمی مشابه سیستم ترشحی نوع 6 بهره می برد. گونه های تولارنسیس و فیلومیراجیا برای انسان بیماریزا هستند.

خرگوش بعنوان مخزن اصلی بیماری شناخته شده است. بر اساس مسیر و محل آلودگی 6 فرم بالینی تولارمی وجود دارد. شکل **زخمی غده ای** (Ulceroglandular) رایج ترین فرم تولارمی می باشد. این فرم معمولاً نتیجه نیش زدن یک حامل بدنیا (کنه و پشه گوزن) می باشد که قبلاً از یک حیوان آلوده تغذیه کرده است. فرم **چشمی غده ای** (Oculoglandular) در تولارمی نادر است و هنگامی ایجاد می شود که ملتحمه آلوده گردد. فرم **دهانی حلقی** (Oropharyngeal) به دنبال خوردن گوشت آلوده مخصوصاً گوشت خرگوش یا در اثر آب آلوده ایجاد می شود. فرم **تیفونیدی** (Gastrointestinal) دارای عفونت سیستمیک بوده و می تواند از طریق فرم دهانی حلقی ایجاد گردد. تولارمی ریوی (Respiratory) به علت استنشاق باکتری یا انتشار باکتری در گردش خون ایجاد می گردد. شدیدترین و کشنده ترین فرم تولارمی فرم تیفونیدی و ریوی می باشد. فرم **غده ای** (Glandular) نیز وجود دارد. انتقال مستقیم از شخصی به شخص دیگر مشاهده نشده است. تشخیص تولارمی بر اساس کشت میکروارگانیزم از نمونه های بالینی و تایید کلونی های رشد یافته با آنتی سرم اختصاصی است. فرانسسیلا توانایی رشد در محیط شکلات آگار (حاوی سیستئین) و تایر مارتین آگار را دارد اما توانایی رشد بر روی محیط مک کانکی آگار و بلاد آگار را ندارد. در بیشتر بیماران تعیین تیتراژ آنتی بادی حداقل 1:160 در سرم بعنوان تشخیص اولیه به کار می رود اما این تیتراژ آنتی بادی قادر به افتراق عفونت فرانسسیلا از بروسلا و همچنین عفونت فعال از عفونت گذشته نمی باشد. رنگ آمیزی گرم کاربرد ندارد. داروی انتخابی درمان تولارمی استرپتومایسین می باشد.

زیرگونه های فرانسسیلا تولارنسیس

- تولارنسیس (نوع A): بیماریزا و حادثترین نوع برای انسان. عامل عفونت تنفسی کشنده در آمریکای شمالی
- هولارک تیکا (*holarctica*) (نوع B): عامل تولارمی ملایم در اروپا و آسیا
- نوویسیدا (*novicida*): عامل تولارمی در بیماران سرکوب سیستم ایمنی در آمریکای شمالی
- مدیاسیاتیکا (*mediasiatica*): بومی آسیای مرکزی

چرخه ایندمیولوژی تولارمی



زخم تولارمی بر روی دست



پاستورلا *Pasteurella*

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Gammaproteobacteria
Order:	Pasteurellales
Family:	Pasteurellaceae
Genus:	<i>Pasteurella</i>
	Trevisan 1887



پاستورلا یک باکتری کوچک پلنومرفیک، گرم منفی، بی حرکت، دارای کپسول و فاقد اسپور است. این باکتری بی هوازی اختیاری، اکسیداز و کاتالاز مثبت و توانایی تخمیر قندها را دارد. توانایی احیای نیترات به نیتریت را دارد. پاستورلا مولتوسیدا توانایی بقا و تکثیر در داخل آمیب ها را دارد. نام جنس به افتخار لوئی پاستور، پاستورلا نام نهاده شد، چرا که ایشان برای اولین بار در سال 1880 پاستورلا مولتوسیدا را به عنوان عامل بیماری کشنده جوجه ها معرفی کرد و نشان داد که از سویه تخفیف حدت داده باکتری می توان به عنوان واکسن زنده برای جوجه ها استفاده کرد. پاستورلا مولتوسیدا عامل وبای مرغان (Fowl Cholera) است. پاستورلا مولتوسیدا به سه زیرگونه مولتوسیدا، سپتیکا و گالی سیدا و بر اساس آنتی ژن کپسولی به 5 سرگروه A تا E تقسیم می شود. پاستورلوزیس از بیماری های زئونوز می باشد، که در انسان باعث عوارض تنفسی، پوستی و تناسلی می شود. گونه های *P. Canis*، *P. multocida*، *P. dagmatis* و *P. septica* و *stomatitis* از زخم های ناشی از گاز گرفته شدن انسان توسط سگ، گربه و خوک جدا شده اند و باعث سلولیت نکروز دهنده می شوند. پاستورلا می تواند از عوامل آبسه زیرجلدی مزمن باشد و در اثر انتشار منجر به آبسه سیستم عصبی مرکزی شود. پاستورلا بتیه (*P. bettyae*) از عفونت مجاری تناسلی و عفونت نوزادان در انسان جدا شده است. پاستورلا همانند یرسینیا پس از رنگ آمیزی بصورت دوقطبی (Bipolar) مشاهده می شود (با رنگ آمیزی های راییت، گیمسا، وایسون و متیلن بلو). با افزودن 0.5% نمک به محیط، بقای باکتری افزایش می یابد. در 37 درجه سانتی گراد بر روی محیط های بلاد آگار و شکلات آگار به خوبی رشد می کند اما توانایی رشد در محیط مک کانکی آگار را ندارد. تکنیک PCR بهترین روش تشخیص عفونت های پاستورلا است. درمان پاستورلوزیس با پنی سیلین و داکسی سایکلین انجام می شود.

فاکتورهای بیماریزایی

1. **کپسول:** قسمتی از کپسول باکتری پلی ساکاریدی و قسمتی پروتئینی است که بر اساس گروه بندی کارتر، در هر تیپ ترکیب متفاوتی دارد. به طور مثال در تیپ A ساختار کپسول از هیالورونیک اسید می باشد. در مورد تیپ D از هپارین و در مورد تیپ F از کوندروئین ساخته شده است. ساختار کپسول در مورد تیپ های B و E به خوبی شناسایی نشده است. کپسول باکتری را در برابر ایمنی ذاتی و فاگوسیتوز حفظ می کند.

2. **توکسین (PMT: *P. multocida* Toxin):** مکانیسم عمل این توکسین فعالسازی Rho GTPase و تاثیر بر اسکلت سلولی است که ممکن است در اندوسیتوز باکتری و ورود به سلول ها نقش داشته باشد. یک توکسین درمونکروتیک است. تحریک کننده فرآیند میتوز است (میتوزن) که توسط تیپ D کپسولی (اصطلاحاً سویه های AR⁺) پاستورلا مولتوسیدا و پاستورلا کنیس سنتز می شود و با ممانعت از تمایز استنوبلاست ها عامل ایجاد رنیت آتروفیک در خوک می باشد. توکسین همچنین باعث تکثیر سلول های اپیتلیال حفرات بینی و مخاط مثانه می شود.

3. **لیپوپلی ساکارید:** مهمترین فاکتور بیماریزایی باکتری است. در واقع یک اندوتوکسین است ولی میزان سمیت آن در بدن میزبان های مختلف متفاوت است. LPS می تواند تراوش TNF- α را در ماکروفاژهای آلوئولی تحریک کند و ترشح برخی فاکتورهای مهارکننده توموری و اینترلوکین را به واسطه خاصیت میتوزنی خود سبب شود.

4. **پروتئین های سطحی:** باکتری به وسیله این عوامل به بافت ها متصل شده و کلونیزه می شود. HgbB/TonB (Hemoglobin binding protein) و TbpA (Transferrin binding protein) در جذب آهن نقش دارند. فیمبریه نوع 4 (PtfA) و (Filamentous haemagglutinin) PfhA در اتصال باکتری نقش دارند.

5. **سیالیداز (NanB, NanH):** با تجزیه اسید سیالیک پوشش مخاطی در کلونیزاسیون اولیه باکتری نقش دارد.

فاکتورهای بیماریزایی مانهیمیا (پاستورلا) همولیتیکا: (عامل عفونت شایع و کشنده تنفسی در گاو)

لکوسیدین

نورامینیداز

LPS

Iromp (جذب آهن)

SOD (سوپر اکسید دیسموتاز)

(CpC) Capsular Polysaccharide: مانع از فاگوسیتوز می شود.

بی هوازی ها *Anaerobes*

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Bacteroidetes
Class:	Bacteroidetes
Order:	Bacteroidales
Family:	Bacteroidaceae
Genus:	<i>Bacteroides</i>
	Castellani & Chalmers 1919

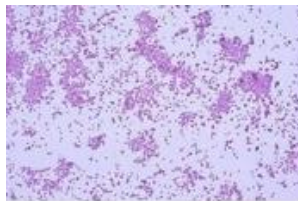
Scientific classification	
Domain:	Bacteria
Phylum:	Firmicutes
Class:	Clostridia
Order:	Clostridiales
Family:	Clostridiaceae
Genus:	<i>Clostridium</i>
	Prazmowski 1880

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Firmicutes
Class:	Negativicutes
Order:	<i>Vellionellales</i>
Family:	Veillonellaceae
Genus:	<i>Veillonella</i>

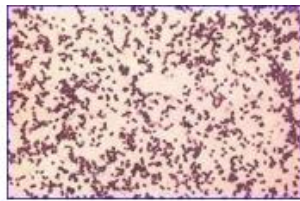
Scientific classification	
Domain:	Bacteria
Phylum:	<i>Fusobacteria</i>
Order:	<i>Fusobacteriales</i>
Family:	<i>Fusobacteriaceae</i>
Genus:	<i>Fusobacterium</i>
	Knorr 1922

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Firmicutes
Class:	Clostridia
Order:	Clostridiales
Family:	Clostridiaceae
Genus:	<i>Peptostreptococcus</i>

Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Actinobacteria
Class:	Actinobacteria
Order:	<i>Propionibacteriales</i>
Family:	Propionibacteriaceae
Genus:	<i>Propionibacterium</i>



Veillonella



Peptostreptococcus



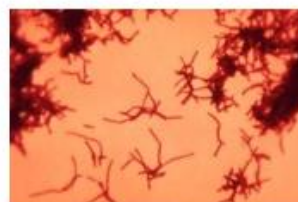
Fusobacterium



Bacteroid



Propionibacterium



Actinomyces



Eubacterium



Clostridium difficile



Clostridium perfringens

		جایگاه
باسیل گرم منفی	<i>Bacteroides fragilis group</i> <i>Prevotella melaninogenica grp</i> <i>Fusobacterium</i>	Colon Mouth Mouth, colon
باسیل گرم مثبت	<i>Actinomyces</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Eubacterium, Bifidobacterium,</i> <i>and Arachnia</i> <i>Clostridium</i>	Mouth Vagina Skin Mouth, colon Colon (also found in soil)
کوکسی گرم مثبت	<i>Peptostreptococcus</i>	Colon
کوکسی گرم منفی	<i>Veillonella</i>	Mouth, colon

بی هوازی های فاقد اسپور

Gram negative		Gram positive	
Bacillus	Coccus	Bacillus	Coccus
<i>Bacteriodes</i>	<i>Veillonella</i>	<i>Propionibacterium</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Prevotella</i>		<i>Bifidobacterium</i>	
<i>Porphyromonas</i>		<i>Eubacterium</i>	
<i>Fusobacterium</i>		<i>Actinomyces</i>	

باسیل های بی هوازی گرم منفی بیشتر پس از جراحی و در بیماران تحت درمان آمینوگلیکوزیدها یا در افراد دارای ضعف سیستم ایمنی و یا در گاز گرفتگی حیوانات، سبب آبسه و تخریب بافت می شوند. باکترئیدس فراژیلیس بیشتر در آبسه های داخل شکم و سپتی سمی با منشأ شکمی دیده می شود و شایعترین گونه بیماریزا در بین باکتری های بی هوازی گرم منفی فاقد اسپور است. پرووتلا ملانینوژنیکا و پورفیروموناس ژینژیوآلیس غالباً با عفونت های دندان و لثه و سایر عفونت های سر و گردن و دستگاه تنفسی مرتبط هستند. فوزوباکتریوم نوکلناتوم عامل مهم پنومونی اسپیراسیون و آبسه ریه است و در عفونت های دهان نیز شرکت دارد. شایعترین باکتری بی هوازی گرم مثبت فاقد اسپور که از موارد عفونت های پس از جراحی جدا می شود، پروپیونی باکتریوم آکنه است که کاتالاز مثبت و فاقد حرکت است. پروپیونی باکتریوم آکنه شناخته شده ترین عامل آکنه و لگاریس در نوجوانان است و گاهی عامل اندوکاردیت و عفونت های شانت دستگاه اعصاب مرکزی نیز می باشد. منشاء آکنه و لگاریس فولیکول های چربی بافت پوست است، لذا شستشوی سطح پوست در برطرف کردن آن تاثیری ندارد. درمان آکنه با تجویز موضعی بنزویل پراکساید، اریترومایسین و یا کلیندامایسین انجام می شود. پروپیونی باکتریوم پروپیونیکوم عامل آبسه داخل دندانی و التهاب مجاری اشک (Lacrimal Canaliculitis) می باشد. موبیلونکوس کورتیزی (*M. curtisii*) بعنوان یک باسیل خمیده بی هوازی گرم مثبت در پیشرفت عفونت های واژینوزیس باکتریایی نقش دارد، هر چند در واژنیت ترکیبی از گاردنلا واژینالیس و گونه های پیتواسترپتوکک و بعضی از گونه های باکترئیدس نیز دخالت دارند. علائم واژنیت باکتریایی شامل ترشح بسیار زیاد واژن، pH بالای واژن و حضور سلول های Clue (سلول های اپی تلیال مکعبی پوشیده شده با باسیل های گرم منفی) می باشد. ویلونا تنها کوکسی بی هوازی گرم منفی بیماریزا است و در حفره دهان و مجاری ادراری تناسلی زنان وجود دارد. بیشترین کوکسی بی هوازی گرم مثبتی که از نمونه های بالینی جدا می شود، اعضای جنس پیتواسترپتوکک و ژملا هستند که قسمتی از فلور

دهان، مجاری تناسلی و مجاری گوارشی می باشند. اعضای جنس پیتواستریتوکک سبب ایجاد آبسه های متنوعی می شوند. گونه های پروتلا بیویا و پروتلا دیسینس در ایجاد انواع عفونت های مجاری تناسلی زنان نقش مهمی دارند. لاکتوباسیلوس یک باسیل بی هوازی ائروتولرننت است که کاتالاز منفی و مقاوم به ونکومايسين می باشد. لاکتوباسیلوس بعنوان فلور طبیعی واژن در عفونت های فرصت طلب باکتری می موقت، اندوکاردیت و سپتی سمی فرصت طلب در افراد سرکوب سیستم ایمنی نقش دارد. درمان عفونت های لاکتوباسیلوس با ترکیب پنی سیلین و یک آمینوگلیکوزید انجام می شود.

Virulence factor	Organism	Activity
Capsular polysaccharide	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Prevotella melaninogenica</i>	Cell adherence Abscess formation Inhibition of phagocytosis
Fimbriae	<i>B. fragilis</i> group <i>Porphyromonas gingivalis</i>	Adherence to cells and mucus
Lipopolysaccharide	<i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i>	Lacks Lipid A – low endotoxicity Potent endotoxic action
Succinic acid	Many species	Inhibition of phagocytosis and intracellular killing
Hyaluronidase	<i>Bacteroides</i> spp.	Spread in tissues
Collagenase	<i>Bacteroides</i> spp. <i>Prevotella melaninogenica</i>	Tissue damage
Phospholipase A	<i>Prevotella melaninogenica</i>	Cell membrane damage
Protease	<i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Prevotella melaninogenica</i>	Degrade immunoglobulins

باکترئیدس فراژیلیس: LPS آن سمی نیست زیرا فاقد فسفات و دارای اسید چرب بتا هیدروکسی میریستیک اسید کمی در قسمت لیپید A می باشد. این باکتری دارای پروتئاز و نورآمینداز است و دو نوع سیتولیزین تولید می کند که سبب همولیز می شوند. باکترئیدس دارای آنزیم SOD (سوپراکسید دیسموتاز) است که باعث می شود در حضور اکسیژن برای چند روزی دوام بیاورد. ژن انتروتوکسین این باکتری در نواحی جزایر پاتوژنز ژنوم قرار دارد. انتروتوکسین سبب تحریک و تولید IL-8 از سلول های روده و ایجاد التهاب می شود. سوش های اسهال زا و تولید کننده ی انتروتوکسین، توانایی تولید یک متالوپروتئاز روی را دارند که به گرما حساس بوده و عامل تغییرات مورفولوژیک سلول های اپیتلیال روده از طریق بازآرایی F-actin می باشد. این تغییرات سبب دفع آب و کلر و ایجاد اسهال می شود. باکترئیدس فراژیلیس شایعترین باکتری بی هوازی جدا شده از کشت خون می باشد. کپسول پلی ساکاریدی و اسید سوکسینیک حاصل از متابولیسم بی هوازی، مانع از فاگوسیتوز و کشته شدن باکتری می شوند. بر خلاف سایر باسیل های گرم منفی بی هوازی که سخت رشد هستند، رشد باکترئیدس سریع است و رشد آن در حضور 20% صفرا تحریک می شود.

فوزوباکتریوم نکروفروم: عامل سندروم لمیر (Lemierre) است. در سندروم لمیر لخته داخل وریدی معمولاً در وریدهای عمقی گردن و حلق ایجاد می شود که همراه با آمبولی های ریوی است. این باکتری حاوی فاکتور لکوتوکسین است که سبب نکروز می شود. همچنین دارای همآگلوتینین، اندوتوکسین و همولیزین است. این باکتری سبب تجمع پلاکتی می شود.

تشخیص و درمان: جهت کشت بی هوازی های اجباری فاقد اسپور از محیط هایی مانند تریپتیکاز سوی آگار، بلاد آگار شیدلر، بروسلا آگار و BHI آگار که همگی حاوی خون، ویتامین K1 و Hemin هستند، استفاده می شود. جهت انتخابی کردن محیط ها از آنتی بیوتیک کانامایسین استفاده می شود. جهت درمان عفونت های بی هوازی نواحی بالای دیافراگم (ریه، دهان، مغز ...) از پنی سیلین و کلیندامایسین و نواحی پایین دیافراگم (محوطه شکمی، لگن، اندام های تناسلی و...) مترونیدازول تجویز می شود. در موارد مقاومت به پنی سیلین از کلیندامایسین استفاده می شود.

کلستریدیوم *Clostridium*

کلستریدیوم پرفرنژنس (*C. perfringens*): عامل باکتری، عفونت های بافت نرم (سلولیت، میوزیت، میونکروزیس)، گاستروانتریت (عامل بسیار شایع مسمومیت غذایی، انتریت نکروزان) و آمفیزم یا نفخ کیسه صفا

کلستریدیوم تتانی (*C. tetani*): عامل کزاز منتشر، کزاز موضعی و کزاز نوزادان

کلستریدیوم بوتولینیوم (*C. botulinum*): عامل بوتولیسم غذایی، بوتولیسم کودکان، بوتولیسم زخم و بوتولیسم تنفسی

کلستریدیوم دیفیسیل (*C. difficile*): عامل اسهال آنتی بیوتیکی و کولیت با غشاء کاذب

ویژگی های برجسته ی کلستریدیوم ها

- باسیل های گرم مثبت بی هوازی مطلق، بجز گونه های ترتیوم و هیستولیتیکوم که توانایی رشد هوازی نیز دارند.
- همگی در محیط کشت اسپور دارند (بجز پرفرنژنس و راموزوم)
- از طریق فلاژل پری تریش متحرک هستند (بجز پرفرنژنس)
- عدم توانایی احیای سولفات به سولفیت، کاتالاز و اکسیداز منفی
- ساکنین خاک با توزیع جهانی و قسمتی از فلور طبیعی روده انسان و حیوانات هستند.
- گونه های پروتئولیتیک توانایی هیدرولیز ژلاتین و گونه های ساکارولیتیک توانایی تخمیر گلوکز را دارند. گونه های راموزوم، شاوئی، باراتی و بوتیریکوم ساکارولیتیک هستند. گونه های هیستولیتیکوم، لیموزوم و تتانی پروتئولیتیک هستند. گونه های پرفرنژنس، سوردلی، سپتیکوم، دیفیسیل، نوای، اسپوروژنز و بوتولینیوم پروتئولیتیک و ساکارولیتیک هستند. گونه های نوای و اسپوروژنز بواسطه آنزیم لپاز، لیپولیتیک نیز می باشند.

کلستریدیوم پرفرنژنس

هنگامی که خون رسانی به بافت عضلانی به علت تروما و ... قطع شود، با کاهش سطح اکسیژن شرایط برای رشد باکتری های بی هوازی در بافت آسیب دیده مهیا می شود. توکسین های نکروز دهنده کلستریدیوم ها با تاثیر بر میتوکندری سلول ها و تخلیه ATP و آزادسازی سیتوکروم C از میتوکندری سبب نکروز سلول می شوند (ناحیه آسیب دیده سیاه رنگ می شود). همزمان به علت تجزیه اسیدهای آمینه توسط آنزیم های پروتئولیتیک باکتری، همراه با متابولیت های آمینی مقادیر فراوانی گازهای نیترژن، اکسیژن، CO₂ و هیدروژن نیز تولید می شوند که در بافت تجمع یافته و سبب ایجاد نمای بالینی گانگرن گازی خواهند شد. کلستریدیوم پرفرنژنس (باسیل ولشای) عامل اصلی بیماری گانگرن گازی است. آلفا توکسین که نوعی متالوپروتئاز Zn⁺² است دارای فعالیت لستینازی (Phospholipase C)، اسفنگومیلینازی، همولیتیک و درمونکروتیک است که قادر است لستین موجود در غشای سلول های یوکاریوتی و زرده تخم مرغ را به دی گلیسریدهای نامحلول تبدیل کند. در تست نگلر جهت بررسی وجود آلفا لستیناز، سطح محیط کشت حاوی لستین را با آنتی

توکسین آلفا لستیناز (TYPA) می پوشانند که منجر به تولید هاله ای سفید رنگ تا مات در اطراف کلونی باکتری می شود. مکانیسم عمل **بتا توکسین** کلستریدیوم پرفرنژنس مشابه آلفا توکسین استافیلوکوک اورئوس است که در عفونت تیپ C این باکتری سبب بیوست و انتریت نکروزان (بیماری کشنده ی Pig-bel) در کودکان می شود. از آنجایی که اولین شیر مادر در پستانداران (کلستروم یا آغوز) حاوی ممانعت گره های آنزیم تریپسین می باشد، لذا توکسین بتا این باکتری از تجزیه و تخریب در روده نوزاد در امان می ماند و شرایط برای ایجاد بیماری انتریت نکروزان در نوزادان فراهم می شود. **توکسین** (پرفرنجولیزین O) همانند آلفا توکسین همولیتیک و نکروز دهنده است اما فاقد خاصیت لستینازی می باشد. **یوتا توکسین** که تنها در سویه های کلستریدیوم پرفرنژنس تیپ E تولید می شود، سبب نکروز و افزایش نفوذپذیری عروق می شود. **توکسین اپسیلون** یک پروتوکسین است که بوسیله تریپسین فعال می شود و سبب افزایش نفوذپذیری عروق پوشش مخاطی دستگاه گوارشی می شود. یک سویه نادر از کلستریدیوم پرفرنژنس با تولید توکسین اپسیلون و آسیب به نورون های مغز در ایجاد MS (Multiple sclerosis) نقش دارد. سویه های تیپ A کلستریدیوم پرفرنژنس در هنگام اسپورزایی (در شرایط قلیایی روده) نوعی **انتروتوکسین** سوپر آنتی ژنیک حساس به پروناز و گرما تولید می کنند که فعالیت آن تحت تاثیر تریپسین سه برابر می شود. به نظر می رسد این نوع انتروتوکسین جزئی از ساختار پوشش اسپور (Coat) باشد. انتروتوکسین ابتدا به ایلیوم و سپس به ژنوم متصل می شود. اکثر موارد گاستروانتریت کلستریدیوم پرفرنژنس ساب کلینیکال است، زیرا افراد مبتلا با اینکه آنتی بادی ضد انتروتوکسین در سرم دارند اما فاقد علایم بالینی می باشند. این باکتری احتمالاً در ایجاد اسهال آنتی بیوتیکی نیز نقش دارد. از دیگر فاکتورهای بیماریزایی کلستریدیوم پرفرنژنس هیالورونیداز، کلاژناز و DNase می باشد. همانند باسیلوس ها تشخیص قطعی بر اساس مشاهده ی باکتری از نمونه بالینی با رنگ آمیزی گرم است. این باکتری بی حرکت، آنروتولرنت، دارای یک اسپور بیضی شکل مرکزی است و بر روی آگار خوندار ایجاد همولیز دوگانه می کند (نوعی هاله همولیز با همولیز بنا در داخل و همولیز آلفا در خارج). این باکتری شیر را همراه با تولید گاز و تغییر شکلی با نمای طوفانی (Stormy Fermentation) منعقد می کند. درمان عفونت های شدید بافتی نیاز به دبریدمان با جراحی و تجویز دوز بالای پنی سیلین دارد. گونه های سپتیکوم، هیستولیتیکوم و نوای همانند کلستریدیوم پرفرنژنس، پروتئولیتیک و هضم کننده بافت عضلانی و عامل میونکروز یا گانگرن گازی هستند. **کلستریدیوم سپتیکوم (C. septicum)** عامل گانگرن گازی است اما شروع عفونت برخلاف گانگرن گازی کلستریدیوم پرفرنژنس با تروما نیست و انتشار باکتری از مجاری گوارشی از طریق خون به بافت عضلانی رخ می دهد که در بیماران دارای سرطان کلورکتال شایعتر است. این باکتری همانند باسیل ولشای عامل ورم بدخیم (Malignant Oedema) است. آلفا توکسین آن مشابه آنرولایزین است و با ایجاد سوراخ در غشاء سلول ها سبب لیز سلول می شود. آلفا توکسین فاکتور اصلی بیماریزایی باکتری است که باعث همولیز داخل وریدی و نکروز بافت می شود. کلستریدیوم سپتیکوم دارای بتا توکسین، گاما توکسین و دلتا توکسین مشابه با کلستریدیوم شاوئی می باشد. **کلستریدیوم نوای (Clostridium novyi)** عامل گانگرن گازی است. آلفا توکسین آن کشنده و نکروز دهنده است و محل اثر آن دوازده است. آلفا توکسین ها گلیکوزیل ترانسفراز هستند و با تاثیر بر پروتئین های G سبب ادم وسیع و نکروز می شوند. بر

خلاف سایر آلفا توکسین ها که سوبسترای آنها UDP-glucose است، سوبسترای آلفا توکسین کلاستریدیوم نوای در گلیکولیزه کردن پروتئین های G، UDP-N-acetylglucosamine می باشد. بتا توکسین این باکتری یک لستیناز همولیتیک و نکروز دهنده است. گاما توکسین یک لستیناز همولیتیک، دلتا توکسین یک همولیزین حساس به گرما، اپسیلون توکسین یک لستینو ویتالین و زتا توکسین این باکتری یک همولیزین است. **کلاستریدیوم شاوئی (C. chauvoei)** ساکن طبیعی خاک و مجاری گوارشی انسان است لذا عفونت آن می تواند منشاء اندوژن داشته باشد. عامل بیماری پا سیاه (Black Leg) است که مشابه مار گزیدگی می باشد، با این تفاوت بالینی که در مار گزیدگی تب وجود ندارد. این باکتری با ورود به بافت عضلانی و تولید توکسین سبب نکروز و احتقان می شود. این باکتری از عوامل مسمومیت غذایی نیز محسوب می شود. توکسین آلفا به اکسیژن حساس و عامل همولیز است. توکسین بتا یک هیالورونیداز است و سبب انتشار باکتری در بافت می شود. توکسین گاما در این باکتری یک DNase و توکسین دلتا به اکسیژن مقاوم و عامل همولیز (Thiol-activated/Septicolysin) است. ویژگی های **کلاستریدیوم سوردلی** (اوره آز مثبت) مشابه کلاستریدیوم پرفرنژنس است و عامل شوک سمی پس از سقط جنین با دارو و اندومتزیت می باشد.

کلاستریدیوم تتانی

کلاستریدیوم تتانی برای نخستین بار توسط نیکولایر در سال 1884 از موشی که با خاک باغچه تزریق گردیده بود جدا گردید. این باکتری همولیز مثبت است. دارای تازک پری تریش (حرکت سوارمینگ) و فاقد کپسول می باشد. توانایی تخمیر قندها را ندارد و متابولیسم تولید انرژی آن، تنفس بی هوازی و تخمیر اسیدهای آمینه می باشد. باکتری عامل کزاز (فلج سفت) از طریق زخم و شکاف سطحی پوست و مخاطات وارد بدن می شود و می تواند از طریق لنف و خون خود را به سیناپس های نورون های اعصاب محیطی برساند. اولین نشانه های کزاز ناراحتی، بی خوابی، قفل شدن دهان و زبان و دشواری بلع است (کزاز موضعی). سپس به فاصله چند روز انقباض در عضلات گردن، صورت و ستون فقرات، شکم و ... فرا می رسد (کزاز منتشر). هر چقدر محل ورود باکتری به سیستم اعصاب مرکزی نزدیکتر باشد، دوره کمون کوتاهتر و پیش آگهی بیماری کزاز بدتر است. کزاز نوزادان معمولاً متعاقب بریدن بند ناف در هنگام تولد رخ می دهد.

فاکتورهای بیماریزایی: تتانواسپاسمین (TeNT) پس از لیز باکتری آزاد می شود و یک نوروتوکسین حساس به حرارت است. جزء B توکسین به گانگلیوزید GD1b نورون ها متصل می شود. جزء A توکسین یک متالوپروتئاز Zn^{+2} است که با اتصال به پروتئین سیناپتوبروین غشای وزیکولی (v-SNAREs) مانع از آزادسازی نوروترانسمیترهایی چون گاما آمینوبوتریک اسید (GABA) و گلیسین در سیناپس های عصبی می شود. تتانولیزین یک همولیزین مقاوم به حرارت است

تشخیص و درمان: تشخیص بر اساس یافته های بالینی است. درمان شامل مراحل: دبریدمان بافت عفونی + تجویز آنتی بیوتیک (مترونیدازول) + تجویز ایمونوگلوبولین ضد توکسین تتانی (آنتی بادی های انسانی یا اسبی) + واکسیناسیون با توکسوئید تتانی می باشد. پنی سیلین اثر آنتاگونیستی بر GABA دارد (تشدید اثر کزاز) و داروهای دیازپام، لورازپام و میدازولام اثر آگونیستی بر GABA دارند (تخفیف اثر کزاز).

کلستریدیوم بوتولینیوم

بوتولیسم یا فلج شل (Flaccid Paralysis) توسط گونه های کلستریدیوم بوتولینیوم، کلستریدیوم بوتریکم و کلستریدیوم باراتی ایجاد می شود. کلستریدیوم بوتولینیوم بر اساس تفاوت های آنتی ژنی و نوع نوروآکسینی که تولید می کند به 8 تیپ مختلف تقسیم بندی می شود که از A تا G نامگذاری شده اند و خود تیپ C دارای دو تیپ C آلفا و C بتا می باشد. تیپ های E, F, B و A در انسان بیماری ایجاد می کنند و تیپ های C و D در حیوانات موجب بیماری می شوند. تیپ C عامل بیماری Limberneck در پرندگان است و تیپ D عامل بوتولیسم پستانداران است. تیپ G بیماریزا نیست. درغذاهای با میزان قند یا نمک بالا، PH اسیدی و دمای 4 درجه سانتی گراد رویش اسپور باکتری سرکوب و توکسین تولید نمی شود. نوروآکسین باکتری در طی رشد و اتولیز آزاد می شود و از دستگاه گوارش جذب و با اثر بر روی پروتئین های SNAP در نوروسیناپس های محیطی مانع از آزاد سازی استیل کولین می شود. پروتئین های SNARE (Soluble NSF Attachment Protein Receptor) شامل Synaptobrevin، SNAP 25 و Syntaxin است. جایگاه اثر انواع توکسین A و E پروتئین SNAP 25 است. جایگاه اثر توکسین نوع B پروتئین Synaptobrevin است. دوز کشندگی توکسین برای انسان 1-2 $\mu\text{g/kg}$ است. توکسین های A، B و F با بوتولیسم نوزادان مرتبط هستند. اسپور کلستریدیوم بوتولینیوم در شرایط روده نوزادان می تواند به فرم فعال و رویشی باکتری تبدیل و توکسین آزاد کند. اسپور باکتری توانایی رویش در روده ی را بزرگسالان نداشته و توکسین طی آلودگی زخم (عامل بوتولیسم زخم) یا همراه با مواد غذایی (عامل مسمومیت غذایی و ابزار بیوتوروریسم) وارد بدن می شود. علائم اولیه بالینی بوتولیسم شامل دوبینی و دید تار، افتادگی پلک ها، مشکل در تکلم، دشواری بلع و خشک بودن دهان است. در بوتولیسم اسهال ایجاد نمی شود. همانند بیماری کزاز، مرگ در بوتولیسم به علت ایست تنفسی می باشد.

فاکتورهای بیماریزایی: 1 نوروآکسین بوتولینیوم (BoNT): متشکل از یک پلی پپتید تک زنجیره ای است که توسط پروتئاز به دو زنجیره سبک و سنگین متصل به هم تبدیل می شود. زنجیره سبک قسمت فعال توکسین است و قوی ترین سم موجود در دنیا می باشد. زنجیره سنگین عامل اتصال توکسین به گیرنده های پیش سیناپسی نرون های محیطی است. زنجیره سبک با فعالیت اندوپیتیدازی وابسته به Zn (متالوپروتئاز) سبب شکستن سیناپتوبروین II و زیکول های سیناپسی می شود که در نتیجه مانع از تخلیه و آزاد سازی نوروترانسمیتر استیل کولین می شود. ژن این توکسین بر روی فاژ است. **2** توکسین C2: دارای ساختار A-B است. با فعالیت ADP ریپوزیلاسیون سبب پلیمریزاسیون اکتین و تخریب اسکلت سلولی می شود. قسمتی از توالی اسیدآمینو های این توکسین مشابه آنتی ژن محافظتی (PA) باسیلوس آنتراسیس است. **3** توکسین C3: با جدا کردن یک مولکول ADP-ریپوز از NAD^+ سبب ADP ریپوزیلاسیون Rho GTPase و تأثیر بر اسکلت سلولی می شود.

تشخیص و درمان: تشخیص بر اساس جداسازی باکتری و کشت آن از نمونه بالینی یا تعیین وجود توکسین در غذا یا سرم و مدفوع بیمار است. برای جداسازی باکتری های اسپوردار می توان از روش جداسازی حرارتی استفاده کرد. برای این منظور باید نمونه مورد آزمایش در سرم فیزیولوژی سوسپانسیون شده و به مدت 10 دقیقه جوشانده شود تا سایر باکتری های بدون اسپور از بین برود (شوک حرارتی). سپس نمونه را در شرایط مناسب (بی هوازی برای کلستریدیوم ها) کشت داده و کلونی های ارگانیزم را شناسایی کرد. از محیط های انتخابی (Egg-Yolk agar) EYA و (CBI) C. (*botulinum Isolation*) برای ایزوله کردن کلستریدیوم بوتولینیوم استفاده می شود. قطعی ترین راه تشخیص بوتولیسم، تزریق سرم خون یا مدفوع بیمار به موش و بررسی علائم در آن است. درمان بر اساس تجویز آنتی بیوتیک (مترونیدازول یا پنی سیلین)، آنتی توکسین اسبی سه گانه ی بوتولینیوم (A+B+E) به همراه مراقبت های تنفسی از بیمار انجام می گیرد.

کلستریدیوم دیفیسیل

فاکتورهای بیماریزایی

توکسین A (ToxA) یا TcdA: یک آنروتوکسین با کمی فعالیت سیتوتوکسیتی است. در 70% سویه ها وجود دارد.

توکسین B (ToxB) یا TcdB: یک سیتوتوکسین است و سبب دپلمیریزاسیون اکترین می شود. در تمامی سویه ها وجود دارد. همانند ToxA سبب گلوکزپله شدن و غیر فعال شدن Rho GTPase، از هم گسیختن اتصالات بین سلولی و افزایش نفوذپذیری سلول های اپیتلیال روده و ایجاد اسهال و التهاب می شود.

آنزیم ها: هیالورونیداز و آنزیم های پروتئولیتیک

S-Layer: یک لایه پروتئینی دارای فعالیت آمیدازی است و در اتصال باکتری به سلول های میزبان نقش دارد.

CdeA (Clostridium difficile efflux): پمپ افلوکس در غشای باکتری که عامل ایجاد مقاومت چند دارویی است.

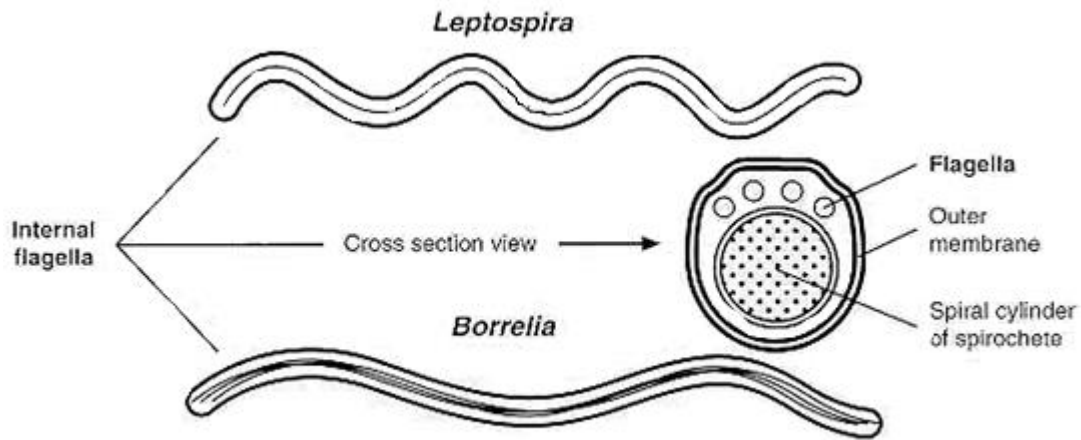
پروتئین های سطحی: Fbp (Fibronectin-binding protein) و CbpA (Collagen-binding protein) به مولکول های ماتریکس چسبان متصل می شوند. پروتئین سطحی CwpV (Cell wall protein) سبب تجمع باکتری و مقاومت باکتری به فاژ می شود. سیستمین پروتئاز Cwp84 به همراه LuxS، Spo0A و فلاژل در ایجاد بیوفیلم نقش دارد.

پیلی نوع 4: همانند پیلی نوع 4 باکتری های گرم منفی در کلستریدیوم دیفیسیل نیز در تجمع و اتصال نقش دارد.

فلاژل: در حرکت و جابجایی باکتری در مخاط روده نقش دارد.

این باکتری از شخصی به شخص دیگر از طریق مدفوعی-دهانی می تواند منتقل شود. کلستریدیوم دیفیسیل نسبت به اسیدآینه های لوسین، ایزولوسین، پرولین، تریپتوفان و والین آکسوتروف است و متابولیسم تولید انرژی باکتری (تخمیر استیکلند) به این 5 اسیدآینه وابسته است. همانند لیستریا و استرپتوکوک زیرواحد N- استیل گلوکز آمین پپتیدوگلیکان کلستریدیوم دیفیسیل نیز داستیله است و به اثرات لیزوزیم مقاوم است. تولید توکسین های باکتری در فاز ثابت رشد و دمای 37 درجه سانتی گراد افزایش می یابد. سویه های ToxA⁺ و ToxB⁺ و با شدت کمتر سویه های ToxA⁻ و ToxB⁻ در ایجاد کولیت با غشای کاذب نقش دارند. اسهال آنتی بیوتیکی بیشتر به دنبال مصرف آنتی بیوتیک های آمپی سیلین، کلیندامایسین و فلوروکینولون ها ایجاد می شود. اسهال آبیکی تا خونی است. 25% تمامی موارد اسهال آنتی بیوتیکی توسط کلستریدیوم دیفیسیل و سایر موارد توسط گونه های پرفرنژنس، سوردلی و سایر باکتری های روده ای ایجاد می شود. تشخیص بر اساس تعیین وجود سیتوتوکسین یا آنروتوکسین باکتری در نمونه مدفوع است. این باکتری شایعترین عامل اسهال بیمارستانی در بزرگسالان (Clostridium difficile-associated Diarrhea :CDAD) است. برای درمان مصرف آنتی بیوتیک ها باید قطع شود. در موارد شدید بیماری از مترونیدازول و ونکومایسین برای درمان استفاده می شود. عود بیماری شایع است بنابراین یک دوره ۱۴ روزه از درمان با فاصله ۱۴ روزه توصیه می شود.

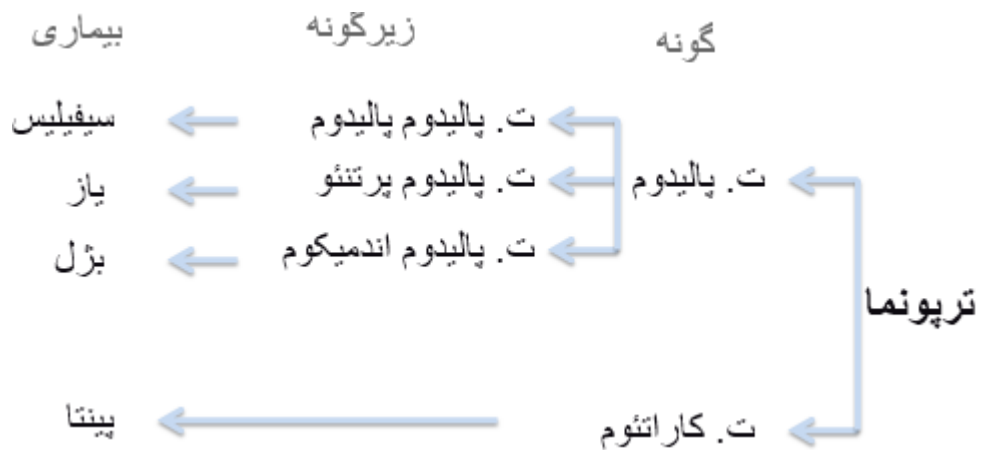
اسپیروکت ها Spirochetes



تروپونما (غیر بیماریزها بی هوازی اند، بیماریزها میکروائروفیلیک)

بورلیا (میکروائروفیلیک)

لیتوسپیرا (هوازی)



Treponema pallidum تریپونما پالیدوم

Scientific classification
Domain: Bacteria
Phylum: Spirochaetes
Class: Spirochaetes
Order: Spirochaetales
Family: Spirochaetaceae
Genus: Treponema
Schaudinn 1905



تریپونما دارای اندوفلاژل (فلاژل محوری) و حرکت مارپیچی یا Corkscrew است. اندوفلاژل در فضای پری پلاسمیک قرار دارد و قسمتی از طول باکتری را می‌پیماید. تریپونماها دارای تعدادی ساختار لوله‌ای شکل یا اجسام رشته‌ای (Body Fibrils) در سیتوپلاسم و نزدیک غشاء داخلی به عنوان اسکلت داخل سلولی هستند. این باکتری‌ها از طریق شکاف عرضی (Transverse Fission) تکثیر می‌یابند. زمان تکثیر تریپونما پالیدوم 30 ساعت است. تنها تریپونماهای غیربیماریزا (سوش رایتر) در محیط کشت سنتتیک قابل کشت هستند. 4 تا 8 عدد تریپونما برای ایجاد بیماری کافی است (ID₅₀). تریپونما پالیدوم پیلی و LPS ندارد. این باکتری فاقد عناصر جهنده ژنتیکی (ترانسپوزون) است. همچنین نسبت به پورین‌ها، پیریمیدین‌ها و اکثر اسیدآمین‌ها میزبان آکسوتروف است. تریپونما فاقد آنزیم‌های خنثی‌کننده‌ی متابولیت‌های سمی اکسیژن‌دهنده و بسیار به حضور اکسیژن حساس است. تریپونما تنها از طریق گلیکولیز ATP تولید می‌کند.

فاکتورهای بیماریزایی: هیالورونیداز، همولیزین، پوشش فیبرونکتینی (اختفا از سیستم ایمنی)، غلاف خارجی گلیکوزآمینوگلیکانی (اتوایمنی)، آدهسین‌ها (P1, P2, P3) که به فیبرونکتین سطح سلول‌های میزبان متصل می‌شوند، (Mcp) Tpr (Treponema pallidum repeat) با خاصیت تغییرات آنتی‌ژنی و فرار از سیستم ایمنی، کموتاکسی (Mcp)، لیپوپروتئین‌های Tpp15، Arp (Acidic repeat protein) و Gpd/GlpQ (Glycero phospho diesterase).

سیفلیس

تریپونما پالیدوم زیرگونه‌ی پالیدوم عامل سیفلیس اپیدمیک (یک بیماری آمیزشی مزمن) است و تنها میزبان طبیعی آن انسان است. بیماری در تمام نقاط دنیا دیده می‌شود. بیماری بیشتر در دوره فعالیت جنسی و در سنین 15 تا 39 سال رخ می‌دهد و تنها راه انتقال بیماری سیفلیس اپیدمیک تماس جنسی است (انتقال واژینال، معقدی و دهانی است). بیماری حتی با بوسه نیز منتقل می‌شود. سیفلیس دارای دو مرحله حاد (زودرس) و مزمن (دیررس) است. ضایعات زودرس عفونی اما به نسبت خوش‌خیم بوده و اکثراً خود به خود بهبود می‌یابد. مادران باردار باکتری را از طریق خون به جنین انتقال می‌دهند (سیفلیس مادرزادی). به دلیل داشتن شرکای جنسی متعدد شیوع بیماری در مردان 3.5 برابر زنان است. در 25 درصد موارد عود بیماری رخ می‌دهد. این بیماری مقلد بزرگ نام دارد زیرا تظاهرات بالینی زیادی دارد که افتراق آن را از بیماری‌های دیگر مشکل می‌سازد. تریپونما پالیدوم سومین عامل شایع بیماری‌های جنسی باکتریایی پس از کلامیدیا تراکومایتیس و ناپسریا گونرا است. تریپونما پالیدوم زیرگونه اندمیکوم عامل سیفلیس اندمیک یا بیماری بژل است که یک

بیماری جلدی و غیر جنسی در کودکان است. عامل عفونی بیماری بژل از طریق تماس دهان به دهان و استفاده از ابزار نوشیدن و خوردن آلوده منتقل می شود. در بیماری بژل پاپول های مخاطی در دهان مشاهده می شود که به فرم لکه های مخاطی و کوندیلوما تبدیل می شوند. زیرگونه ی پرتنئو عامل بیماری جلدی و غیر جنسی یاز (شبهه بیماری اتوایمن و پوستی Vitiligo) در کودکان است که از طریق تماس پوستی منتقل می شود. این بیماری می تواند هر جایی از پوست بدن را درگیر کند. در ابتدا بیماری به صورت پاپیلومای جلدی بروز می یابد که در ادامه به فرم زخم های پاپولواسکواموس جلدی، کوندیلوما و استئوپریوستیت تبدیل می شود. عود بیماری یاز شایع است. زیرگونه ی کارانتوم عامل بیماری پینتا است. بیماری پینتا در اواخر دوران کودکی مشاهده می شود و از طریق تماس پوستی منتقل می شود. سیر بیماری پینتا با پاپول غیر زخمی پیگمانته در سطح پوست صورت همراه با خارش آغاز می شود. برخلاف سایر بیماری های تریپونمایی، در بیماری پینتا عوارض تاخیری مانند گوما در بافت های بدن ایجاد نمی شود. تریپونما پالیدوم قابل کشت نیست و از تست های سرولوژی و مشاهده میکروسکوپی در تشخیص عفونت تریپونمایی استفاده می شود.



تقریباً سه ماه پس از سیفلیس اولیه راش های سیفلیس ثانویه ایجاد می شوند که پس از چند هفته ناپدید شده و بیماری وارد مرحله نهفته می شود که مسری نیست. راش های قرمز رنگ پریده مرحله دوم سیفلیس (پاپول) در نواحی داخلی اندام های تناسلی، کوندیلوما نام دارد. تقریباً 10% موارد سیفلیس وارد مرحله سوم (تأخیری) می شوند. تریپونما پالیدوم یک باکتری داخل سلولی اجباری است که پس از تکثیر سبب تخریب سلول میزبان می شود اما گوم های سیفلیسی و خصوصیات انهدامی آنها در مرحله سوم سیفلیس مربوط به واکنش های اتوایمن است.



تزریق تریپونما پالیدوم به خرگوش سبب ایجاد علائم بالینی سیفلیس اولیه و ثانویه می شود. تریپونماها با استفاده از میکروسکوپ های زمینه تاریک، فلورسنس و نوری (تنها پس از رنگ آمیزی نقره از بافت آلوده) قابل مشاهده هستند.

تست های تشخیصی سیفلیس

میکروسکوپی	Darkfield Direct fluorescent antibody staining
کشت	Not available
سرولوژی	غیر تریپونمایی
	★ Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)
	★ Rapid plasma reagin (RPR) (Original Wasserman Test)
	تریپونمایی
	★ Fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS)
	★ Microhemagglutination test for <i>Treponema pallidum</i> (MHA-TP)

تست های سرولوژی TRUST (Toluidic Red Unheated Serum Test) و (Unheated Serum Reagin)USR نیز غیر تریپونمایی هستند. تست های سرولوژی TP-PA (Treponema pallidum Particle Agglutination) و EIA (Enzyme Immunoassay) نیز تریپونمایی هستند.

در تست های تریپونمایی از آنتی ژن های تریپونما پالیدوم استفاده می شود اما در تست های غیر تریپونمایی از آنتی ژن واسرمن (گلیکولیپید یا دی فسفاتیدیل گلیسرول قلب گوساله مشابه آنتی ژن های سطحی تریپونما پالیدوم که با لسیتین و کلسترول مخلوط شده است) در تعیین آنتی بادی رازین (IgM و IgG) در سرم بیمار استفاده می شود. اساس تست های غیر تریپونمایی فلوکولاسیون و ایجاد ذرات فلوکوله و قابل مشاهده است. در تست VDRL نیاز به میکروسکوپ است اما در تست های TRUST و RPR با افزودن ذرات رنگی، نتایج قابل مشاهده بوده و نیازی به میکروسکوپ نمی باشد.

جهت تشخیص سیفلیس عصبی از تست VDRL استفاده می شود.

جهت تشخیص سیفلیس مادرزادی در نوزاد از تست FTA-ABS استفاده می شود.

مرحله اول سیفلیس: حساس ترین تست تشخیصی TP-PA است.

مرحله دوم سیفلیس: تمامی تست ها حساس هستند.

مرحله نهفته سیفلیس: حساسترین تست های تشخیصی تست های تریپونمایی هستند.

مرحله سوم (تأخیری) سیفلیس: حساس ترین تست FTA-ABS است.

پیشگیری از سیفلیس: 1. خویشتن داری در رابطه جنسی 2. رفتار جنسی مسئولانه 3. خودداری از تماس جنسی با فرد دارای زخم مشکوک در ناحیه تناسلی 4. کاربرد کاندوم در تماس جنسی به منظور کاهش احتمال خطر آلودگی 5. برای مردان شستن آلت تناسلی با آب و صابون بعد از مقاربت، این روش موجب حفاظت کمی خواهد شد.

درمان: تزریق 2.4 میلیون واحد بنزاتین پنی سیلین و در افراد حساس با داکسی سایکلین یا آزیترومایسین انجام می شود.

بورلیا *Borrelia*

Scientific classification	
Domain:	Bacteria
Phylum:	Spirochaetes
Class:	Spirochaetes
Order:	Spirochaetales
Family:	Spirochaetaceae
Genus:	<i>Borrelia</i>
	Swellengrebel 1907

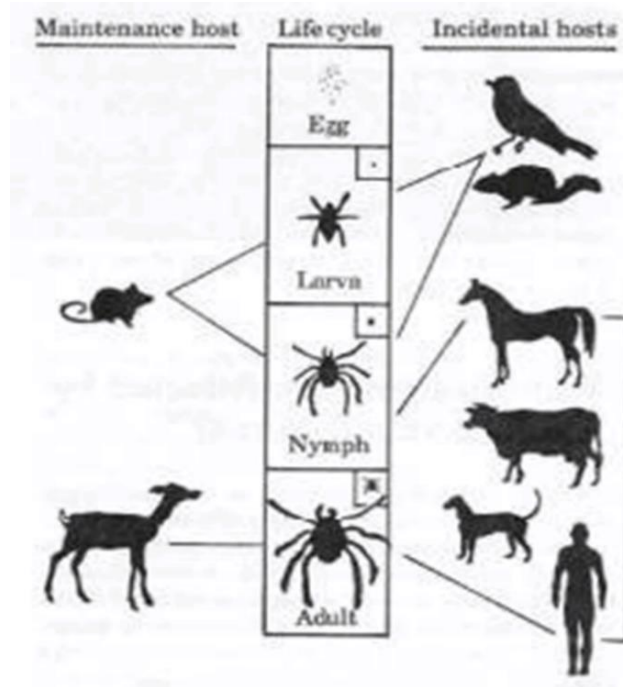


بیماری لایم: بیماری برای اولین بار در سال 1975 در منطقه Lyme آمریکا تشخیص داده شد. در سال 1982 Willy Burgdorfer عامل بیماری را تشخیص داد. بورلیا به علت ضخامت خوب با رنگ های آنیلینی، گیمسا و رایت رنگ آمیزی می شود. باکتری معمولاً در نیش آلوده ی ساس، کنه و بقیه حشرات خون آشام وجود دارد. تظاهرات زودرس آن ممکن است با آنفولانزا اشتباه گرفته شود. فصل شیوع این بیماری بهار و تابستان است (هوای گرم). بیماری Morbidity (موارد بیماری) بالا و Mortality (مرگ و میر) کم دارد. بیماری توسط سه گونه شامل *B. afzelli*، *B. burgdorferi* و *B. Garinii* ایجاد می شود. گونه اول در کشور آمریکا و دو گونه دیگر بیشتر در کشورهای اروپایی و آسیایی عامل ایجاد بیماری هستند. میزبان اصلی آنها آهو و موش است که توسط کنه سخت *Ixodes* به انسان منتقل می شوند. همچنین بیماری جلدی آکرودرماتیس آتروفیک مزمن (ACA) توسط بورلیاهای عامل بیماری لایم ایجاد می شود. واکسن ساخته شده بر علیه بیماری لایم در سال 1998 مورد تأیید سازمان غذا و داوری آمریکا قرار گرفت. در آمریکای شمالی و اروپا بیماری لایم، به عنوان عمومی ترین بیماری حاصل از گزش کنه ها است. احتمال انتقال در دوران حاملگی از مادر به جنین توسط جفت وجود دارد و امکان آن در سه ماه اول حاملگی بیشتر است. بیماری مسری نیست و برای انتقال نیش کنه آلوده لازم است. فاکتور بیماریزایی آن لیپوپروتئین های سطحی غشای خارجی (Osp) است که در بورلیا بورگدوفر با تغییرات آنتی ژنی فراوان همراه است (در بدن کنه). *OspA* در دستگاه گوارشی کنه و *OspC* در غدد بزاقی کنه بیان می شوند. *OspD* هنگام حضور باکتری در بدن انسان بیان می شود. *DbpA* به دکورین که یک پروتئوگلیکان ماتریکس بین سلولی است متصل می شود. تغییرات آنتی ژنی و واکنش های اتوایمنی در پاتوژنز بیماری لایم نقش دارند.



چرخه بیماری لایم

- تخم ← لارو ← نیمف ← کنه بالغ
- نیمف و به مقدار کمتر کنه بالغ در انتقال بیماری نقش دارد.
- چون نیمف در بهار و تابستان خونخواری می کند بنابراین بیماری لایم دارای شیوع فصلی است.
- کنه بالغ در زمستان خونخواری می کند.
- میزبان اصلی نیمف جوندگان و برای کنه بالغ گوزن است.



شکل 3 - مراحل زندگی کنه *Ixodes scapularis*. از راست به چپ: لارو، nymph، کنه بالغ نر، کنه بالغ ماده




تب راجعه Relapsing fever

این بیماری در تمام نقاط دنیا به استثناء مناطقی از جنوب غربی اقیانوس آرام یافت می شود. تب راجعه می تواند از طریق مادرزادی و انتقال خون منتقل شود. بیجار کردستان از مناطق اندمیک تب راجعه می باشد که ناقل آن کنه ی اورنیتودروس تولوزانی و عامل آن بورلیا پرسیکای می باشد. در نوع اپیدمیک شپش بدن انسان (پدیکولوس هومینیس) و در نوع اندمیک کنه نرم (اورنیتودروس) ناقل است. عامل نوع اپیدمیک، بورلیا رکورنتیس (*Borrelia recurrentis*) و نوع اندمیک گونه های مختلف از جمله هرمسی (*Borrelia hermsii*) و پرسیکا (*Borrelia persicae*) است. در ایران عامل تب راجعه کنه ای بیشتر بورلیا پرسیکا و آلودگی توسط کنه ای به نام تولوزانی است. کنه بر خلاف شپش بورلیا را به نسل بعدی خود منتقل می کند. علائم بیماری تب راجعه کنه ای (اندمیک) شبیه تب راجعه شپشی (اپیدمیک) است ولی مدت تب در این بیماری کوتاهتر و دفعات عود آن زیادتر است. شیفت آنتی ژنی در پروتئین غشاء خارجی Vmp رخ می دهد که ژن آن بر روی یک پلاسمید خطی قرار دارد. سرایت از شپش به انسان به دست خود انسان انجام می گیرد نه نیش شپش. یعنی شخصی خود را بخاراند و شپش را له و از محل گزش باکتری وارد بدن شود. شپش تب تیفوسی، تب راجعه و تب خندق را منتقل می کند. آخرین بار تب راجعه شپشی در جنگ جهانی دوم در شمال آفریقا نزدیک به 50000 نفر را به کام مرگ کشاند. تب راجعه شپشی دو بار در ایران در سال های 1298 (شرق ایران) و 1322 (تهران و آبادان) رخ داده است.

بورلیاهای غیربیماریزا

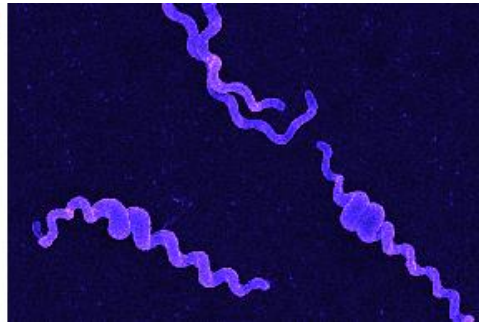
بورلیا بوکالیس (*Borrelia buccalis*) بصورت غیربیماریزا در دهان وجود دارد.

بورلیا رفرینجنس (*Borrelia refringens*) بصورت غیربیماریزا در مجاری تناسلی وجود دارد و ممکن است با تریپونما پالیوم اشتباه شود. هر دو بی هوازی مطلق هستند و در محیط کشت مایع حاوی گوشت خوک و وازلین رشد می کنند.

	بیماری	مخزن	ناقل
	Infection	Reservoir	Vector
تب راجعه اپیدمیک	Relapsing fever Epidemic (louse-borne)	Humans	Body louse 
تب راجعه اندمیک	Relapsing fever Endemic (tick-borne)	Rodents, soft- shelled ticks	Soft-shelled tick 
بیماری لایم	Lyme disease	Rodents, deer, domestic pets, hard-shelled ticks	Hard-shelled tick 

لیتوسپیرا اینتروگانس *Leptospira interrogans*

Scientific classification
Domain: Bacteria
Phylum: Spirochaetes
Class: Spirochaetes
Order: Leptospirales
Family: Leptospiraceae
Genus: Leptospira
Noguchi 1917



بیماری لیتوسپیروزیس توسط دانشمندی به نام وایل برای اولین بار در سال 1886 شناسایی و تعریف شد. شناسایی باکتری عامل بیماری توسط دانشمند ژاپنی به نام اینادا در سال 1914 صورت گرفت. اولین مطالعه در ایران مربوط به سال 1336 توسط دکتر مقامی و همکارانش در موسسه سرم سازی رازی بود. در مناطق شمالی کشور این بیماری به نام تب بیجار معروف می باشد. لیتوسپیروزیس یکی از شایعترین بیماری های مشترک بین انسان و حیوانات (زئونوز) است. لیتوسپیرا یک باکتری هوازی اجباری بوده و در دمای 30 درجه سانتی گراد دوره تکثیر آنها 7 تا 12 ساعت است. حدود 230 سروتیپ در سطح جهان شناسایی شده که وجود هشت سروتیپ آن در ایران نشان داده شده است. جنس لیتوسپیرا شامل دو گونه لیتوسپیرا اینتروگانس (*L. interrogans*) بیماریزا و لیتوسپیرا بیفلکسا (*L. biflexa*) غیر بیماریزا می باشد. جوندگان میزبان اولیه و پستانداران میزبان ثانویه محسوب می شوند. لیتوسپیرا از طریق تماس انسان یا دام با آب، خاک یا غذای آلوده به ادرار آلوده منتقل می شود. لیتوسپیرا می تواند از طریق خراش های ریز پوست و مخاطات سالم وارد بدن شود و در کبد و کلیه ها عفونت ایجاد کند. بیماری شامل دو مرحله Leptospiemia (باکتری در خون) و Leptospiuria (باکتری در ادرار) می باشد. هنگام لیتوسپیرومی سطح بیان LPS باکتری کم و زیاد می شود. لیپوپروتئین های غشاء خارجی (LigA/LigB) و پروتئین های شبه اندوستاتین (LenA/LenB) با اتصال به فاکتور H و پروتئین متصل شونده به C4b (C4BP) مانع از فعالسازی مسیر آلترناتیو سیستم کمپلمان می شوند. پروتئین غشای خارجی LcpA نیز به C4BP متصل می شود. لیپوپروتئین غشایی LipL32 سبب اتصال باکتری به پروتئین های ماتریکس خارج سلولی میزبان می شود. نوتروفیل ها در فاگوسیتوز لیتوسپیرا نقش دارند. باکتری توسط آنزیم کاتالاز (KatE) در برابر کشندگی نوتروفیل ها مقاومت می کند. لیپوپروتئین Loa22 همانند OmpA در سایر باکتری ها در استحکام دیواره سلولی و بقای باکتری نقش دارد. پروتئین فلاژی FliY در ترشح فاکتورهای بیماریزایی و پروتئین غلاف فلاژی FlaA2 در حرکت نقش دارند. پروتئین هم اکسیژناز (HemO) سبب جذب آهن از هموگلوبین می شود. اسفنگومیلیناز باکتری یک همولیزین است که سبب لیز گلبول های قرمز می شود. بهترین وسیله برای مشاهده لیتوسپیرا میکروسکپ زمینه تاریک است. رنگ آمیزی نقره در جنین های سقط شده و رنگ آمیزی با قرمز کنگو در مورد رسوبات ادراری کاربرد دارند. لیتوسپیرا از صافی های ریز با اندازه 0.22 تا 0.45 میکرومتر که اغلب باکتری ها از آنها رد نمی شوند، رد می شود.

بیماری لپتوسپیروزیس در انسان عموماً به یکی از چهار شکل زیر رخ می دهد:

* بیماری ملایمی شبیه آنفولانزا توسط سروگروه Canicola

* سندرم Weil (یرقان، نارسایی کلیوی، خونریزی و میوکار دیت آریتمی) توسط سروگروه Icterohaemorrhagiae

* مننژیت آسپتیک توسط سروگروه های Canicola، Grippotyphosa، Icterohaemorrhagiae، Mitis و Pomona

* یرقان عفونی توسط سروگروه Canicola

سروگروه های Mitis و Pomona عامل بیماری Swineherd هستند. سروگروه Autumnalis عامل تب پره تیپال یا تب براگ است. سروگروه Hebdomadis عامل بیماری تب هفت روزه همراه با یرقان است. سروگروه Grippotyphosa عامل بیماری تب مارش است. سروگروه های Canicola و Icterohaemorrhagiae جهانی هستند

نکته: سندروم مجموعه ای از علائم بالینی است که بصورت همزمان بروز یافته و عامل اصلی آنها مشخص نیست. در مقابل عامل اصلی بیماری (Disease) مشخص است. اختلالات بافت های بدن متعاقب یک بیماری Disorder نام دارد.

تست های تشخیصی لپتوسپیروزیس

تست تشخیصی	روش و نمونه مورد آزمایش	ویژگی تست
Microscopy	Gram stain	Organisms too thin to be detected
	Darkfield examination	Insensitive, nonspecific
	Silver stain	Insensitive, nonspecific
	Direct fluorescent antibody	Insensitive, specific
Culture	Blood	Positive during first 10 days
	Cerebrospinal fluid	Positive during first 10 days
	Urine	Positive after first week
Nucleic acid probes	Direct hybridization	Insensitive, specific
	Amplification (e.g., polymerase chain reaction)	Sensitive, specific
Serology	Indirect hemagglutination, slide agglutination, enzyme-linked immunosorbent assay	Insensitive, nonspecific
	Microscopic agglutination test	Sensitive, specific, reference laboratory test, serovar specific

تست آگلوتیناسیون میکروسکوپی (MAT) روش حساس و اختصاصی در تشخیص سرووارهای لپتوسپیرا در آزمایشگاه تشخیصی مرجع و تست PCR روش حساس و اختصاصی در تشخیص لپتوسپیروزیس در آزمایشگاه بالینی می باشد.

کشت لپتوسپیرا از نمونه خون و مایع مغزی نخاعی در 10 روز اول عفونت و از نمونه ادرار یک هفته پس از شروع عفونت مثبت خواهد شد. محیط های کشت لپتوسپیرا: 1) محیط کورتف (Kortof's Medium) 2) محیط فلچر (Fletcher Medium) 3) محیط استوارت (Stuart's Medium) 4) محیط اختصاصی EMJH 5) Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris (5) Tween 80-Albumin 6) اسمیت - نگویشی

درمان: درمان لپتوسپیروزیس با تجویز پنی سیلین و پیشگیری با تجویز داکسی سائیکلین انجام می شود.

اسپیروکت ها

گونه	بیماری	راه انتقال
<i>Borrelia</i>		
<i>B. burgdorferi</i>	Lyme disease	Ixodid ticks
<i>B. recurrentis</i>	Epidemic relapsing fever	Body louse, ped. humanus
<i>B. hermsii</i>	Endemic relapsing fever	Omithodoros ticks
<i>B. turicatae</i>		
<i>B. parkeri</i>		
<i>Leptospira interrogans</i>	Leptospirosis (Weil's Disease)	Exposure to contaminated animal urine
<i>Treponema</i>		
<i>T. pallidum</i> subspecies (ssp) pallidum	Syphilis	Sexual contact, transplacental
<i>T. pallidum</i> ssp endemicum	Bejel (endemic syphilis)	Direct contact with contaminated eating utensils
<i>T. pallidum</i> ssp pertenue	Yaws	Direct contact with infected
<i>T. carateum</i>	Pinta	skin lesions

فاکتورهای بیماری‌زایی

ترپونما: پروتئین های غشای خارجی (ادهسین)، هیالورونیداز (تسهیل انتشار باکتری)، پوشش فیبرونکتینی (ممانعت از فاگوسیتوز)، غلاف خارجی گلیکوز آمینوگلیکان (واکنش اتوایمن)

بورلیا: شیفیت آنتی ژنی (تب راجعه)، پروتئین های غشاء خارجی و واکنش اتوایمن (لایم)

لپتوسپیرو: پروتئین های غشاء خارجی و واکنش اتوایمن

تشخیص

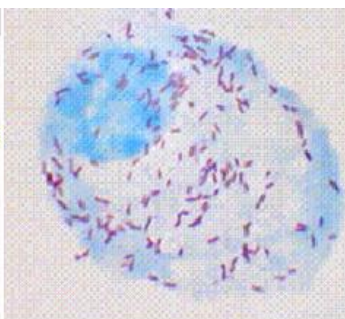
ترپونما: میکروسکوپی، سرولوژی

بورلیا: میکروسکوپی (رنگ آمیزی گیمسا و رایت از نمونه خون در تب راجعه)، سرولوژی IFA و EIA در لایم

لپتوسپیرو: کشت، سرولوژی، تست های تکثیر اسیدهای نوکلئیک (NAAT) مانند PCR

درمان: سیفلیس: پنی سیلین، تب راجعه: تتراسایکلین، لایم: آموکسی سیلین، لپتوسپیروزیس: پنی سیلین

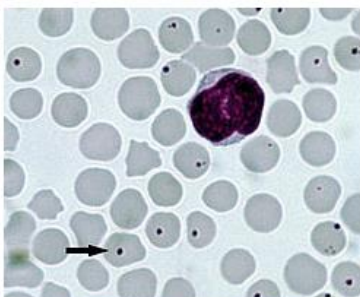
Scientific classification	
Domain:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Alphaproteobacteria
Subclass:	Rickettsidae
Order:	Rickettsiales
Family:	Rickettsiaceae
Genus:	<i>Rickettsia</i>
	da Rocha-Lima, 1916



Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Alphaproteobacteria
Order:	Rhizobiales
Family:	<i>Bartonellaceae</i>
	Gieszczykiewicz 1939
Genus:	<i>Bartonella</i>
	Strong et al. 1915



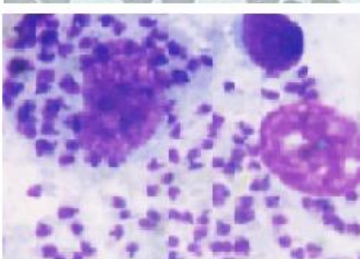
Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Alphaproteobacteria
Order:	Rickettsiales
Family:	Ehrlichiaeae
Genus:	<i>Anaplasma</i>
	Foggie 1949



Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Alpha Proteobacteria
Order:	Rickettsiales
Family:	Rickettsiaceae
Genus:	<i>Orientia</i>
	Hayashi 1920



Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Alphaproteobacteria
Order:	Rickettsiales
Family:	Anaplasmataceae
Genus:	<i>Ehrlichia</i>



Scientific classification	
Kingdom:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Gammaproteobacteria
Order:	Legionellales
Family:	Coxiellaceae
Genus:	<i>Coxiella</i>
	Derrick 1939



Rickettsia

ریکتزیا

کوکوباسیل های کوچک چند شکلی و گرم منفی می باشند. ریکتزیاها داخل سلولی اجباری هستند و بر روی محیط های سنتتیک میکروبی قابل کشت نیستند. همانند کلامیدیاها بر روی محیط کشت سلولی فیبروبلاست جنین جوجه، سلول های L929، سلول های اندوتلیال و کیسه زرده تخم مرغ جنین دار قابل کشت هستند. سلول های آلوده به ریکتزیا را با رنگ گیمسا یا گیمنز و یا آکریدین نارنجی رنگ می نمایند. در رنگ آمیزی گیمنز سلول میزبان سبز آبی و ریکتزیا قرمز روشن می شود. بجز کوکسیلاها که توسط قطرات تنفسی منتقل می شوند، سایر ریکتزیاها توسط نیش و مدفوع بندپایان به انسان منتقل می شوند. ریکتزیاها می توانند همانند لیستریا مونوسایتوژنز و یرسینیا سودوتوبرکلوزیس سلول های ماکروفاژی را تحریک کنند که آنها را ببلعند (Zipper-induced Entry Mechanism). این باکتری ها علاوه بر ممانعت از ادغام فاگوزوم با لیزوزوم، با استفاده از فسفولیپاز A2 غشای فاگوزوم را سوراخ کرده و از آن خارج می شوند و در نهایت با تکثیر داخل سلولی سبب لیز سلول می شوند. جایگاه باکتری در داخل سلول امن تر است و با استفاده از شرایط درون سلول، می تواند چرخه حیات خود را کامل کند. ریکتزیا ریکتزیا (*Rickettsia rickettsii*) عامل تب دانه دار کوه های راکی در سیتوپلاسم و هسته ی سلول های اندوتلیال عروق تکثیر می یابد و سبب واسکولیت می شود.

فاکتورهای بیماریزایی: پروتئین های RickA و Sca2 ریکتازیا با اثر بر کمپلکس Arp2/3 سبب پلیمریزاسیون اکتین و تشکیل دم اکتینی و حرکت باکتری در داخل سلول و جابجایی از سلولی به سلول دیگر می شوند. این مکانیسم عمل در فاکتورهای بیماریزایی ActA لیستریا (با تاثیر بر Arp2/3 و WASP)، IcsA شیگلا فلکسنری (با تاثیر بر Arp2/3 و N-WASP)، BimA بورخولدريا سودومالئی (با تاثیر بر Actin)، Tir یا Translocated Intimin Receptor در EPEC و EHEC (با تاثیر بر NCK1/2، WASP/N-WASP و Arp2/3) و مایکوباکتریوم مارینوم (با تاثیر بر Arp2/3 و WASP) نیز مشاهده می شود. پروتئین های سطحی Sca، Adr و OmpA در اتصال باکتری به سلول میزبان نقش دارند. فسفولیپاز A2 در ورود باکتری، فرار از فاگوزوم و انتشار سلول به سلول باکتری نقش دارد. آنزیم های فسفولیپاز D (Plid) و همولیزین (TlyC) در فرار باکتری از فاگوزوم نقش دارند. سیستم ترشحي نوع IVB در ریکتازیا همانند لژیونلا سبب ترشح RaIF می شود که با فعالسازی فاکتور سلولی Arf (ADP-ribosylation factor) سبب جابجایی وزیکول ها و تغییرات اکتین می شود.

گروه های ریکتازیایی	بیماری	محل توزیع	ناقل	مخزن
تیفوس ریکتازیایی:				
ریکتازیا پرووازکی	تیفوس ایدمیک	سراسر دنیا	شپش بدن	انسان و سنجاب های پرنده
ریکتازیا تیفی	تیفوس اندمیک (تیفوس موشی)	سراسر دنیا	کک	چوندگان
تب دانه دار ریکتازیایی:				
ریکتازیا آگاری	آبله ریکتازیایی	سراسر دنیا	مایت	موش
ریکتازیا استرالیس	تیفوس استرالیایی (تیفوس کنه ای کوتلیزلند)	استرالیا	کنه	چوندگان و جانوران کیسه دار
ریکتازیا یا کونوری	تب تکمه ای	مدیترانه، هند، ایالات متحده آمریکا	کنه	چوندگان و سگ
ریکتازیا ریکتره	تب دانه دار کوه های راکی	ایالات متحده آمریکا	کنه	چوندگان
ریکتازیا سبیریکا	تیفوس کنه ای آمریکای شمالی (تیفوس کنه ای سبیری)	سبیری، مغولستان و چین	کنه	چوندگان
تیفوس اسکرابی (بونه زار) ریکتازیایی:				
ریکتازیا تنسوسوگا موشی	تیفوس اسکرابی	آسیا و استرالیا	مایت و	بیشتر حیوانات
کوکسیلا:				
کوکسیلا بورتی	تب Q	سراسر دنیا	کوکسیلاهای آنروسل شده، گوشت، شیر و کنه	بیشتر حیوانات

تیفوس

در سال 1812 هنگام عقب نشینی سربازان ناپلئون در جنگ مسکو تعداد زیادی از سربازان فرانسوی به علت ابتلا به تیفوس مردند به طوری که تلفات ناشی از بیماری تیفوس بیشتر از تلفات ناشی از جنگ بود. در سال 1837 به علت شیوع بیماری تیفوس در ایالت کالیفرنای آمریکا پسر رئیس جمهور وقت آمریکا فرانکلین پیرس در اثر ابتلا به تیفوس مرد. در طی جنگ های سوئد در روسیه بیش از 3 میلیون نفر به علت ابتلا به تیفوس جان خود را از دست دادند. جنگ های سوئد در برخی کشورها به علت اختلاف طبقاتی و مسائل مربوط به حقوق شهروندی (Civilization) رخ می داد که مثال بارز آن جنگ میان ایالت های شمالی و جنوبی آمریکا (فنودال ها) بر سر مسائلی همچون برده داری بود. در سال 1909 فردی به نام هاوارد ریکنز این میکروب را کشف کرد. کسی که در مورد تب کوه راکی در بیتیروت والی مونتانا مطالعه می کرد. در سال 1915 استانیلاوس پروازک درباره تیفوس تحقیق کرد. هر دو دانشمند تیفوس گرفتند و به طرز وحشتناکی مردند. در سال 1928 چارلز نیکول به علت کشف ارتباط شپش در انتقال تیفوس اپیدمیک جایزه نوبل گرفت.

چهار نوع تیفوس وجود دارد:

- تیفوس اپیدمیک یا شپشی (Louse-borne Typhus) که عامل آن ریکنزیا پرووازی (*Rickettsia prowazekii*) می باشد و شایعترین نوع تیفوس است.
- تیفوس اندمیک یا تیفوس ککی (Flea-borne Typhus) یا تیفوس موشی (Murine Typhus) که عامل آن ریکنزیا تیفی (*Rickettsia typhi*) است.
- تیفوس کنه ای (Queensland tick typhus) که عامل بیماریزای آن *Rickettsia sibirica* است. علائم بالینی تیفوس کنه ای مشابه تب های دانه دار ریکنزیایی می باشد.
- تیفوس خاشاکی (Scrub typhus) که عامل آن *Orientia tsutsugamushi* است.

مخزن ریکنزیایها در تیفوس شپشی (همه گیر) انسان و در تیفوس موشی (تک گیر) جوندگان می باشد. تیفوس موشی یا ککی یک بیماری مشترک انسان و جانوران است که مخزن آن موش است. انتشار عفونت بین موش ها به وسیله ی کک موش (*X. Cheopis*) است و بیماری از طریق مدفوع کک به انسان سرایت می کند. ریکنزیا پرووازی در سیتوپلاسم سلول های اندوتلیال تکثیر یافته و سبب واسکولیت می شود. علائم بالینی تیفوس معمولاً شامل تب، لرز، درد عضلانی، سردرد، لاغری شدید، بثورات پوستی (با یا بدون اسکار) می باشد. بر خلاف تب های دانه دار، در بیماری تیفوس بثورات جلدی از قسمت تنه شروع و به دست و پاها منتشر می شود. عود بیماری تیفوس اپیدمیک که خفیف تر است، بیماری بریل – زینسر (Brill-Zinsser) نام دارد.

تشخیص آزمایشگاهی بیماری تیفوس بر اساس تست سرولوژی میکروایمونوفلورسنس (MIF) است. درمان بوسیله داکسی سایکلین انجام می شود. واکنسی از باکتری غیرفعال شده برای افراد در معرض خطر بیماری تیفوس در دسترس است.

تب کیو Q fever

عامل بیماری نخستین بار در سال 1935 توسط Harold Cox و MacFarlane Burnet شناسایی شد و ترکیبی از نام این دو کاشف یعنی *Coxiella Burnetti* به این عامل اختصاص داده شد. کوکسیلا بورنتی بیشترین تشابه ژنتیکی را با لژیونلا و فرانسیسلا دارد. بیماری تب کیو نخستین بار در سال 1935 در بین کارگران کشتارگاهی در استرالیا مشاهده و در همان سال عامل بیماری از کنه های درماستور در ایالات متحده جدا شد. انگل اجباری درون سلولی است که به محیط اسیدی فاگوزوم ها مقاوم و داخل مونوسیت ها و ماکروفاژها تکثیر و تزايد می یابد. یک بیماری قابل انتقال بین انسان و دام که به نام های تب بالکان و تب کشتارگاه نیز شناخته می شود. بیشتر عفونت های آن در انسان فاقد علائم بالینی است و بیشتر به شکل بیماری شبه آنفلونزا و در مواردی تنها 5% عفونت ها با درگیری ریه، کبد و قلب همراه است. حرف Q در بیماری تب Q مخفف Query به معنای پرسش و تردید است. این باکتری همراه با شیر، ادرار و مدفوع حیوانات آلوده دفع می شود. این باکتری در مقابل گرما، خشکی و بیشتر مواد ضد عفونی مقاوم است. ID50 کوکسیلا برای انسانها بسیار پایین است و حتی 1 ارگانیسم باعث بیماری می شود که همین سبب شده که کوکسیلا به عنوان آلوده کننده ترین عامل عفونی شناخته شود. میزبان اصلی این باکتری گاو، گوسفند و بز است. در رنگ آمیزی گیمسا به رنگ ارغوانی و با تکنیک ماکپاولو به رنگ قرمز روشن در می آیند. سوبه های حاد کوکسیلا بورنتی سبب پنومونی آتیبیک ملایم بدون راش و سوبه های مزمن سبب اندوکاردیت پایدار می شوند که با تحلیل کبد یا طحال همراه است. بعلت تغییرات فاز و تغییر آنتی ژن های LPS دارای دو شکل بیماریزای حاد (فاز یک و LPS دارای آنتی ژن O) و مزمن (فاز دو و LPS فاقد آنتی ژن O) است. کوکسیلا همانند لژیونلا دارای سیستم ترشعی نوع 4 Dot/Icm می باشد. از نظر ظاهری سه واریانت مورفولوژیک کوکسیلا بورنتی درون سلول میزبان دیده شده است:

LCV (Large cell variant) که فرم رویان باکتری است و در مونوسیت ها و ماکروفاژهای آلوده دیده می شود.

SCV (Small cell variant) که فرم عفونت زای باکتری است، در خارج سلول یافت می شود و می تواند مدت های مدید در محیط به حالت بیماریزا باقی بماند و در برابر عوامل فیزیکی و شیمیایی مقاومت نماید. واریانت **SDC (Small Density Cell)** حالتی از SCV است که به شرایط سخت و فشار محیطی بالا مقاوم است.

Endospore : این اندوسپور را نباید با اسپورهای واقعی در باسیلوس و کلسترییدیوم اشتباه گرفت. اندوسپور کوکسیلا بورنتی به جهت موقعیت داخل سلولی باکتری و شکل آن در میکروسکوپ الکترونی نامگذاری شده است.

تشخیص، درمان و پیشگیری: تشخیص با تست سرولوژی ردیابی آنتی بادی های ضد آنتی ژن های فاز یک و فاز دو انجام می شود. افرادی که در معرض خطر تب Q هستند، با واکسن کوکسیلا که باکتری کشته شده دارای آنتی ژن های فاز یک است، ایمن می شوند. این واکسن بهتر است به جای تزریق، با روش خراش دادن وارد بدن شود. درمان با ترکیبی از هیدروکسی کلروکین و داکسی سایکلین انجام می شود.

بارتونلا *Bartonella*

باسیلی فرمیس (*B. Bacilliformis*): عامل یک بیماری مختص انسان به نام بیماری کاریون است که ابتدا به صورت آنمی شدید حاد (تب اوریا) و سپس درگیری پوستی مزمن (زگیل وروگا پروانا) بروز می یابد. پشه خاکی در انتقال بیماری نقش دارد. درمان تب اورویا با تجویز کلرامفنیکل با یک بتالاکتام و زگیل وروگا پروانا با تجویز ریفامپین انجام می شود.

الیزابته (*B. elizabethae*): عامل اندوکاردیت

کوینتانا (*B. quintana*): عامل تب خندق، آنژیوماتوز باسیلی، سندروم باکتری می، اندوکاردیت

کلاریژیه (*B. clarigae*): عامل خراش گربه

هنسله (*B. henselae*): عامل خراش گربه، آنژیوماتوز باسیلی، اندوکاردیت، سندروم باکتری می، پلیوزیس باسیلی

تب خندق *Trench fever*

تب خندق یا تب سنگر و یا تب 5 روزه (*Five day fever*) نوعی بیماری غیرشایع و نسبتاً جدی است که توسط مدفوع شپش منتقل می شود. عامل بیماری بارتونلا کوینتانا می باشد. بیماری اولین بار در جنگ جهانی اول در بین سربازانی که در خندق‌ها بودند دیده شد. تب ولهائینیا (*Wolhynia fever*)، تب استخوان ساق پا (*Shin Bone Fever*) و بیماری هیس – ورنر نیز نام دارد. انتقال بیماری مانند تیفوس اپیدمیک از طریق مدفوع آلوده شپش یا پس از له شدن شپش از راه زخم یا غشای مخاطی می باشد. انسان مخزن و شپش ناقل بیماری است. بر خلاف تیفوس در تب خندق مرگ بسیار نادر است و باکتری شپش را نمی کشد. بیماری خود را به صورت تب کلاسیک 5 روزه نشان می دهد. تست های سرولوژیکی مانند تست Weil-Felix (آگلوتیناسیون سرم بیمار با آنتی ژن های OX-2، OX-19 و OX-K پروتئوس و لگاریس) برای تشخیص قطعی استفاده می شود. از ترکیب جنتامایسین و داکسی سایکلین ها در درمان تب خندق استفاده می شود.

خراش گربه *Cat-Scratch*

بارتونلا هنسله یک باکتری گرم منفی داخل سلولی اختیاری است که عامل اصلی بیماری خراش گربه یا تب خراش گربه با شیوع جهانی می باشد. باکتری در بزاق و مدفوع کک آلوده و برخی دیگر از حشرات وجود دارد. کک ها از طریق مدفوع باکتری را به گربه (میزبان اصلی) منتقل می کنند. هنگامی که گربه خود را لیس می زند مدفوع کک خورده می شود. گربه می تواند از طریق چنگ زدن و ایجاد خراش و گاز گرفتگی باکتری را به انسان انتقال دهد (زئونوز). کک به طور مستقیم باعث آلودگی انسان نمی شود اما کنه می تواند انسان و گربه را مبتلا سازد. بارتونلا تاژک و سیستم ترشحی نوع 4 دارد. پروتئین سطحی *BadA/Vomp* (Trimeric autotransporter adhesin) که جزئی از سیستم ترشحی نوع Vc می باشد به کلاژن و فیبرونکتین میزبان متصل و سبب آنژیوژنز (رگ زایی) می شود. بارتونلا هنسله با رنگ آمیزی نقره و ارتین - استاری در بافت قابل مشاهده است. درمان با تجویز ماکرولیدها یا داکسی سایکلین با ریفامپین است.

استرپتوباسیلوس مونیلی فرمیس (*Streptobacillus moniliformis*): یک باکتری گرم منفی، هوازی است. در محیط حاوی زرده تخم مرغ، نشاسته و پروتئین سرمی در دمای 37 درجه رشد می کند. به راحتی به شکل L-form تبدیل می شود. فلور طبیعی دهان موش است و باعث بیماری تب گازگرفتگی موش در انسان می شود. انتقال این باکتری از طریق شیر سبب بیماری اپیدمیک تب هاور هیل می شود.

تروفوریمای ویپلی (*Tropheryma whippelii*): عامل بیماری ویپل با علائم تب، درد شکمی، اختلال شدید جذب مواد غذایی از روده ها (Malabsorption)، اسهال، کاهش وزن و پلی آرتريت مهاجر است. با رنگ آمیزی (PAS Periodic Acid-Schiff) در داخل واکوئل های ماکروفاژ به همراه رسوب چربی قابل مشاهده است. بارتونلا و تروفوریمای ویپلی در محیط کشت سنتتیک و سلولی قابل کشت نیستند. هیاتیت C، ویروس سارکوم کاپوزی و هانتا ویروس نیز قابل کشت نیستند.

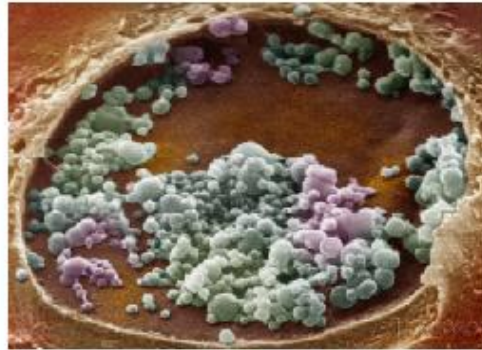
اسپیریلیوم مینور (*Spirillum minor*): عامل بیماری سودوکو به علت گازگرفتگی موش است. اسپیروکت است و در محیط کشت رشد نمی کند.

آنپلازما و ارلیشیا: این باکتری ها به همراه جنس های نئوریکتزیا و ولباشیا جزء خانواده آنپلاسماتاسه در راسته ی ریکتزیاها هستند. داخل سلولی اجباری و انگل گرانولوسیت ها و مونوسیت ها هستند. باکتری های خانواده آنپلاسماتاسه در داخل واکوئل های فاگوزومی تکثیر یافته و مانع از تشکیل فاگولیزوزوم می شوند. نئوریکتزیا سنتسو عامل ارلیشیوز سنتسو است که میزبان آن ماهی می باشد و از طریق ترماتودهای ماهی انتقال می یابد. نئوریکتزیا ریسنیسی عامل تب اسبی است. نئوریکتزیا هلمینتوکا و نئوریکتزیا الوکومینیکا عامل سالمونوزیس در حیوانات می باشند. پروتئین های سطحی Asp14، AipA و OmpA (لیگاند سیالین لویس X) در اتصال و تهاجم آنپلازما به سلول میزبان نقش دارند. پروتئین های غشای خارجی P44/Msp2 دارای تغییرات آنتی ژنی هستند و در مراحل ابتدایی عفونت عامل اتصال به سلول های میلوئیدی و فرار باکتری از سیستم ایمنی هستند. سیستم ترشحی نوع Rvh 4 با ترشح پروتئین های Anka و Ats-1 سبب تداخل در سیستم ایمنی، ممانعت از آپوپتوزیس سلول میزبان و بقای داخل سلولی باکتری می شود. بهترین روش تشخیص عفونت های این باکتری ها، تست های سرولوژی و ردیابی DNA آنها در نمونه های بالینی با پروب های اختصاصی می باشد. بهترین روش رنگ آمیزی آنها گیمسا و گیمنز است. درمان با تجویز داکسی سایکلین انجام می شود.

گونه	بیماری	ناقل	مخزن	انتشار جغرافیایی
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	آنپلاسموزیس انسانی	کنه ایکسودس	انسان، اسب، سگ، نشخوارکنندگان، لاما	آمریکای شمالی و جنوبی، اروپا، آسیا و آفریقا
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	ارلیشیوزیس مونوسیتی انسانی	کنه آمبلیوما	انسان، سگ	ایالت های جنوب شرقی و جنوب مرکزی آمریکا، آسیا
<i>Ehrlichia ewingii</i>	ارلیشیوزیس گرانولوسیتی سگی	کنه آمبلیوما	سگ، انسان	ایالت های جنوب شرقی و جنوب مرکزی آمریکا

کلامیدیا *Chlamydia*

Scientific classification	
Domain:	Bacteria
Phylum:	Chlamydiae
Class:	Chlamydiae
Order:	Chlamydiales
Family:	Chlamydiaceae
Genus:	<i>Chlamydia</i>
	Busacca 1935



خانواده کلامیدیاسه فاقد پپتیدوگلیکان هستند و بر اساس توالی 16s rRNA و تفاوت بیش از ده درصد در توالی ژنوم به سه جنس کلامیدیا، کلامیدیوفیلا و کلاووکلامیدیا تقسیم می شوند. جنس کلامیدیا شامل گونه های کلامیدیا تراکوماتیس، کلامیدیا سویس و کلامیدیا موریداروم می باشد. جنس کلامیدیوفیلا شامل گونه های کلامیدیوفیلا پسی تاسی، کلامیدیوفیلا پنومونیه و کلامیدیوفیلا پکوروم می باشد. کلامیدیا یک باکتری گرم منفی و انگل اجباری داخل سلولی (جذب ATP سلول میزبان بوسیله آنزیم ترانس لوکاز) است. کلامیدیها درون فاگوزوم قرار می گیرند و مانع از ایجاد فاگولیزوزوم می شوند. دارای خارها و یا کانال هایی هشت وجهی اند که از این طریق می توانند با محیط بیرون فاگوزوم در ارتباط باشند. با شیوع پنجاه میلیون مورد آلودگی در سال، کلامیدیا تراکوماتیس شایعترین عفونت باکتریایی منتقله از راه تماس جنسی (STD: Sexually Transmitted Diseases) می باشد و همچنین شایعترین عامل اورتریت غیر گنوککی (NGU: Non-Gonococcal Urethritis) است. اجسام انکلوزیون کلامیدیا تراکوماتیس، اولین بار در سال 1942 توصیف شدند. فیفان تانگ (Feifan Tang) در سال 1957 برای اولین بار این باکتری را در کیسه زرده تخم مرغ کشت داد. کلامیدیا تراکوماتیس عامل تراخم است که یکی از مهمترین عوامل نابینایی در کشورهای درحال توسعه است. بیماری تناسلی کلامیدیا تراکوماتیس به آسانی با سوزاک اشتباه می گردد، زیرا علائم هر دو بیماری یکسان بوده و بیماری می تواند به صورت همزمان رخ دهد. معمولا عفونت تناسلی کلامیدیا تراکوماتیس خفیف تر از سوزاک است. کلامیدیا تراکوماتیس با ایجاد سندروم رایتر (Reiter) مرتبط است. سندروم رایتر مجموعه ای از علائم بالینی شامل اورتریت، کونژونکتیویت، پلی آرتریت و زخم های جلدی-مخاطی می باشد. کلامیدیوفیلا پنومونیه بیووار (Taiwan Acute Respiratory Agent) عامل پنومونی، برونشیت، سینوزیت، فارنژیت و احتمالا بیماری عروق کروناری است. از تست های تکثیر اسیدهای نوکلئیک (NAAT: Nucleic Acid Amplification Test)، PCR (Polymerase Chain Reaction)، تست های هیبریداسیون اسید نوکلئیک (تست کاوشگر DNA)، تست های سرولوژیکی (ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay یا EIA: Enzyme Immunoassay) و تست آنتی بادی فلورسانس مستقیم (DFA: Direct Fluorescent Antibody) برای تشخیص عفونت های کلامیدیایی استفاده می شود. تنها کلامیدیا تراکوماتیس به دلیل وجود گلیکوژن در انکلوزیون های آن، هنگام رنگ آمیزی با محلول ید دار لوگول، به رنگ قهوه ای در خواهد آمد.

مشخصات سه گونه شایع کلامیدیا

	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Chlamydia psittaci</i>
Inclusion morphology	Round, vacuolar	Round, dense	Large, variable shape, dense
Glycogen in inclusions	Yes	No	No
Elementary body morphology	Round	Pear shaped, round	Round
Susceptible to sulfonamides	Yes	No	No
Plasmid	Yes	No	Yes
Serovars	15	1	≥4
Natural host	Humans	Humans	Birds
Mode of transmission	Person to person, mother to infant	Airborne person to person	Airborne bird excreta to humans
Major diseases	Trachoma, STDs, infant pneumonia, lymphogranuloma venereum	Pneumonia, bronchitis, pharyngitis, sinusitis	Psittacosis, pneumonia, fever of unexplained origin

فاکتورهای بیماری‌زایی:

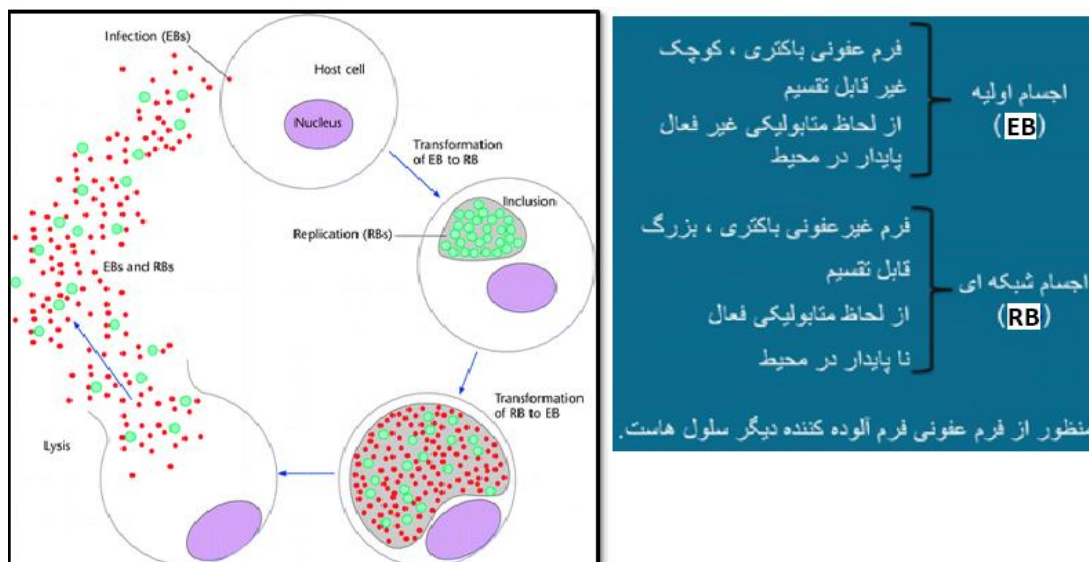
پپتیدوگلیکان: فاقد ان-استیل مورامیک اسید می باشد و به اثر لیزوزیم مقاوم است.

LPS: به عنوان آنتی ژن خانواده و جنس مطرح است. خاصیت اندوتوکسینی ضعیفی دارد.

MOMP: پروتئین های اصلی غشای خارجی (Major Outer Membrane Proteins) آنتی ژن گونه و سروتیپ هستند. این پروتئین ها بعنوان لکتین عمل نموده و به ان-استیل گلوکزآمین سطح سلول میزبان متصل می شوند. پروتئین OMP2 غنی از سیستئین است و عامل مقاومت بالای اجسام اولیه به شرایط سخت محیطی می باشد. پروتئین غشایی PmpD (Polymorphic Membrane Protein D) در مراحل ابتدایی کلونیزاسیون و اتصال باکتری به سلول های میزبان نقش دارد. انولاز (EnoA) و HSP60 نیز در پاسخ سیستم ایمنی و بیماری‌زایی باکتری نقش دارند.

سیستم ترشچی نوع III: انتقال افقی ژن های سیستم ترشچی نوع 3 در باکتری های گرم منفی به راحتی صورت می گیرد زیرا ژن های این سیستم ترشچی بر روی کروموزوم یا پلاسمید در کنار هم بصورت جزایر پاتوژنیسیته قرار دارند. اما ژن های سیستم ترشچی نوع 3 کلامیدیا حداقل در سه لوکوس متفاوت کروموزومی قرار دارد و درصد C+G در توالی آن مشابه درصد C+G سایر نواحی ژنوم است. بنابراین احتمال انتقالی بودن و دریافت ژن های این سیستم ترشچی از باکتری های دیگر کم است. سیستم ترشچی نوع 3 در کلامیدیا شامل فاکتورهای (Tarp (Translocated actin-recruiting) و پروتئین های (phosphoprotein) Pkn5، (Ser/Thr protein kinase) CopN، (negative regulator of TTS) و پروتئین های غشایی انکلوزیونی (IncA، IncB و IncC) می باشد. پروتئین های YopD و Cop (Chlamydia outer protein) سیستم ترشچی نوع 3 کلامیدیا و پروتئین CPAF (Chlamydia Protease-Proteasome like Factor) با فعالسازی کاسپاز 1 مانع از آپوپتوزیس سلول میزبان و سبب بقای داخل سلولی باکتری می شوند. پروتئین های غشایی انکلوزیونی CrpA (Cysteine-rich protein) و Cap1 (Class I accessible protein) در پاسخ لنفوسیت CD8⁺ نقش دارند.

چرخه زندگی کلامیدیا



کلامیدیا دارای چرخه زندگی منحصر به فردی می باشد. اجسام اولیه (Elementary Bodies: EB) عفونت را هستند و سلول های میزبان را آلوده می کنند. EB در خارج از سلول پایدار است، فعالیت متابولیکی ندارد و تکثیر نمی یابد. EB از طریق چند نوع آدهسین مانند پروتئین های اصلی غشای خارجی (MOMP) به سلول میزبان می چسبد و با اندوسیتوز وارد سلول می شود. سپس مانع از ادغام لیزوزوم با واکوئل کلامیدیایی (فاگوزوم) و تشکیل فاگولیزوزوم می شود و به این ترتیب از مرگ خود جلوگیری می کند. مدت اندکی پس از ورود به داخل سلول، پیوندهای دی سولفیدی پروتئین های غشای اجسام اولیه شکسته می شود و به اجسام بزرگی به نام اجسام شبکه ای (Reticulate Bodies: RB) تبدیل می شود. اجسام شبکه ای، شکل فعال و زنده باکتری هستند که فعالیت متابولیکی دارند. اجسام شبکه ای در مدت 2 تا 3 ساعت از طریق تقسیم دوتایی تکثیر می یابند تا اینکه در مدت یک تا سه هفته واکوئل داخل سلولی پر از اجسام شبکه ای می شود. سپس اجسام شبکه ای به اجسام اولیه تبدیل می شوند و از سلول خارج می شوند و دوباره باکتری چرخه خود را از سر می گیرند. چرخه داخل سلولی کلامیدیا از زمان ورود یک EB و تبدیل شدن به RB و تولید مجدد EB و خروج از سلول تقریباً 50 ساعت طول می کشد. تبدیل EB به RB توسط پروتئین های شبه هیستونی HctA و HctB کنترل می شود. بیان HctA توسط نوعی RNA آنتی سنس به نام IhtA (Inhibitor of hctA translation) کنترل می شود.

گونه	سرووار	روش انتقال	بیماری
<i>C. trachomatis</i>	A,B,Ba,C	Hand to eye, fomites, flies	Trachoma
	B,Ba,D-K	Sexual, intrapartum, hand to eye	Inclusion conjunctivitis; genital infection
	L ₁ ,L ₂ ,L ₃	Sexual	Lymphogranuloma venereum
<i>C. psittaci</i>	Many	Aerosol	Psittacosis
<i>C. pneumoniae</i>	TWAR ^a	Human to human	Respiratory infection

بیماری های عفونت کلامیدیا تراکوماتیس



تشخیص: بهترین روش تشخیصی PCR و تست های تکثیر اسیدهای نوکلئیک (NAAT) می باشد. تست های سرولوژی DFA و ELISA نسبتا غیرحساس هستند.

برای کشت (اختصاصیت بالا اما حساسیت پایین) از محیط های زیر استفاده می شود:

Yolk sac: جنین جوجه 6 تا 8 روزه

کشت های سلولی McCoy و HeLa

برای بررسی تراخم از روش های زیر استفاده می شود:

۱- بهترین تست DFA (فلورسنس آنتی بادی مستقیم) بر روی تراشه های ملتحمه چشم است.

۲- رد یابی IgA در اشک.

۳- رنگ آمیزی گیمسا یا دید از ترشحات چشم.

درمان: تتراسایکین ها

مایکوپلازما *Mycoplasma*

Scientific classification	
Domain:	Bacteria
Phylum:	Tenericutes
Class:	Mollicutes
Order:	Mycoplasmatales
Family:	Mycoplasmataceae
Genus:	<i>Mycoplasma</i>
	Nowak 1929



این باکتری ها دیواره ی سلولی ندارند و بجز مایکوپلازما پنومونیه که هوازی مطلق است سایر گونه ها بی هوازی اختیاری هستند. کوچکترین و ساده ترین اجرام آزادی می باشند که از صافی هایی به قطر 0.45 میکرومتر عبور می نمایند. مایکوپلازماها جهت رشد به کلسترول نیاز دارند و به همین دلیل در نواحی غشای سلول یوکاریوتی حاوی کلسترول تجمع می یابند. این باکتری ها قادر به سنتز پورین ها و پیریمیدین ها نمی باشند و نسبت به این مواد آکسوتروف می باشند. اکثر گونه ها مانند مایکوپلازما پنومونیه از گلوکز و یا برخی گونه ها مانند مایکوپلازما هومینیس از آرژنین به عنوان منبع اصلی انرژی استفاده می کنند. مایکوپلازماها و بویژه مایکوپلازما جنیتالایوم از نظر تغذیه ای سخت رشد (Fastidious) محسوب می شوند. مایکوپلازما پنومونیه عامل شایع پنومونی آتپیک بصورت عفونت مجاری فوقانی تنفسی منتشر شونده به مجاری تحتانی تنفسی (Walking Pneumonia) در سنین 5 تا 20 سالگی با دوره بیماری طولانی و تظاهرات خارج ریوی است. عفونت مایکوپلازما پنومونیه با بیماری های اتوایمن مانند اریتم مولتی فرم (سندروم استیونس-جانسون) مرتبط است. انتقال از طریق آئروسول ها و تنفسی رخ می دهد و در جمعیت های نزدیک به هم مانند مدارس و پادگان ها امکان بروز اپیدمی وجود دارد. با این حال اکثر موارد به صورت اسپورادیک (تک گیر) و یا در خانواده ها دیده می شود. انتقال در مایکوپلازما هومینیس، مایکوپلازما جنیتالایوم و اوره پلازما جنسی است.

فاکتورهای بیماریزایی: دارای ارگانل های اتصالی منحصر به فرد با انتهای باریک هستند که ساختار Tip نام دارد و حاوی آنتی ژن P1 بعنوان سوپر آنتی ژن می باشد. پروتئین P1 به اسید سیالیک اپیتلیوم دستگاه تنفسی اتصال می یابد. مایکوپلازما جنیتالایوم دارای آدهسین (MgPa Mycoplasma genitalium adhesion protein) می باشد. پروتئین های P1، P30، P65 (غنی از پرولین)، (High Molecular Weight) HMW و (Mhp: Mycoplasma) P97/P102 در اتصال مایکوپلازما به سلول های میزبان نقش دارند. مایکوپلازما پنومونیه H₂O₂ تولید می کند که به سلول های میزبان آسیب می رساند. توکسین (Community Acquired Respiratory Distress) CARDS (Syndrome) با اتصال و ورود به سلول های اپیتلیال تنفسی سبب واکوئل زایی و مرگ سلولی می شود. همانند زیر واحد S1 بوردتلا پرتوسیس سبب ADP ریبوزیلاسیون می شود. این توکسین در ایجاد سندروم دیسترس تنفسی اکتسابی از جامعه توسط مایکوپلازما پنومونیه نقش دارد.



مایکوپلازماها با ایجاد ناهنجاری در کروموزوم ها و متعاقب آن ایجاد نقص در پروتئین های سرکوب گر توموری P53 و Rb (Retinoblastoma)، سبب ترانسفورماسیون بدخیم و سرطانی شدن سلول های انسان می شوند. مایکوپلازما فرمنتانس (*M. fermentans*) از هفته یازدهم تا هجدهم عفونت سبب ترانسفورماسیون سلول میزبان می شود. برخی مطالعات نشان دهنده ارتباط عفونت مایکوپلازما هیورینیس (*M. hyorhinis*) با ایجاد انواع سرطان کولون، سرطان معده، سرطان پروستات، سرطان ریه و سرطان کلیه می باشد. سلول های روده بزرگ حاوی گلیکوپروتئین CD133 حساسیت بیشتری به عفونت مایکوپلازما هیورینیس و ابتلا به سرطان دارند. پروتئین سرطانزا P37 (Carcinogen) در مایکوپلازما هیورینیس و عفونت مایکوپلازما جنیتالیوم در ایجاد سرطان پروستات نقش دارند.

تشخیص و درمان: این باکتری ها در محیط کشت حاوی عصاره ی گوشت-پیتون-سرم اسب و عصاره ی مخمر رشد می کنند. کلونی مایکوپلازما پنومونیه برخلاف سایر مایکوپلازماها که ظاهر نیمرو مانند دارند، ظاهری گرانوله شفاف و توت مانند (Mulberry Shaped) دارد. در رنگ آمیزی نمونه بالینی با گیمسا به صورت چند شکلی (پلئومرفیک) با اشکال کوکوباسیل، کوکسی و ماریچی مشاهده می شوند. جهت مشاهده آنها از میکروسکوپ زمینه تاریک و میکروسکوپ فاز-کنترست استفاده می شود. روش های تشخیصی میکروسکوپی به این علت که باکتری دیواره ندارد و با روش گرم رنگ نمی شود و کشت به دلیل رشد کند باکتری، غیرحساس هستند. روش PCR حساس اما غیراختصاصی است. تست سرولوژی ثبوت مکمل (Complement Fixation) آنتی بادی های ضد آنتی ژن گلیکولیپیدی باکتری را ردیابی می کند اما حساسیت و اختصاصیت پایینی دارد. تست سرولوژی EIA در تعیین پروتئین اتصالی P1 باکتری، اختصاصیت قابل قبولی دارد. تست سرولوژی آگلوتینین سرد (اتصال آنتی بادی IgM به آنتی ژن A سطح اریتروسیت های انسانی در دمای 4 درجه سانتی گراد) در تعیین آنتی بادی های نوع IgM حساسیت و اختصاصیت پایینی دارد. درمان عفونت های مایکوپلازماها با تتراسایکلین است. در سوش های مقاوم از کلیندامایسین استفاده می شود. درمان عفونت های اوره پلازما با اریترومایسین انجام می شود زیرا به تتراسایکلین مقاوم است.

باکتری شناسی پزشکی

دکتر منوچهر احمدی هدایتی

عفونت های باکتریایی

151	عفونت های بسیار شایع
151	عفونت های پوستی
151	آرتریت
151	مننژیت
152	مسمومیت غذایی
153	عفونت گازگرفتگی
153	باکتری های گوشت خوار
153	عفونت های زئونوز
154	ارتباط باکتری با سرطان
155	پریودنتیت
156	عفونت های جنین
156	عفونت های کودکان
157	عفونت های بیمارستانی
159	عفونت های مجاری ادراری تناسلی
160	پنومونی
162	اسهال
165	واکسن های باکتریایی

@ باکتری های بسیار شایع در عفونت های انسانی

استافیلوکک اورئوس از عوامل شایع: اوتیت خارجی، کونژنکتیویت، کراتیت، اندوفتالمیت، امپیمما، پنومونی، آبسه کلیوی، سپسیس، آبسه مغزی، امپیمای سابدورال، ایمپتیگو، فولیکولیت، فورانکل و کاربونکل، پارونیشیا، سلولیت، زخم جراحی، زخم تروما، مسمومیت غذایی، استنومیلیت، آرتريت، عفونت پروتز

استافیلوکک های کواگولاز منفی از عوامل شایع: پريتونیت مرتبط با دیالیز، اندوکاردیت، سپسیس، عفونت پروتز

استرپتوکک پیوژنز از عوامل شایع: فارنژیت، امپیمما، ایمپتیگو، پارونیشیا، اریزیپلاس، سلولیت، فاشیت نکروزان

پنوموکک از عوامل شایع: سینوزیت، کونژنکتیویت، کراتیت، برونشیت، امپیمما، پنومونی، منژیت، امپیمای سابدورال

سودوموناس آئروژینوزا از عوامل شایع: کراتیت، فولیکولیت

هموفیلوس انفلونزا از عوامل شایع: سینوزیت، اوتیت مدیا، برونشیت

نایسریا گونرا از عوامل شایع: پروکتیت، آرتريت، اورتريت، سرویسیت

موراکسلا کاتارالیس از عوامل شایع: سینوزیت، اوتیت مدیا، برونشیت

اشریشیا کولای از عوامل شایع: سیستیت، پیلونفریت، پروستاتیت، پريتونیت، سپسیس

@ عوامل باکتریایی عفونت های پوستی شایع:

زرد زخم: استافیلوکک اورئوس و گاهی استرپتوکک پیوژنز

فولیکولیت: استافیلوکک اورئوس، سودوموناس آئروژینوزا

اکتیمما: استافیلوکک اورئوس، استرپتوکک پیوژنز

باد سرخ: استرپتوکک پیوژنز

سلولیت: استافیلوکک اورئوس

فاشیت نکروزان: استرپتوکک پیوژنز، ترکیبی از استرپتوکک های گروه B و C به همراه MRSA و کلاستریدیوم ها

@ باکتری های شایع عامل آرتريت: استافیلوکک اورئوس (بیشتر در بالغین فاقد فعالیت جنسی)، استرپتوکک ها،

هموفیلوس انفلونزا (در کودکان)، گنوکک (در بالغین دارای فعالیت جنسی)، ایکولای (در سالمندان)، مایکوباکتریوم

توبرکلوزیس (به همراه سالمونلا و بروسلا عامل آرتريت ستون فقرات)، سودوموناس آئروژینوزا (در کودکان دارای زخم

عمیق و اندوکاردیت)

@ باکتری های شایع عامل عفونت سیستم عصبی مرکزی: مننگوکک، لیستریا مونسایتوژنز، پنوموکک،

هموفیلوس انفلونزا، استرپتوکک آگالاکتیه، اسپیروکت ها، بی هوازی ها، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و ایکولای. عامل

شایع انسفالیت ویروس ها و بویژه ویروس تبخال می باشد. عفونت باکتریایی سیستم عصبی مرکزی معمولا به صورت مننژیت بروز می یابد. در موارد نادر عفونت تریپونما پالیدوم، بورلیا بورگدوفری، ریکتزیاها، بارتونلا هنسله و مایکوپلاسما می تواند انسفالیت و یا مننگوآنسفالیت ایجاد کند.

عوامل شایع مننژیت و انسفالیت و مشخصات آزمایشگاهی مایع مغزی نخاعی

	Normal	Bacterial Meningitis	Viral Meningitis	Fungal Meningitis ^b	Parasitic Meningitis	Tuberculous Meningitis	Encephalitis
WBC count (per μ L)	<5	>1000	25–500	40–600	150–2000	25–100	50–500
Differential of WBC	60–70% lymphocytes, \leq 30% monocytes/macrophages	\uparrow PMNs (\geq 80%)	Predominantly lymphocytes ^c	Lymphocytes or PMNs, depending on specific organism	\uparrow Eosinophils (\geq 50%) ^d	Predominantly lymphocytes ^c	Predominantly lymphocytes ^c
Gram's stain	Negative	Positive (in >60% of cases)	Negative	Rarely positive	Negative	Occasionally positive ^e	Negative
Glucose (mg/dL)	40–85	<40	Normal	\downarrow to normal	Normal	<50 in 75% of cases	Normal
Protein (mg/dL)	15–45	>100	20–80	150–300	50–200	100–200	50–100
Opening pressure (mmH ₂ O)	50–180	>300	100–350	160–340	Normal	150–280	Normal to \uparrow
Common causes	—	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	Enteroviruses	<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , and <i>Aspergillus</i> spp.	<i>Angiostrongylus cantonensis</i> , <i>Gnathostoma spinigerum</i> , <i>Baylisascaris procyonis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Herpesviruses, enteroviruses, influenza virus, rabies virus

باکتری های قابل انتقال از طریق غذا (Food-borne)

Organism	Implicated Food(s)
<i>Aeromonas</i> species	Meats, produce, dairy products
<i>Bacillus cereus</i>	Fried rice, meats, vegetables
<i>Brucella</i> species	Unpasteurized dairy products, meat
<i>Campylobacter</i> species	Poultry, unpasteurized dairy products
<i>Clostridium botulinum</i>	Vegetables, fruits, fish, honey
<i>Clostridium perfringens</i>	Beef, poultry, pork, gravy
<i>Escherichia coli</i>	
Enterohemorrhagic	Beef, unpasteurized milk, fruit juices
Enterotoxigenic	Lettuce, fruits, vegetables
Enteroinvasive	Lettuce, fruits, vegetables
<i>Francisella tularensis</i>	Rabbit meat
<i>Listeria monocytogenes</i>	Unpasteurized dairy products, coleslaw, poultry, cold-cut meats
<i>Flsiomonas shigelloides</i>	Seafood
<i>Salmonella</i> species	Poultry, unpasteurized dairy products
<i>Shigella</i> species	Eggs, lettuce
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ham, poultry, egg dishes, pastries
<i>Streptococcus</i> , group A	Egg dishes
<i>Vibrio cholerae</i>	Shellfish
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Shellfish
<i>Vibrio vulnificus</i>	Shellfish
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Unpasteurized dairy products, pork

باکتری های عامل تولید سم در غذا (Food Intoxication)

بakteri	علامت بالینی	منشاء آلودگی
1–6 h (دوره کمون)		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Nausea, vomiting, diarrhea	Ham, poultry, potato or egg salad, mayonnaise, cream pastries
<i>Bacillus cereus</i>	Nausea, vomiting, diarrhea	Fried rice
8–16 h		
<i>Clostridium perfringens</i>	Abdominal cramps, diarrhea (vomiting rare)	Beef, poultry, legumes, gravies
<i>B. cereus</i>	Abdominal cramps, diarrhea (vomiting rare)	Meats, vegetables, dried beans, cereals
> 16 h		
<i>Vibrio cholerae</i>	Watery diarrhea	Shellfish, water
Enterotoxigenic <i>Escherichia coli</i>	Watery diarrhea	Salads, cheese, meats, water
Enterohemorrhagic <i>E. coli</i>	Bloody diarrhea	Ground beef, roast beef, salami, raw milk, raw vegetables, apple juice
<i>Salmonella</i> spp.	Inflammatory diarrhea	Beef, poultry, eggs, dairy products
<i>Campylobacter jejuni</i>	Inflammatory diarrhea	Poultry, raw milk
<i>Shigella</i> spp.	Dysentery	Potato or egg salad, lettuce, raw vegetables
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Dysentery	Mollusks, crustaceans
<i>Clostridium botulinum</i>	Flaccid paralysis	Canned foods

بندهای ناقل عفونت های باکتریایی

باکتری های قابل انتقال از طریق آب

Organism	Disease
<i>Aeromonas</i> species	Gastroenteritis, wound infections, septicemia
<i>Campylobacter</i> species	Gastroenteritis
<i>Escherichia coli</i>	Gastroenteritis
<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia
<i>Legionella</i> species	Respiratory disease
<i>Leptospira</i> species	Systemic disease
<i>Mycobacterium marinum</i>	Cutaneous infection
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	Gastroenteritis
<i>Pseudomonas</i> species	Dermatitis
<i>Salmonella</i> species	Gastroenteritis
<i>Shigella</i> species	Gastroenteritis
<i>Vibrio</i> species	Gastroenteritis, wound infection, septicemia
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Gastroenteritis

Arthropod	Organism	Disease
Tick	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Human anaplasmosis (formerly called human granulocytic ehrlichiosis)
	<i>Borrelia afzelii</i>	Lyme disease
	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Lyme disease
	<i>Borrelia garinii</i>	Lyme disease
	<i>Borrelia</i> , other species	Endemic relapsing fever
	<i>Coxiella burnetii</i>	Q fever
	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Human monocytic ehrlichiosis
	<i>Ehrlichia ewingii</i>	Canine (human) granulocytic ehrlichiosis
	<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia
	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Rocky Mountain spotted fever
Flea	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Sporadic typhus
	<i>Rickettsia typhi</i>	Murine typhus
	<i>Yersinia pestis</i>	Plague
Lice	<i>Bartonella quintana</i>	Trench fever
	<i>Borrelia recurrentis</i>	Epidemic relapsing fever
	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Epidemic typhus
Mite	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Scrub typhus
	<i>Rickettsia akari</i>	Rickettsialpox
Sandfly	<i>Bartonella bacilliformis</i>	Bartonellosis (Carrión disease)

عوامل شایع عفونت های باکتریایی ناشی از گازگرفتگی:

سگ: استافیلوکک اورئوس، پاستورلا مولتوسیدا، بی هوازی ها، کاپنوسایتوفانگا اوکراسه آ

گربه: پاستورلا مولتوسیدا، استافیلوکک اورئوس، بی هوازی ها

انسان و میمون: استرپتوکک های وایریدنس، استافیلوکک اورئوس، هموفیلوس انفلونزا، بی هوازی ها، ایکنلا کورودنس

مار: سودوموناس آنروژینوزا، پروتئوس، باکترئیدس فراژیلیس، کلستریدیوم

جوندگان: استرپتوباسیلوس مونیلی فرمیس، لپتوسپیرا، پاستورلا مولتوسیدا

باکتری های گوشت خوار (Flesh-eating Bacteria): برخی باکتری ها منجر به التهاب و عفونت در بافت نرم

(Necrotizing Fasciitis) و از بین رفتن بافت پوست، چربی و عضلات می شوند. فاشیت نکروزان به ندرت در افراد

سالم جامعه رخ می دهد و بیشتر در افراد دارای سیستم ایمنی ضعیف رخ می دهد. استرپتوکک پیوژنز، استافیلوکک

اورئوس، ویبریو ولنیفیکوس، آنروموناس هیدروفیلا، کلستریدیوم ها، ایکولای و کلبسیلا از عوامل فاشیت نکروزان هستند.

آنزیم های باکتریایی و توکسین های باکتریایی (از طریق تحریک بیش از اندازه سیستم ایمنی و ماکروفاژها) سبب تجزیه و

هضم بافت نرم بدن می شوند. درمان فاشیت نکروزان با آنتی بیوتیک های قوی و دبریدمان جراحی انجام می شود.

عفونت های باکتریایی مرتبط با سرطان:

التهاب طولانی مدت متعاقب عفونت مزمن باکتری ها و آنتی ژن های باکتریایی، با تاثیر بر سلول های اپیتلیال سبب تحریک فزاینده ی لنفوسیت ها و تولید سایتوکاین های پیش التهابی می شود. سایتوکاین های پیش التهابی با تاثیر بر مسیر سیگنالینگ سلولی ROS/RNOS سبب آسیب به DNA سلول، موتاسیون و تکثیر خارج از کنترل سلول ها می شوند. از طرفی سلول های اپیتلیال تحریک شده، با ترشح کموکاین های CXCL-9 و CXCL-10 سبب تحریک لنفوسیت های T و تولید سایتوکاین های پیش التهابی می شوند. در این راستا لنفوسیت های B فعال شده به همراه فاکتورهای سلولی BCL10 و MALT1 فعال شده ناشی از موتاسیون، سبب غیر فعالسازی پروتئین سرکوبگر توموری P53 در فاکتور NF-KB می شوند. انکوپروتئین P37 مایکوپلازما نیز سبب غیر فعالسازی پروتئین سرکوبگر توموری P53 در فاکتور NF-KB می شود. برخی باکتری ها با تولید نیتروزآمین و تجزیه اسیدهای صفراوی به لیتوکولات و داکسی کلات با تاثیر بر مسیر سیگنالینگ سلولی ROS/RNOS در سرطان زایی نقش دارند. عفونت مزمن هلیکوباکتر پیلوری سبب کاهش ترشح هورمون سوماتواستاتین و متعاقب آن افزایش گاسترین در سلول های اپیتلیال معده می شود و افزایش گاسترین باعث تسریع تقسیم سلولی و آدنوکارسینومای معده، ریه و کلورکتال می شود. از طرفی انکوپروتئین CagA هلیکوباکتر پیلوری با تاثیر بر مسیر سیگنالینگ سلولی Ras-MAP کیناز سبب افزایش تقسیم سلولی می شود.

هلیکوباکتر پیلوری: عفونت طولانی مدت هلیکوباکتر پیلوری با ایجاد سرطان معده و لنفومای بدخیم بافت مخاطی معده (MALT) ارتباط دارد. از طرفی عفونت این باکتری مانع از بروز سرطان حلقی مری می شود. عفونت مزمن برخی دیگر از گونه های هلیکوباکتر با ایجاد سرطان مجاری صفراوی در ارتباط است.

استرپتوکوک بوویس: عفونت این باکتری با ایجاد سرطان کلورکتال (انتهای راست روده) در ارتباط است. عفونت باکترئیدس فراژیلیس و گونه های کلسترییدیوم نیز می توانند با ایجاد سرطان کولون در ارتباط باشند.

مایکوباکتریوم اولسرانس: با ایجاد زخم برولی در پوست می تواند با ایجاد سرطان پوست ارتباط داشته باشد. عفونت مایکوپلازما اولسرانس نیز می تواند با ایجاد سرطان پوست در ارتباط باشد.

کلامیدیا تراکومایتیس: عفونت طولانی مدت این باکتری در زنانی که همزمان به عفونت ویروس پاپیلومای انسانی مبتلا هستند شانس ابتلا به سرطان گردن رحم را افزایش می دهد.

کمپیلوباکتر ژژونی: در ایجاد ایمونوپرولیفراسیون روده کوچک نقش دارد.

کلامیدیا پنومونیه: برخی مطالعات نشان دهنده ارتباط عفونت کلامیدیا پنومونیه با ایجاد سرطان ریه می باشد.

کلامیدیا پسی تاسی: در ایجاد لنفومای بدخیم بافت مخاطی چشم نقش دارد.

بورلیا بورگدوفری: در ایجاد لنفومای بدخیم بافت مخاطی پوست نقش دارد.

سالمونلا: عفونت این باکتری با ایجاد سرطان کیسه صفرا در ارتباط است.

مایکوپلازما: عفونت برخی گونه های مایکوپلازما با انواع سرطان از جمله سرطان پروستات در ارتباط می باشد.

پروپیونی باکتریوم آکنس: عفونت این باکتری با ایجاد سرطان پروستات در ارتباط است.

نایسریا گونرا: عفونت مزمن این باکتری می تواند با ایجاد سرطان مثانه و گردن رحم در ارتباط باشد.

ترپونما پالیدوم: عفونت این باکتری می تواند با ایجاد سرطان پوست، دهان و گردن رحم در ارتباط باشد.

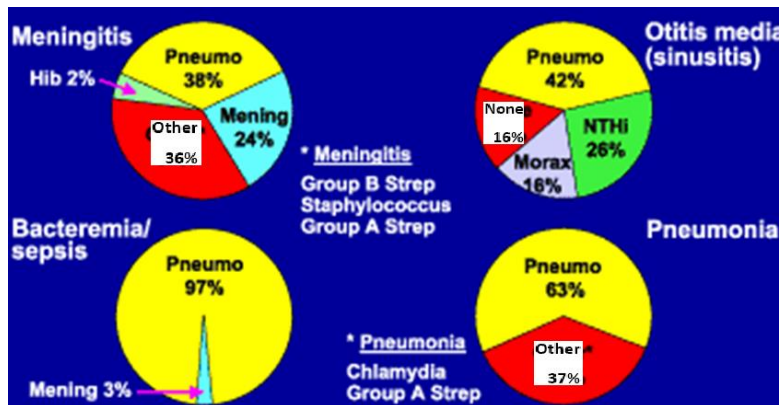
مشخصات عوامل میکروبی پریدونتیت

پاتوژن	مشخصات	نوع عفونت	فاکتورهای بیماری‌زایی
<i>Candida albicans</i>	مخمر	ثانویه، پایدار	مانوزیدها، مانان، فسفولیپاز، پروتئیناز، هیالورونیداز، اسید فسفاتاز، کندرویتین سولفاتاز، پروتئین های شوک حرارتی
<i>Campylobacter rectus</i>	باسیل گرم منفی، بی هوازی اختیاری، متحرک	اولیه	سیتوتوکسین، لایه S، لیپوپلی ساکارید، آریل سولفاتاز، H ₂ S، پروتئین های شوک حرارتی
<i>Enterococcus faecalis</i>	کوکسی گرم مثبت، بی هوازی اختیاری، غیرمتحرک	ثانویه، پایدار	لیپوتایکونیک اسید، ژلاتیناز، هیالورونیداز، سیتولایزین، ماده تجمعی، فرمون ها، پروتئین های شوک حرارتی
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	باسیل گرم منفی، بی هوازی اجباری	اولیه	لیپوپلی ساکارید، پروتئین های غشای خارجی، کپسول، پروتئین های شوک حرارتی، متابولیت ها (اسید بوتریک، اسید پروپیونیک، آمونیاک، اندول)
<i>Parvimonas micra</i>	کوکسی گرم مثبت، بی هوازی	اولیه	پپتیداز، هیالورونیداز، کپسول، H ₂ S
<i>Prevotella intermedia/nigrescens</i>	باسیل گرم منفی، بی هوازی اجباری، هورمون استروئیدی محرک رشد آن است	اولیه	لیپوپلی ساکارید، فیمبریه، پروتئین های شوک حرارتی، متابولیت ها (اسید استیک، اسید سوکسینیک، H ₂ S، آمونیاک، اندول)، فسفولیپاز، پروتئیناز، همولایزین ها، فسفاتاز
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	باسیل گرم منفی، بی هوازی اجباری، دارای پیگمان سیاه	اولیه	وزیکول لیپوپلی ساکارید (LPS Bleb)، کپسول، پروتئیناز، متابولیت های سمی (اسید بوتریک، اسید پروپیونیک، H ₂ S، اندول)، پروتئین های غشاء خارجی، فسفاتاز
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	باسیل گرم منفی، بی هوازی اجباری، غیرمتحرک	اولیه	فیمبریه کوتاه (Mfa1)، فیمبریه بلند (FimA)، فیمبریه جانبی (FimC,D,E)، کپسول پلی ساکاریدی، پروتئاز (Kgp و Rgp) Gingipain، لیپوپروتئین، وزیکول لیپوپلی ساکارید (LPS Bleb)، فیبرینولیزین، فسفولیپاز، هیالورونیداز، اسید فسفاتاز، کندرویتین سولفاتاز، DNase، همولایزین ها، پروتئین های شوک حرارتی، متابولیت ها (اسید بوتریک، اسید پروپیونیک، H ₂ S، آمونیاک، اندول، متیل مرکاپتان، دی متیل دی سولفید)
<i>Streptococcus anginosus Group (intermedius and constellatus)</i>	کوکسی گرم مثبت، آنروتولرننت	اولیه، ثانویه، پایدار	پپتیدوگلیکان، لیپوتایکونیک اسید، آنزیم ها و متابولیت ها
<i>Tannerella forsythia</i>	گرم منفی، بی هوازی اجباری	اولیه	پروتئین BspA، پروتئاز شبه تریپسین (Prth)، گلیکوزیدازها (NanH و SiaHI)، لایه S، متابولیت ها (اسیدهای آلی بوتریک، پروپیونیک، استیک، ایزوالریک و فنیل استیک)، فسفاتاز، فاکتور القاگر آپویتوزیس، پروتئین های شوک حرارتی
<i>Treponema denticola</i>	گرم منفی، بی هوازی اجباری، مارپیچی شکل، متحرک، پروتئولیتیک	اولیه	پروتئین های سطحی، پروتئین شبه کیموتریپسین، آنزیم های هیدرولیتیک و پروتئولیتیک، لیپوپلی ساکارید، لیپوپروتئین، فسفولیپاز، متابولیت ها (اسید استیک، اسید لاکتیک، H ₂ S)، تاژک، پروتئین های شوک حرارتی

عفونت های منتقله از مادر به جنین



عفونت های باکتریایی شایع در کودکان



شایعترین عفونت های باکتریایی در کودکان مننژیت، عفونت گوش میانی، سینوزیت، سپتی سمی و پنومونی می باشد.

شایعترین عامل مننژیت کودکان: پنوموکک، مننگوکک، استرپتوکوک آگالاکتیه، استافیلوکک، استرپتوکوک پیوژنز و هموفیلوس آنفلوانزا می باشد.

شایعترین عامل عفونت گوش میانی و سینوزیت کودکان: پنوموکک، هموفیلوس آنفلوانزا فاقد کپسول و موراکسلا کاتارالیس می باشد.

شایعترین عامل پنومونی کودکان: پنوموکک، کلامیدیا تراکومایتیس و استرپتوکوک پیوژنز می باشد.

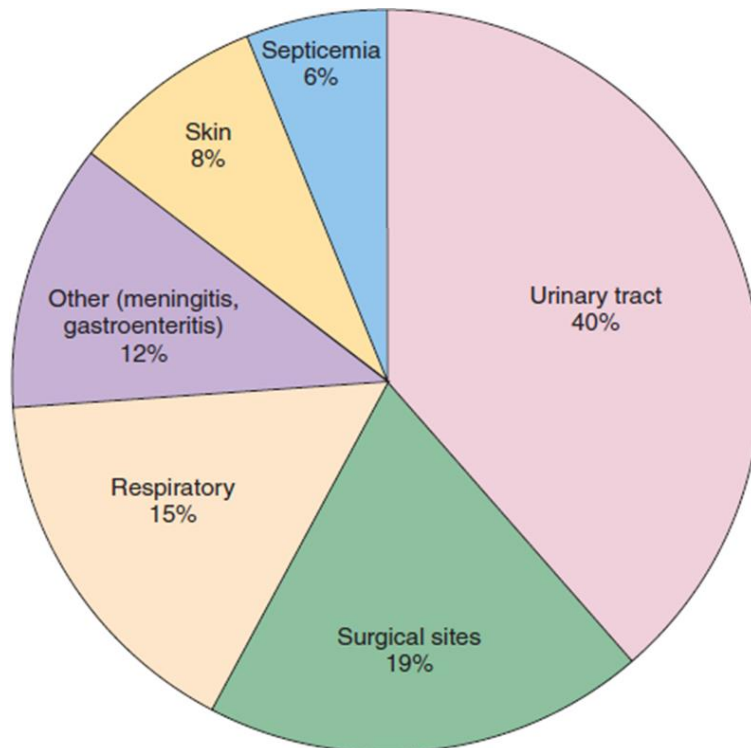
شایعترین عامل باکتریایی و سپتی سمی کودکان: پنوموکک و مننگوکک می باشد.

عفونت های بیمارستانی

عفونت حاصل از بستری شدن در بیمارستان، پس از گذشت 48 الی 72 ساعت از زمان پذیرش، به شرطی که بیمار قبلاً آن عفونت را نداشته است، عفونت بیمارستانی نام دارد. هنگامی که باکتری در سطوح بدن و یا بافت های بدن کلونیزه شود عفونت رخ داده است. عفونت باکتریایی می تواند به حالت نهفته باقی بماند، قبل از بروز بیماری حذف شود و یا منجر به بیماری با یا بدون علائم بالینی شود.

انواع عفونت های بیمارستانی

- عفونت مجاری ادرای (UTI)
- عفونت جراحی
- پنومونی
- مننژیت
- گاستروانتریت
- عفونت پوست
- سپتی سمی



انواع عفونت های بیمارستانی

1- عفونت با منشأ داخلی

2- عفونت با منشأ خارجی

5 راه انتقال عفونت های بیمارستانی

- تماس مستقیم
- ذرات معلق
- هوا
- ظروف و وسایل بی جان
- حشرات

باکتری های شایع عامل عفونت های بیمارستانی

نوع عفونت	باکتری گرم منفی	باکتری گرم مثبت
Burns	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Skin infections		<i>S. aureus</i>
Throat		<i>Streptococcus pyogenes</i>
Otitis media	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Pneumonia	<i>H. influenzae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
Endocarditis		<i>S. aureus, Enterococcus faecalis</i>
Septicemia	<i>Escherichia coli</i>	<i>S. aureus, S. pyogenes</i>
Gastrointestinal tract	<i>Salmonella enterica serovar Typhimurium</i> <i>Helicobacter pylori, E. coli, Shigella dysenteriae</i>	
Urinary tract	<i>E. coli</i>	<i>Enterococcus sp.</i>

عوامل شایع UTI (عفونت مجاری ادراری)

- **ایکولای:** شایع ترین عامل، بیشتر در افراد بدون عفونت سیستمیک و در شرایط بحرانی مانند بستری های بخش های مراقبتی و دارای شرایط طبیعی رخ می دهد.
- **پروتئوس میرابیلیس:** در افراد با مشکل سیستمیک و شرایط بحرانی بیشتر رخ می دهد (بیشتر در شرایطی که به مدت طولانی از کاتتر استفاده می شود).
- **کلبسیلا پنومونیه:** بیشتر در افراد دیابتی
- **سودوموناس آنروژینوزا:** بیشتر در افراد دارای عفونت بیمارستانی و بستری رخ می دهد
- **انتروکوک فکالیس:** بیش تر در افراد دارای پیوند عضو روی می هد.
- **استافیلوکوک ها:** ساپروفیتیکوس: بیشتر در خانم های جوان دارای فعالیت جنسی (سوش های اوره آز مثبت). اپیدرمیدیس: بیشتر در بیماران دارای کاتتر (بیوفیلم تشکیل می شود).

انواع عفونت های مجاری ادراری و عوامل باکتریایی آنها

Urinary Tract Infections	
Cystitis and pyelonephritis	<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , other Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , group B <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i> species, <i>Aerococcus urinae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Renal calculi	<i>Proteus mirabilis</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Corynebacterium urealyticum</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Renal abscess	<i>Staphylococcus aureus</i> , mixed anaerobes and aerobes, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Prostatitis	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , other Enterobacteriaceae, <i>Enterococcus</i> species, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> and other species

میکروب های قابل انتقال از طریق تماس جنسی

BACTERIA	VIRUSES	OTHER ^a
Transmitted in Adults Predominantly by Sexual Intercourse		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	HIV (types 1 and 2)	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Human T-cell lymphotropic virus type I	<i>Phthirus pubis</i>
<i>Treponema pallidum</i>	Herpes simplex virus type 2	
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Human papillomavirus (multiple genotypes)	
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	Hepatitis B virus ^b	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Molluscum contagiosum virus	

عفونت های تناسلی و عوامل باکتریایی

Genital Infections	
Genital ulcers	<i>Treponema pallidum</i> , <i>Haemophilus ducreyi</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Klebsiella granulomatis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Urethritis	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Vaginitis	<i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mobiluncus</i> species, <i>Gardnerella vaginalis</i>
Cervicitis	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , group B <i>Streptococcus</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Actinomyces</i> species

پنومونی

پنومونی از بیماری های عفونی شایع انسان است. تقریباً 7% از جمعیت جهان به پنومونی مبتلا هستند و سالانه 4 میلیون مرگ و میر به علت پنومونی رخ می دهد. تقریباً از هر 100 مورد پنومونی یک مورد منجر به مرگ می شود. ممکن است باکتری عامل پنومونی از محیط خارج و از طریق مجاری تنفسی وارد بدن شود (Inhalation) و یا منشا اندوژن و داخلی داشته باشد (Aspiration). بر اساس منشاء انتشار عفونت، پنومونی با منشا خارجی به دو نوع پنومونی اکتسابی از جامعه (Community Acquired Pneumonia :CAP) و پنومونی اکتسابی از بیمارستان (Hospital :HAP Acquired Pneumonia) تقسیم می شود. بر اساس یافته های بالینی، پنومونی به دو صورت تیپیک (ذات الریه) و آتیپیک بروز می یابد. در پنومونی تیپیک سلول های ریوی درگیر می شوند و شروع ناگهانی تب، لرز، درد قفسه سینه، سرفه همراه با ترشحات و خلط (Productive Cough) و تنگی نفسی از علائم بالینی است. در پنومونی آتیپیک معمولاً ریه ها درگیر نمی شوند و نواحی فوقانی دستگاه تنفسی محل عفونت می باشد. در پنومونی آتیپیک (فارنژیت، لارنژیت، نازوفارنژیت و ...) تب بدون لرز، درد عضلانی، بی حالی و سستی، سرفه خشک و بدون ترشحات (Nonproductive Cough) همراه با عوارض خارج از سیستم تنفسی مانند اسهال، گوش درد، راش و ... وجود دارد. در پنومونی مزمن درگیری سیستم تنفسی به آرامی و طی هفته ها تا ماه ها به صورت تدریجی رخ می دهد. از عوامل باکتریایی پنومونی مزمن میکوباکتریوم توبرکلوزیس، میکوباکتریوم کانزاسی (در بیماران سرکوب سیستم ایمنی)، میکوباکتریوم آویوم-اینتراسلولار (در بیماران مبتلا به ایدز)، فلور بی هوازی دهان، اکتینومایسیس اسرائیلی، نوکاردیا آستروئیدس و بورخولدریا سودومالئی می باشد. پنومونی اسپیراسیون متعاقب عفونت سیستم تنفسی با منشاء اندوژن و داخلی (میکروب های حلق و مری) رخ می دهد و مجموعه ای از میکروب ها بصورت ترکیبی عامل این نوع پنومونی می باشد. تابلوی بالینی پنومونی اسپیراسیون بسیار مشابه پنومونی تیپیک است با این تفاوت که در پنومونی اسپیراسیون لرز به دفعات رخ می دهد و در کشت خلط فلور طبیعی دهان رشد می کند. باکترئوئیدس ملانینوژنیکوس، پیتواسترپتوکک، فوزوباکتریوم پورفیروموناس، پروتلا، استافیلوکک اورئوس، پنوموکک، ایکولای و از عوامل پنومونی اسپیراسیون می باشند.

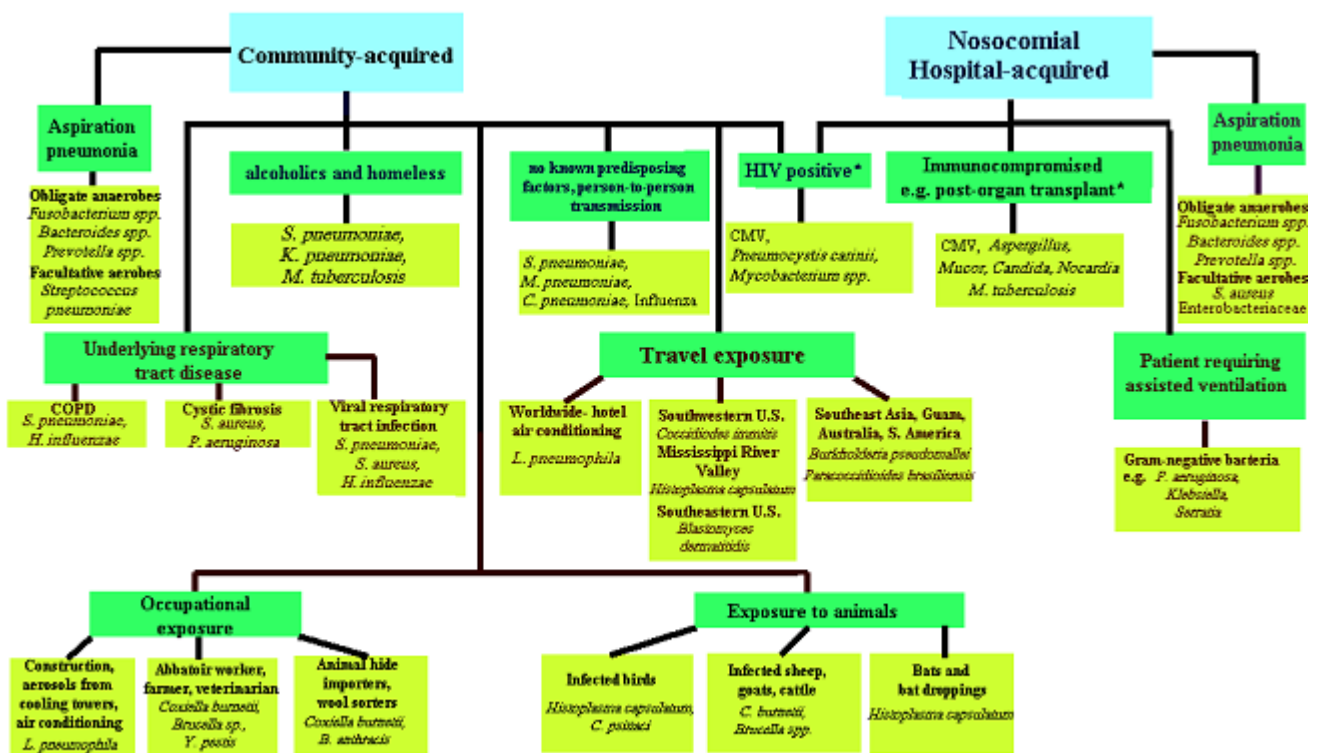
با توجه به تابلوی بالینی نمی توان به عامل عفونی پنومونی تیپیک و آتیپیک پی برد و نیاز به تشخیص آزمایشگاهی می باشد. لژیونلا پنوموفیلا و کلامیدیا پسی تاسی می توانند هر دو نوع پنومونی تیپیک و آتیپیک را ایجاد کنند. جهت تشخیص پنومونی نیاز به انجام رادیوگرافی قفسه سینه، رنگ آمیزی و کشت خلط، کشت خون و تست های هماتولوژی و سرولوژی می باشد. در پنومونی تیپیک مقادیر فاکتورهای خونی (C-Reactive Protein) CRP و (Erythrocyte) ESR و (Sedimentation Rate) افزایش می یابند که نشان دهنده التهاب می باشد. اما در پنومونی آتیپیک این فاکتورها به آرامی افزایش و یا افزایش چندانی ندارند. از نمونه ادرار جهت ردیابی آنتی ژن های لژیونلا پنوموفیلا و پنوموکک استفاده می شود. از تست های سرولوژیک جهت ردیابی آنتی ژن های پنوموکک، میکوپلازما پنومونیه، بوردتلا پرتوسیسی و کوکسیلا بورتنتی در سرم بیمار استفاده می شود.

عوامل پنومونی اکتسابی از جامعه: پنوموک (50% موارد)، هموفیلوس آنفلانزا (20% موارد)، ویروس ها، کلامیدوفیلا پنومونیه، مایکوپلاسما پنومونیه، استافیلوکوکوس اورئوس، موراکسلا کاتارالیس، لژیونلا پنوموفیلا و ...

عوامل پنومونی اکتسابی از بیمارستان: انتروباکتریاسه (60% موارد شامل کلبسیلا پنومونیه و ...)، سودوموناس آنروژینوزا، استافیلوکوک اورئوس، قارچ، بی هوازی ها، پنوموکک، هموفیلوس آنفلانزا، ویروس ها

عوامل پنومونی تنبیک: پنوموکک (شایعترین در بالغین)، استافیلوکوک اورئوس (شایعترین عامل پنومونی تنبیک بیمارستانی)، کلبسیلا پنومونیه (شایع در افراد الکلی)، هموفیلوس آنفلانزا، موراکسلا کاتارالیس (شایع در افراد دارای بیماری تنفسی انسداد ریوی مزمن)، استرپتوکوک پیوژنز، استرپتوکوک آگالاکتیه (شایع در نوزادان)، فرانسیسلا تولارنسیس، یرسینیا پستیس، اسپینتوباکتر باومانی، سودوموناس آنروژینوزا، ایکولای، مننگوکک، باسیلوس آنتراسیس، بورخولدریا سودومالئی، بورخولدریا مالئی، پروتئوس و سراشیا.

عوامل پنومونی آتیبیک: مایکوپلاسما پنومونیه (شایعترین در بالغین)، ویروس ها (انفلونزا A و B، رینوویروس، آدنو ویروس و ...)، لژیونلا پنوموفیلا، کلامیدیا تراکومایتیس (شایع در نوزادان)، کلامیدیا پسی تاسی، کلامیدیا پنومونیه، کوکسیلا بورنتی، فرانسیسلا تولارنسیس و مایکوباکتریوم ها.



*These infection are often due to reactivation of endogenous infections rather than community or hospital acquired infections.

اسهال

اسهال (Diarrhea) وضعیتی است که در آن فرد بیمار دست کم سه بار در روز مدفوع آبکی و روان دفع می کند. این حالت می تواند چند روز ادامه داشته باشد و موجب کم آبی بدن (دهیدراتاسیون) شود. نشانه های کم آبی معمولاً با از بین رفتن کشش طبیعی پوست و در حالات حادتر منجر به کاهش ادرار، رنگ پریدگی، ضربان سریع قلب و کاهش واکنش به محرک های محیطی می شود. سالیانه 3 تا 5 میلیارد مورد اسهال در جهان، مخصوصاً در کشورهای در حال توسعه رخ می دهد که 3 تا 6 میلیون مرگ و میر به همراه دارد. بیش از 80% موارد مرگ و میر در نوزادان کمتر از یک سال سن رخ می دهد. میکروب ها می توانند اسهال آبکی و اسهال خونی ایجاد کنند. میکروب می تواند با کاهش سطح جذب از طریق اشغال سطوح سلول های روده و یا تخریب میکروویلی های روده سبب کاهش جذب آب و املاح و در نتیجه اسهال آبکی شود. همچنین توکسین میکروب ها با تاثیر بر کانال های انتقال مواد در سلول های روده سبب افزایش دفع آب و الکترولیت ها و ایجاد اسهال آبکی می شوند. میکروب ها بوسیله ی تهاجم به سلول های روده (دیسانتری) و یا از طریق توکسین ها می توانند در سلول های روده نکروز ایجاد کرده و سبب خونریزی و ایجاد اسهال خونی شوند.

انواع اسهال:

اسهال ترشچی (Secretory) به علت افزایش ترشحات از روده کوچک و کاهش جذب آب است. مانند اسهال در وبا که ترشح کلر از روده افزایش و متعاقب آن جذب آب کاهش می یابد.

اسهال اسمزی متعاقب مصرف قند یا نمک فراوان رخ می دهد. به علت عدم جذب، مقادیر مازاد بر نیاز قند و نمک در روده باقی می مانند و در هنگام دفع به همراه خود آب را نیز دفع می کنند. در بیماری عدم تحمل لاکتوز به علت نقض در آنزیم تجزیه کننده لاکتوز (لاکتاز) در سلول های روده، این قند جذب نمی شود و به همراه آن آب نیز دفع می شود و اسهال رخ می دهد.

در **اسهال آگزوداتیو** به همراه مدفوع، چرک و خون دفع می شود. این نوع اسهال همراه با بیماری های التهابی روده از قبیل بیماری کرون، کولیت اولسراتیو و یا بعضی از عفونت ها رخ می دهد.

در **اسهال التهابی** به علت آسیب به سلول های پوششی روده مقدار فراوانی پروتئین به همراه آب دفع می شود که منجر به اسهال می شود.

اسهال دیسانتری به علت تهاجم میکروب هایی مانند شیگلا، سالمونلا و آنتاموبا به سلول های پوششی روده و ایجاد نکروز رخ می دهد که سبب خونریزی از روده و مشاهده خون در مدفوع می شود.

اسهال حاد و اسهال مزمن: اسهال حاد و شدید با دوره بیماری کوتاه به علت روتا ویروس در کودکان کمتر از 5 سال سن رخ می دهد. اسهال حاد در مسافران بیشتر به علت عفونت باکتریایی رخ می دهد. از دیگر عوامل اسهال حاد مسمومیت با قارچ سمی و برخی داروها می باشد. معمولاً اسهال مزمن با دوره بیماری طولانی به علت ناهنجاری ها و بیماری های روده ای مانند کولیت اولسراتیو، بیماری کرون، بیماری سلیاک، کولیت میکروسکوپیک، سندروم روده تحریک پذیر (Irritable Bowel Syndrome) و سوء جذب اسید صفاوی رخ می دهد.

عوامل عفونی اسهال:

در میان ویروس ها نوروویروس شایعترین عامل اسهال ویروسی در بزرگسالان و روتاویروس شایعترین عامل اسهال ویروسی در کودکان زیر 5 سال سن می باشند. آدنوویروس نوع 40 و 41، آستروویروس، سائتومگالوویروس، ویروس نورواک و ویروس های هپاتیت از دیگر عوامل شایع اسهال ویروسی می باشند. کمپیلوباکتر ژرونی، کلستریدیوم دیفیسیل و برخی پاتوتایپ های ایکولای از شایعترین عوامل اسهال باکتریایی می باشند. سالمونلا تیفی موریوم و شیگلا دیسانتری نیز از دیگر عوامل شایع اسهال باکتریایی هستند. کلستریدیوم دیفیسیل شایعترین عامل اسهال متعاقب مصرف آنتی بیوتیک های وسیع الطیف می باشد. عفونت مزمن تک یاخته های کریبتوسپورییدیوم، ژیا ردیا لامبلیا، آنتاموبا هیستولیتیکا، بلاستوسیسیتیس هومینیس و سیکلوسپورا کایتانسیس از عوامل شایع اسهال انگلی می باشند.

عوامل شایع باکتریایی اسهال:

کمپیلوباکتر ژرونی: ID₅₀ این باکتری 500 عدد است. یک باکتری زئونوز است که از گوشت و شیر حیوانات اهلی به انسان منتقل می شود. آب آلوده به مدفوع حیوانات نیز در انتقال باکتری به انسان نقش دارد. این باکتری می تواند در تماس مستقیم از طریق مدفوعی-دهانی از شخصی به شخص دیگر نیز منتقل شود. دوره کمون اسهال کمپیلوباکتریایی 2 تا 5 روز است. عفونت روده ای این باکتری اسهال آبکی تا خونی به مدت 2 تا 5 روز ایجاد می کند. شیوع اسهال این باکتری در کشور آمریکا تا بیش از یک میلیون مورد در سال تخمین زده می شود. عفونت کمپیلوباکتریایی می تواند عوارض دیگری مانند سپسیس، آرتريت و سندروم گیلن باره در پی داشته باشد.

کلستریدیوم دیفیسیل: این باکتری عامل اسهال آنتی بیوتیکی و کولیت با غشاء کاذب است. 5% افراد سالم جامعه و 20% بیماران بستری در بیمارستان حامل این باکتری در روده هستند. دوره کمون اسهال ناشی از عفونت این باکتری از 2 روز تا 6 هفته می باشد. این باکتری عامل نوعی اسهال آبکی، حجیم و بدبو می باشد. کلستریدیوم دیفیسیل شایعترین عامل اسهال در گروه سنی بزرگسالان است. شیوع اسهال این باکتری در کشور آمریکا تا بیش از سیصد هزار مورد در سال تخمین زده می شود. عدم درمان کولیت با غشای کاذب می تواند منجر به مرگ شود.

اشریشیا کولای: پاتوتایپ های اسهال زای ایکولای در ایجاد نوعی اسهال به نام اسهال مسافرتی نقش دارند. منشاء عفونت با این باکتری، آب و غذای آلوده به مدفوع انسان می باشد. دوره کمون اسهال مسافرتی یک تا سه روز است. تهوع، استفراغ و اسهال آبکی به مدت یک تا سه روز از علائم بالینی اسهال مسافرتی می باشد. شیوع اسهال این باکتری در کشور آمریکا تا بیش از هشتاد هزار مورد در سال تخمین زده می شود.

سالمونلا تیفی موریوم: یک باکتری زئونوز است که از طریق آب، شیر و غذای آلوده به مدفوع طیور و حیوانات به انسان منتقل می شود. حاملین سالم عفونت این باکتری در انتشار و بقای باکتری در جامعه نقش دارند. ID₅₀ این باکتری در

ایجاد عفونت بیش از 10^6 باکتری است. دوره کمون اسهال ناشی از عفونت این باکتری 8 تا 48 ساعت است. اسهال غیرخونی، تهوع، استفراغ، سر درد و تب به مدت یک تا دو هفته از علائم بالینی اسهال ناشی از عفونت این باکتری است. ممکن است راش های قرمز رنگ در سطح پوست نواحی شکم ایجاد شود. شیوع اسهال این باکتری در کشور آمریکا تا چهل و پنج هزار مورد در سال تخمین زده می شود.

شیگلا دیسانتری: گونه های شیگلا عامل شیگلوز یا نوعی اسهال حاوی پرک و خون به نام اسهال دیسانتری می باشند. ID₅₀ این باکتری در ایجاد عفونت کمتر از 200 باکتری است. خود انتقالی از طریق مدفوعی دهانی و آب و غذای آلوده به مدفوع انسانی در انتقال و انتشار عفونت در بین انسان ها نقش دارد. انتقال از شخصی به شخص دیگر از طریق مدفوعی-دهانی نیز رخ می دهد. دوره کمون اسهال شیگلایی یک تا هفت روز است. اسهال حاوی چرک، مخاط و خون، درد و کرامپ های رکتوم، تب استفراغ و تهوع به مدت 2 تا 3 روز از علائم بالینی اسهال شیگلایی می باشد. ممکن است علائم عصبی مخصوصا در کودکان به صورت گیجی و کاهش هوشیاری رخ دهد. شیوع اسهال این باکتری در کشور آمریکا بیش از هجده هزار مورد در سال تخمین زده می شود.

اشریشیا کولی انتروهومورائیک: سروتایپ O157:H7 ایکولای عامل اسهال خونی، کولیت همورائیک کشنده و سندروم اورمی همولیتیک همراه با نقص کلیوی می باشد. ID₅₀ این باکتری در ایجاد عفونت 10 باکتری است. شیر، آب میوه و گوشت آلوده به مدفوع از منابع شایع انتقال باکتری به انسان هستند. شیوع اسهال این باکتری در کشور آمریکا تا سه هزار مورد در سال تخمین زده می شود. عدم درمان عفونت این باکتری می تواند منجر به مرگ شود.

سالمونلا تیفی: سالمونلا تیفی به همراه سالمونلا پاراتیفی عامل تب تیفوئید یا حصبه با علائم بالینی تب بالا (40°C)، سردرد، درد عضلانی و درد معده، بی حالی، کاهش اشتها و نقاط قرمز رنگ سطح پوست شکم می باشند. دوره کمون بیماری حصبه 8 تا 48 ساعت است. ID₅₀ این باکتری در ایجاد عفونت بیش از 10^6 باکتری است. آب آلوده به مدفوع در انتقال باکتری به انسان نقش دارد. بیماری حصبه می تواند منجر به سوراخ شدن روده، خونریزی از روده، نقص کلیوی، پریتونیت و حتی مرگ شود. شیوع بیماری حصبه در کشور آمریکا تا چهار صد مورد در سال تخمین زده می شود.

ویبریو کلرا: این باکتری عامل بیماری وبا با علائم بالینی اسهال بی رنگ، بی بو و آبی همراه با مخاط روده (اسهال آب برنجی) به مدت یک تا سه روز می باشد. بیمار مبتلا به وبا ممکن است تا ساعتی یک لیتر آب به صورت اسهال دفع کند. دوره کمون بیماری وبا دو تا سه روز است. ID₅₀ این باکتری در ایجاد عفونت بیش از 10^8 باکتری است. آب آلوده به مدفوع در انتقال باکتری به انسان نقش دارد. همانند سالمونلا حاملین سالم این باکتری در کیسه ی صفرا در انتشار و بقای باکتری در جامعه نقش دارند. در صورت عدم درمان تا 50 درصد موارد بیماری وبا منجر به مرگ در طی 48 ساعت خواهد شد. شیوع بیماری وبا در کشور آمریکا تا کمتر از 10 مورد در سال تخمین زده می شود.

واکسن های باکتریایی به ترتیب فراوانی تجویز

کورینه باکتریوم دیفتریه: نوع واکسن توکسوئید است که در کودکان و بالغین تجویز می شود. سال 1939 تولید شد.

کلستریدیوم تتانی: نوع واکسن توکسوئید است که در کودکان و بالغین تجویز می شود. سال 1949 تولید شد.

بوردتلا پرتوسیسی: نوع واکسن اجزای باکتری است که در کودکان و نوجوانان تجویز می شود. سال 1981 تولید شد.

هموفیلوس انفلونزا تیپ b (Hib): نوع واکسن کپسول پلی ساکاریدی کونژوگه با پروتئین (سال تولید 1990) که در کودکان تجویز می شود.

مننگوکک تیپ A و C: نوع واکسن کپسول پلی ساکاریدی باکتری کونژوگه با پروتئین (سال تولید 2000) یا کپسول پلی ساکاریدی (سال تولید 1969) است که در افراد در خطر (شخص فاقد طحال)، مسافران نواحی اپیدمیک مخصوصا سربازان و کودکان تجویز می شود.

پنوموکک: نوع واکسن کپسول پلی ساکاریدی باکتری کونژوگه با پروتئین (سال تولید 1983) یا کپسول پلی ساکاریدی (سال تولید 2000) است که در افراد در خطر (شخص فاقد طحال)، کودکان و افراد مسن تجویز می شود.

ویبریو کلرا: نوع واکسن سلول کشته شده باکتری (سال تولید 1994) که در مسافران در معرض خطر تجویز می شود.

سالمونلا تایفی: نوع واکسن سلول کشته شده باکتری (سال تولید 1912) یا پلی ساکارید پوشش باکتری (سال تولید 1991) است که در مسافران در معرض خطر، افراد یک خانواده و کارکنان فاضلاب تجویز می شود.

باسیلوس آنتراسیسی: نوع واکسن سلول کشته شده باکتری است که در اشخاص مرتبط با پشم و پوست حیوانات و اشخاص نظامی تجویز می شود.

یرسینیا پستیسی: نوع واکسن سلول کشته شده باکتری که در دامپزشکان و اشخاص مرتبط با حیوانات تجویز می شود.

فرانسیسلا تولارنسیسی: نوع واکسن سلول باکتری تخفیف حدت یافته است که در اشخاص مرتبط با حمل و نقل حیوانات و نواحی اپیدمیک تجویز می شود.

کوکسیلا بورنتی: نوع واکسن سلول باکتری غیرفعال شده است که در کارکنان آزمایشگاه مرتبط با کوکسیلا بورنتی و اشخاص مرتبط با حمل و نقل گوسفندان تجویز می شود.

مایکوباکتریوم توپرکلوزیس: نوع واکسن سلول باکتری تخفیف حدت یافته ی مایکوباکتریوم بویس (BCG: Bacillus Calmette-Guerin) است که در نواحی اندمیک تجویز می شود. در سال 1921 تولید شد.

References

- **Alcamo**: Fundamentals Microbiology, 9th Edition (2013)
- **Bailey & Scotts**: Diagnostic Microbiology, 13th Edition (2013)
- **Harrisons**: Principles of Internal Medicine, 19th Edition (2015)
- **Jawetz**: Medical Microbiology, 27th Edition (2016)
- **Mahon**: Textbook of Diagnostic Microbiology, 4th Edition (2015)
- **Max Sussman**: Molecular Medical Microbiology, 2th Edition (2014)
- **Murray**: Medical Microbiology, 8th Edition (2016)
- **Sherris**: Medical Microbiology, 6th Edition (2014)
- **Talaro**: Foundations in Microbiology, 4th Edition (2015)
- **Todar**: Online Textbook of Bacteriology, (2012)
- **Topley & Wilsons**: Microbiology and Microbial Infections, 13th Edition (2014)
- **Tortora**: Microbiology - An Introduction, 11th Edition (2013)
- **Wilson**: Bacterial Pathogenesis, 3th Edition (2011)